

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Ciclosporine
IKERVIS 1 mg/mL,
Collyre en émulsion
Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 31 août 2022**

- **Kératite sévère**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

L'essentiel

Avis défavorable au remboursement 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.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

- la correction des facteurs favorisants, autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux, collyres contenant des conservateurs, en particulier les ammoniums quaternaires) ;
- 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).

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* 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 dont la ciclosporine topique et les corticoïdes par voie locale à courte durée,
- Tétracyclines (meibomite, rosacée),
- Bouchons méatiques,
- Sécrétagogue topiques (ex : rébamipide et diquafosol ; non disponibles en France),
- Lunettes à chambre humide.

→ **Niveau 3 :** si les traitements du Niveau 2 sont insuffisants, ajouter :

- Sécrétagogues oraux (ex : pilocarpine)
- Sérum autologue,
- Lentilles de contact/verres scléreaux.

→ **Niveau 4 :** si les traitements du Niveau 3 sont insuffisants, ajouter :

- Corticoïdes par voie locale à longue durée (hors AMM),
- Occlusion lacrymale permanente,
- Chirurgie (dont greffe de membrane amniotique),

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

La Commission rappelle que les conservateurs présents dans les collyres peuvent induire, en cas d'administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire et que, de ce fait, les collyres sans conservateur doivent être privilégiés.

Place d'IKERVIS (ciclosporine) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :


- de l'absence de démonstration, dans les études précédemment évaluées (SANSIKA et SICCANOVE) d'une supériorité d'IKERVIS (ciclosporine) par rapport au placebo chez des patients ayant une kératite sévère en lien avec une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.
- des nouvelles données non comparatives issues de la période 1 de l'étude post-AMM qui ne permettent pas de conclure sur l'efficacité d'IKERVIS (ciclosporine) par rapport au placebo dans cette population de patients,
- de la non-disponibilité des résultats de la période 2 (comparative versus placebo) de cette étude (prévus pour 2023),

IKERVIS (ciclosporine) 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 qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

Motif de l'examen	– Inscription (demande faisant suite à un avis défavorable à la prise en charge dans l'indication de l'AMM émis par la Commission de la Transparence dans ses avis du 09/11/2017 et du 07/11/2018)
Indication concernée	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	INSUFFISANT
ISP	IKERVIS (ciclosporine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de démonstration, dans les études précédemment évaluées (SANSIKA et SICCANOVE), d'une supériorité d'IKERVIS (ciclosporine) par rapport au placebo chez des patients ayant une kératite sévère en lien avec une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux. – des nouvelles données non comparatives issues de la période 1 de l'étude post-AMM qui ne permettent pas de conclure sur l'efficacité d'IKERVIS (ciclosporine) par rapport au placebo dans cette population de patients, – de la non-disponibilité des résultats de la période 2 (comparative versus placebo) de cette étude (prévus pour 2023), <p>IKERVIS (ciclosporine) 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 qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.</p>
Population cible	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	8
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	9
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	9
7. Rappel des précédentes évaluations	10
8. Analyse des données disponibles	13
8.1 Efficacité	14
8.2 Qualité de vie	26
8.3 Tolérance	27
8.4 Données d'utilisation	29
8.5 Résumé & discussion	33
8.6 Programme d'études	35
9. Place dans la stratégie thérapeutique	36
10. Conclusions de la Commission	37
10.1 Service Médical Rendu	37
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	38
10.3 Population cible	38
11. Autres Recommandations de la Commission	38
12. Informations administratives et réglementaires	39
13. Annexe : Modifications du RCP	40

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **IKERVIS (ciclosporine), collyre en émulsion présenté en récipient unidose**, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités 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 (ciclosporine) dispose d'une AMM depuis le 19 mars 2015.

Pour rappel, IKERVIS (ciclosporine) a été précédemment évalué par la Commission de la Transparence dans l'indication faisant l'objet de la demande :

- dans son avis du 23 septembre 2015¹, la Commission a octroyé à IKERVIS (ciclosporine) 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 (ciclosporine) 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 la demande d'étude post-AMM à long terme demandée par l'EMA, dans laquelle 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 (début de l'étude en juin 2017 et résultats définitifs à 36 mois en 2022).
- dans son avis du 9 novembre 2017², la Commission a réévalué IKERVIS (ciclosporine), **dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren** et a considéré que son **SMR était insuffisant** dans cette sous-partie de l'indication de l'AMM. Par conséquent, la demande de données dans ce sous-groupe de patients a été maintenue et la Commission a émis le souhait de réévaluer IKERVIS (ciclosporine) en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren.
- dans son avis du 7 novembre 2018³, la Commission a réévalué IKERVIS (ciclosporine) **en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren** et a attribué un **SMR insuffisant** à IKERVIS (ciclosporine) dans cette seconde sous-partie de l'indication de l'AMM.

Par conséquent, la spécialité IKERVIS (ciclosporine) n'est actuellement pas inscrite sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux ou agréés aux collectivités. Une prise en charge dérogatoire a été mise en place dans le cadre du dispositif post-ATU, en rétrocession hospitalière, entre juin 2015 et juillet 2021 [un arrêté publié le 12 juillet 2021 ayant mis fin à la prise en charge précoce mentionnée à l'article L. 162-16-5-1 du code de la sécurité sociale de cette spécialité à compter du 31 juillet 2021]. Depuis août 2021, le laboratoire met à disposition le médicament dans le cadre des continuités de traitement et ce jusqu'en juillet 2022.

La spécialité IKERVIS (ciclosporine) est la seule spécialité à base de ciclosporine ayant l'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.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 23 septembre 2015 relatif à IKERVIS (ciclosporine). disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14365_IKERVIS_PIC_INS_Avis3_CT14365.pdf [consulté le 21/03/2022]

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 9 novembre 2017 relatif à IKERVIS (ciclosporine). disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16232_IKERVIS_PIC_REEV_Avis3_CT16232.pdf [consulté le 21/03/2022]

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 7 novembre 2018 relatif à IKERVIS (ciclosporine). disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16860_IKERVIS_PIC_REEV_Avis%20postaudition_CT16860.pdf [consulté le 21/03/2022]

Pour cette nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a fourni les résultats intermédiaires à 12 mois de suivi de l'étude post-AMM demandée par l'EMA et attendue par la Commission de la Transparence. Les résultats à 36 mois de suivi sont attendus pour 2023.

2. Indications

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

3. Posologie

« Le traitement par IKERVIS (ciclosporine) doit être instauré par un ophtalmologiste.

Posologie

La dose recommandée est d'une goutte 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.

[...]

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Précautions à prendre avant l'administration du médicament

Indiquer aux patients de se laver les mains avant d'utiliser le collyre. Agiter doucement le récipient unidose avant emploi. Réservé à un usage unique. Chaque récipient unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux. Toute émulsion non utilisée doit être immédiatement jetée. Indiquer aux patients de pratiquer une occlusion naso-lacrymale et de fermer les paupières pendant 2 minutes pour réduire le passage systémique. Cela peut contribuer à diminuer les possibles effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale du médicament. En cas d'utilisation de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre chaque administration. IKERVIS (ciclosporine) doit être instillé en dernier (voir rubrique 4.4). »

4. Besoin médical

La sécheresse oculaire (ou syndrome sec), selon la définition donnée par le *Dry Eye WorkShop* en 2017⁴, 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 ». La prévalence de la sécheresse oculaire varie de 5 à 15 % en Europe⁵. Les étiologies sont multiples, et on distingue classiquement les syndromes secs

⁴ TFOS International Dry Eye Workshop (DEWS II). *Ocul Surf* 2017; 15: 269-650

⁵ EMA. EPAR IKERVIS. 22/01/2015. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ikervis-epar-public-assessment-report_en.pdf [consulté le 21/03/2022]

par diminution du flux lacrymal (comme le syndrome de Gougerot-Sjögren) des syndromes secs liés à un excès d'évaporation des larmes^{4,6}.

Les symptômes de la sécheresse oculaire peuvent être une douleur, une démangeaison, une sensation de corps étranger, une brûlure, une photophobie et un inconfort général.

La 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, médicaments ophtalmiques contenant des conservateurs, en particulier les ammoniums quaternaires⁸) ;
- 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'autoentretenir selon le concept du cercle vicieux⁹ de l'inflammation avec progressivement une atteinte de l'ensemble des tissus la surface oculaire, dont la cornée. La gravité de la sécheresse oculaire est liée à l'importance de la kératite, de la composante inflammatoire et des symptômes oculaires. 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 visuelle¹⁰. Si la sécheresse oculaire n'est pas traitée efficacement, les formes sévères de la maladie peuvent entraîner des complications oculaires majeures, telles que des infections ou des ulcères avec perte irréversible de l'acuité visuelle⁵.

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)^{4,6,8}.

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 peuvent avoir un intérêt pour diminuer l'inflammation en cas de sécheresse oculaire à composante inflammatoire mais compte tenu de leurs effets délétères au long cours (hypertonie oculaire, cataracte, infections), il est limité à une utilisation en cure courte, en particulier lors de l'instauration d'un traitement par ciclosporine dont l'action est lente à se mettre en place⁷ ;
- les collyres à base de ciclosporine : IKERVIS (ciclosporine), seule spécialité disposant d'une AMM, et les préparations hospitalières de ciclosporine de 0,05 % à 2 %, qui ont des formulations différentes d'IKERVIS (ciclosporine), non standardisées ;

⁶ Habay T., Pisella P-J. Œil sec. EMC-Ophtalmologie, volume 12, n°1, janvier 2015

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

⁹ Baudouin C. The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach. J Fr Ophtalmol 2007;3:239-46

¹⁰ Baudouin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. J Fr. Ophtalmol 2007; 30 :239-46

- 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 neurotrophiques¹¹ ou en cas d'ulcères cornéens persistants, de trouble de la cicatrisation cornéenne ou en cas de menace de perforation⁷ ;
- les lunettes à chambre humide qui permettent d'améliorer les symptômes et le film lacrymal des patients¹² : 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 scléraux¹³ qui permettent de diminuer les symptômes, et également d'améliorer l'acuité visuelle : 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 à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prise en charge de la sécheresse oculaire associée à une kératite sévère, en particulier des médicaments ou préparations ophtalmiques sans conservateur.

Le besoin est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (les corticoïdes et la ciclosporine en préparations hospitalières, ainsi que les technologies de santé et le sérum autologue dans des cas particuliers).

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'IKERVIS (ciclosporine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés 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.

5.1 Médicaments

Les médicaments pouvant être utilisés dans le traitement de la kératite sévère chez les patients ayant une sécheresse oculaire qui persiste malgré les substituts lacrymaux sont :

- **Les corticoïdes oculaires** : ils ont une AMM pour traiter l'inflammation oculaire d'origine non-infectieuse de la conjonctive, de la cornée ou du segment antérieur de l'œil en fonction des molécules et sont utilisés en pratique dans la kératite liée à la sécheresse oculaire en cas d'insuffisance des substituts lacrymaux, toutefois, il ne peuvent être considérés comme des alternatives à la ciclosporine dans la mesure où ils doivent être utilisés en cure courte, notamment lors de l'instauration d'un traitement par ciclosporine (non validée par une AMM).

¹¹ Creuzot-Garcher C. Collyre au sérum autologue. réflexions Ophtalmologiques 2010;15:6-8.

¹² Doan S. Prise en charge thérapeutique de l'oeil sec. Réalités ophtalmologiques 2013 ; 201 : 45-7

¹³ Delcampe A. Verres scléraux perméables à l'oxygène et pathologies de la surface oculaire. Réflexions Ophtalmologiques 2010;15:14-7.

- **La ciclosporine** : des préparations hospitalières de ciclosporine en collyre sont disponibles à différentes concentrations et avec des formulations non standardisées.
Un collyre à base de ciclosporine, RESTASIS 0,05 %, est disponible dans le cadre d'un accès compassionnel à une concentration différente de la concentration d'IKERVIS (ciclosporine) et réservé aux patients intolérants à IKERVIS (ciclosporine). Ne se situant pas au même stade de la stratégie, il n'est pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent d'IKERVIS (ciclosporine).
- **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 ou en cas d'ulcères cornéens persistants, de trouble de la cicatrisation cornéenne ou en cas de risque de perforation.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

D'autres options thérapeutiques non médicamenteuses 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 (ou clous) 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

Les préparations hospitalières à base de ciclosporine en collyre sont des comparateurs cliniquement pertinents d'IKERVIS (ciclosporine) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'inscription.

Les collyres au sérum autologue à 20 % et les technologies de santé peuvent être utilisées dans des cas particuliers de sécheresse oculaire avec kératite sévère après échec des substituts lacrymaux.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité IKERVIS (ciclosporine) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Traitement de la kératite sévère chez les patients adultes atteints de sécheresse oculaire causée par un défaut de production de larmes, sans amélioration après traitement par substituts lacrymaux
Belgique	Non	-
Espagne	Oui	Population de l'AMM
Italie	En cours	-

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	Avis du 23 septembre 2015 Inscription
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	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 cetalkonium dans le collyre, le service médical rendu par IKERVIS 1 mg/ml est faible 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	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	IKERVIS, en association aux substituts lacrymaux ou traitements augmentant la rémanence lacrymale, est un traitement de 2 ^e ligne de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire, après échec des substituts lacrymaux.

Études 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.
Date de l'avis	Avis du 9 novembre 2017 Réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible, à la demande du laboratoire
Indication	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 est insuffisant 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : <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 excipient 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 cétalkonium 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.
Études demandées	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 recommandations	<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>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>
Date de l'avis	<p>Avis du 7 novembre 2018</p> <p>Réévaluation du SMR et de l'ASMR, à la demande de la Commission et de la population cible à la demande du laboratoire</p>
Indication	<p>« 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 »</p>
SMR	<p>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 insuffisant 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.</p>
ASMR	<p>Sans objet.</p>
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 excipient 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 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 nouvelles données 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.

8. Analyse des données disponibles

- L'**examen initial** de la spécialité IKERVIS (ciclosporine) en 2015¹ avait principalement reposé sur deux études de phase III, multicentriques, randomisées, comparatives visant à démontrer la supériorité de la ciclosporine 0,1 % par rapport au placebo (excipient de l'émulsion) :
- étude de phase III (SICCANOVE - NVG06C103) réalisée chez 496 patients ayant une sécheresse oculaire avec kératite modérée à sévère (l'AMM n'a pas retenu les kératites modérées) ;
 - étude de phase III (SANSIKA – NVG10E117) réalisée chez 246 patients ayant une sécheresse oculaire avec kératite sévère et traités pendant 6 mois. Au terme des 6 mois de traitement, les patients ayant terminé l'étude pouvaient être inclus dans une phase d'extension ouverte de 6 mois, au cours de laquelle tous les patients recevaient IKERVIS (ciclosporine).

Les principaux résultats de ces études sont rappelés ci-après (cf. « 8.1.1. Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission »).

- Lors de la **réévaluation de la spécialité IKERVIS** (ciclosporine) 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** (avis du 9 novembre 2017²), le laboratoire a fourni les données suivantes :
- une analyse des données de l'étude 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 d'extension de l'étude SANSIKA (Post-SANSIKA), ouverte, de 24 mois, demandée par l'EMA ;

Les principaux résultats de ces études sont rappelés ci-après (cf. « 8.1.1. Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission »).

→ Lors de la **réévaluation de la spécialité IKERVIS** (ciclosporine) dans une sous-partie de l'indication de l'AMM, à savoir 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 (avis du 7 novembre 2018³), le laboratoire a fourni les données suivantes :

- une réanalyse des données de l'étude 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 réanalyse des données de l'étude d'extension Post-SANSIKA, dans un sous-groupe *post-hoc* des patients sans syndrome de Gougerot-Sjögren ;

Les principaux résultats de ces études sont rappelés ci-après (cf. « 8.1.1. *Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission* »).

→ **Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de cette demande sont :**

- l'analyse intermédiaire (période 1, à 12 mois) de l'étude d'efficacité post-AMM demandée par l'EMA (étude PAES) dont les résultats sont attendus par la Commission. Il s'agit d'une étude de phase IIIb, prospective, internationale, multicentrique, d'une durée de 36 mois dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité à long terme d'un traitement continu par IKERVIS (ciclosporine) sur les signes cornéens et les symptômes chez les patients adultes ayant une sécheresse oculaire avec une kératite sévère. Ces données seront détaillées dans la rubrique « 8.1.2. *Nouvelles données d'efficacité* ».
- une étude observationnelle, prospective de phase IV, multicentrique, européenne réalisée à l'initiative du laboratoire et qui vient soutenir les résultats observés dans l'étude PAES. Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité, en vie réelle, de la ciclosporine 0,1 % pour le traitement de la kératite sévère chez des patients ayant une sécheresse oculaire en échec du traitement par substituts lacrymaux. Ces données seront détaillées dans la rubrique « 8.2. *Données d'utilisation* ».
- deux études en vie réelle issues de la littérature. Ces études ne seront pas détaillées dans cet avis compte-tenu du caractère monocentrique^{14,15} des études et du faible effectif inclus¹⁵.

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 23/09/2015, du 09/11/2017 et du 07/11/2018)

Données fournies dans le cadre de l'inscription d'IKERVIS (ciclosporine) [avis du 23/09/2015¹]

→ **Etude SANSIKA¹⁶ versus placebo**

¹⁴ Deshmukh R, Ting DSJ, Elsahn A, Mohammed I, Said DG, Dua HS. Real-world experience of using ciclosporin-A 0.1% (Ikervis) in the management of ocular surface inflammatory diseases. Br J Ophthalmol. 2021 Mar 9;bjophthalmol-2020-317907.

¹⁵ Hind J, Macdonald E, Lockington D. Real-world experience at a Scottish university teaching hospital regarding the tolerability and persistence with topical Ciclosporin 0.1% (Ikervis) treatment in patients with dry eye disease. Eye (Lond). 2019;33:685-686.

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: 287-296

Cette étude de phase III versus placebo, randomisée, en double aveugle, a été réalisée chez 246 patients ayant une sécheresse oculaire avec kératite sévère (CFS¹⁷ = 4) et traités pendant 6 mois (période 1). Une phase d'extension de 6 mois supplémentaires, ouverte, 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.

Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite défini par le pourcentage de patients ayant obtenu au 6^e 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*¹⁸).

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 excipient **sans mise en évidence d'une différence statistiquement significative entre les groupes.**

Dans l'étude d'extension ouverte de 6 mois supplémentaires au cours de laquelle 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 excipient/ciclosporine.

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.** »

→ **Etude post-SANSIKA (période 2)**¹⁹

En période 2 de l'étude post-SANSIKA, 207 patients sur les 208 patients ayant terminé la période 1 ont reçu la ciclosporine 0,1 %, une goutte le soir au coucher, dans le cadre d'une analyse de suivi en ouvert. Après 12 mois de traitement, le pourcentage de répondeurs CFS-OSDI a été de 39,1% (n = 50/128) dans le groupe ciclosporine 0,1 %/ciclosporine 0,1 % versus 38 % (n = 30/79) dans le groupe véhicule/ciclosporine 0,1 %.

→ **Etude SICCANOVE**

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 ≥ 2 ou ≤ 4)) et d'autre part en raison de la formulation de l'excipient qui contenait du chlorure de benzalkonium non retenu dans la formulation définitive.

¹⁷ La coloration à la fluorescéine (CFS) permet de mesurer l'intensité de la fixation du colorant et ainsi rechercher des signes objectifs d'atteinte cornéo-conjonctivale via le score d'Oxford (0 absence à 5 très sévère).

¹⁸ L'OSDI est un questionnaire standardisé permettant d'évaluer les symptômes de la sécheresse oculaire grâce à 12 items (0 absence, 100 très sévère).

¹⁹ étude d'extension en ouvert jusqu'à 12 mois, soit 6 mois supplémentaires

Réévaluation dans la sous-indication chez les patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren (avis du 9 novembre 2017²) :

→ **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.

Pour cette analyse, un critère de jugement différent du critère de jugement principal²⁰ 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 excipient). Les données sur le critère de jugement principal étaient disponibles pour 52 patients dans le groupe IKERVIS et 34 dans le groupe excipient. Après 6 mois de traitement, le pourcentage de patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren et considérés comme répondeurs a été de 53,8 % (n = 28) dans le groupe IKERVIS versus 29,4 % (n = 10) dans le groupe excipient (p = 0,026, méthode des « cas complets », 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.

→ **Etude Post-SANSIKA dans le sous-groupe des patients ayant une sécheresse oculaire associée 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 ≤ 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 réinstauré. Ce traitement était poursuivi jusqu'au retour du CFS sous le seuil de 2.

Les données de l'étude Post-SANSIKA relatives aux patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren exposés à IKERVIS pendant 12 mois 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 ≤ 2) dont le CFS re-augmentait à la valeur 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 suivi 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).

²⁰ critère composite associant CFS et OSDI

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.

Réévaluation dans la sous-indication chez les patients ayant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren (avis du 7 novembre 2018³)

→ **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**

Dans l'avis du 7 novembre 2018³, le laboratoire a fourni une réanalyse des données de l'étude SANSIKA, 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.

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 a donc inclus 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, la diminution moyenne du CFS par rapport à l'inclusion a été dans le groupe ciclosporine 0,1 % comparativement au groupe excipient, de -1,98 versus -1,74 (différence absolue de -0,24, intervalle de confiance non disponible). Pour rappel, une diminution moyenne du CFS respectivement 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).

La démarche visant à identifier, *a posteriori*, des sous-groupes de patients répondeurs dans une étude négative sur le critère de jugement principal 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 composite²¹ 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.

→ **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) au traitement par ciclosporine 0,1 %.

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

²¹ critère composite associant CFS et OSDI

Le critère de jugement principal était le taux de rechute, défini comme le pourcentage de patients en rémission clinique (CFS ≤ 2) dont le CFS réaugmentait à la valeur 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.

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité

8.1.2.1 Étude post-AMM (PAES) – résultats de l'analyse intermédiaire à 12 mois

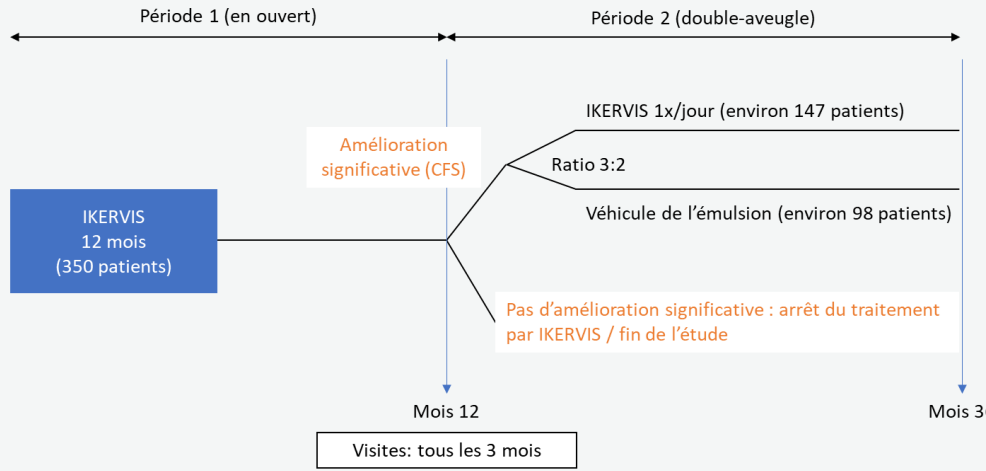
Référence	Etude post-AMM (PAES)
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT04144413
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité à long terme d'un traitement continu par IKERVIS (ciclosporine) sur les signes cornéens et les symptômes chez les patients adultes ayant une sécheresse oculaire avec une kératite sévère.
Type de l'étude	Etude post-AMM / <i>Post-Authorization Efficacy Study</i> (PAES), de phase IIIb, prospective, internationale, multicentrique, d'une durée de 36 mois. Cette étude comprenait deux périodes : Période 1 : étude monobras, ouverte, d'une durée de 12 mois. Tous les patients recevaient un traitement par IKERVIS (ciclosporine) pendant cette période. Période 2 : étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 24 mois (après la Période 1 de 12 mois). Les patients ayant rapporté une amélioration significative ²² du score de coloration des lésions cornéennes à la fluorescéine (CFS) après 12 mois de traitement (période 1) ont été randomisés (ratio d'allocation 3:2) pour recevoir IKERVIS (ciclosporine) ou l'excipient de l'émulsion. La randomisation a été stratifiée selon la région d'origine (Europe vs. hors-Europe).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1er patient inclus) : 31 mai 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire à 12 mois de suivi : 14 octobre 2021 (analyse finale prévue en 2023) Etude conduite dans 36 centres dans 6 pays.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Hommes ou femmes adultes (âgés de 18 ans et plus), – Traitement d'au moins 4 semaines par substituts lacrymaux avant la visite d'inclusion, – Sécheresse oculaire (syndrome sec) avec une kératite sévère définie par : <ul style="list-style-type: none"> • un test d'imprégnation cornéenne à la fluorescéine (CFS²³) ≥ 3 et ≤ 5 sur l'échelle modifiée d'Oxford mesuré sur au moins un œil au cours des visites d'inclusion et,

²² Une amélioration significative a été définie comme une amélioration de 2 grades ou plus par rapport à l'inclusion (chez les patients ayant un score CFS = 5 à l'inclusion, l'amélioration est considérée significative si le score CFS s'améliore de 3 grades ou plus)

²³ La coloration à la fluorescéine (CFS) permet de mesurer l'intensité de la fixation du colorant et ainsi rechercher des signes objectifs d'atteinte cornéo-conjonctivale via le score d'Oxford (0 absence à 5 très sévère).

Référence	Etude post-AMM (PAES)
	<ul style="list-style-type: none"> • un test de Schirmer²⁴ sans anesthésie < 10 mm/5 min au niveau du même œil au cours de la visite d'inclusion et, • au moins deux symptômes modérés à sévères de sécheresse oculaire avec un score ≥ 2 (sévérité évaluée sur une échelle allant de 0 à 4) : brûlure/ picotement, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, douleurs, vision trouble à l'inclusion.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Kératite herpétique active ou des antécédents d'herpes oculaire, – Antécédents de lésion oculaire ou d'infection oculaire (virale, bactérienne, fongique, protozoaire) dans les 90 jours précédant la visite d'inclusion, – Pathologie oculaire, autre que la sécheresse oculaire, nécessitant un traitement oculaire topique au cours de l'étude (les patients prenant des collyres sans conservateur afin de diminuer la pression oculaire pouvaient être inclus), – Allergie oculaire concomitante ou conjonctivite chronique autre que la sécheresse oculaire, – Utilisation anticipée de bouchons lacrymaux au cours de l'étude (les patients avec des bouchons lacrymaux placés avant le début de l'étude étaient éligibles dans la mesure où ils devaient être gardés durant toute la durée de l'étude), – Utilisation de ciclosporine par voie locale dans les 3 mois avant l'inclusion.
Schéma de l'étude	<p>Cette étude a comporté deux périodes de traitement :</p> <p>Période 1 (ouverte de 12 mois) : tous les patients étaient traités par IKERVIS (ciclosporine) pendant une période de 12 mois.</p> <p>Durant l'étude, les patients ont été autorisés à utiliser des larmes artificielles (sans conservateur) fournies par le sponsor sans dépasser une goutte, six fois par jour, dans chaque œil.</p> <p>Période 2 (en double aveugle de 24 mois) : Afin d'évaluer la réponse au traitement par IKERVIS (ciclosporine) chez les patients atteints de kératite sévère et ayant une sécheresse oculaire, les patients ayant rapporté une amélioration significative du score de coloration des lésions cornéennes à la fluorescéine (CFS) après 12 mois de traitement ont été randomisés (ratio d'allocation 3:2) pour recevoir IKERVIS (ciclosporine) ou l'excipient de l'émulsion (cf. Figure 1).</p> <p>Les patients sans amélioration significative arrêtaient le traitement et sortaient de l'étude.</p>

²⁴ Test permettant d'évaluer la sécrétion lacrymale grâce à l'utilisation d'une bandelette de papier filtre.

Réf- erence	Etude post-AMM (PAES)
	 <p>Figure 1 : Schéma de l'étude</p> <p>Détails du schéma : L'étude est divisée en deux périodes. La Période 1 (en ouvert) dure 12 mois, durant laquelle tous les 350 patients initiaux reçoivent IKERVIS 12 mois. À Mois 12, les patients sont évalués. Ceux qui ont une Amélioration significative (CFS) sont randomisés dans la Période 2 (double-aveugle) à un Ratio 3:2. Ce ratio correspond à environ 147 patients dans le groupe IKERVIS 1x/jour et environ 98 patients dans le groupe Véhicule de l'émulsion. Les patients du groupe IKERVIS qui n'ont pas d'amélioration significative sont arrêtés du traitement. Les visites sont effectuées tous les 3 mois.</p>
Traite- ments étudiés	<p>Période 1 : après l'inclusion dans l'étude, l'ensemble des patients ont été traités par : IKERVIS (ciclosporine) une goutte une fois par jour administrée dans chaque œil au moment du coucher, pendant une durée de 12 mois.</p> <p>Période 2 : les patients avec amélioration significative mesurée par le score de coloration des lésions cornéennes à la fluorescéine (CFS) après 12 mois ont été randomisés (ratio d'allocation 3:2) pour recevoir :</p> <p>Groupe IKERVIS (ciclosporine) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – IKERVIS (ciclosporine), une goutte une fois par jour administrée dans chaque œil au moment du coucher. <p>Groupe témoin :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Excipient de l'émulsion : une goutte une fois par jour dans chaque œil au moment du coucher. <p>Les motifs d'arrêt prévus au protocole étaient les événements indésirables, les déviations au protocole, la perte de vue, le retrait volontaire du patient, la fin de l'étude, le manque d'efficacité, la grossesse, la décision de l'investigateur pour cause de non-observance.</p> <p>Les traitements non autorisés étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Utilisation de larmes artificielles autres que celles fournies par le sponsor de l'étude, – Utilisation de tout traitement topique oculaire autre que le traitement à l'étude et de collyres sans conservateur afin de diminuer la pression oculaire, – Utilisation temporaire de bouchons lacrymaux au cours de l'étude, – Initiation ou modification de la dose d'un des traitements systémiques suivants : œstrogène-progestérone ou autres dérivés de l'œstrogène, pilocarpine, isotrétinoïne, tétracycline, antihistaminiques, anti-dépresseurs tricycliques, anxiolytiques, anti-muscariniques, agents bêtabloquants, phénothiazines, omega-3, corticoïdes systémiques ou autres traitements immunosuppresseurs.

Référence	Etude post-AMM (PAES)
Critères de jugement principaux	<p>Critères de jugement principaux (analyse descriptive) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Corrélation entre la variation moyenne du score CFS²⁵ et du score des symptômes SANDE²⁶ entre l'inclusion et chaque visite. – Corrélation croisée entre le score CSF à la visite X et le score des symptômes SANDE aux visites suivantes (X+i) – Fréquence et délai d'apparition des complications de la surface oculaire (définies par des ulcérations cornéennes, perforations cornéennes, perte de l'acuité visuelle, infections oculaires).
Critères de jugement secondaires	<p>Principaux critères de jugements secondaires de la période 1 (analyse descriptive) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Score CFS à chaque visite et sa variation entre l'inclusion et chaque visite, – Score de symptômes SANDE et sa variation entre l'inclusion et chaque visite, – Score de symptômes (échelle en 5 points) et variation à chaque visite par rapport à l'inclusion pour chacun des 5 symptômes évalués – Fréquence et délai d'obtention d'une amélioration notable définie par une amélioration ≥ 2 du score CFS sur l'échelle modifiée d'Oxford. <p>Principaux critères de jugement secondaires de la période 2 (analyse descriptive) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Score CFS et sa variation entre l'inclusion et la visite à 12 mois, – Score de symptômes SANDE et sa variation entre l'inclusion et la visite à 12 mois, – Score de symptômes (échelle en 5 points) et la variation à chaque visite par rapport à la visite à 12 mois pour chacun des 5 symptômes évalués, – Fréquence et délai d'obtention d'une augmentation du score CFS ≥ 2 sur l'échelle modifiée d'Oxford (rechute). <p>Critères de jugement secondaires de la période totale de l'étude (analyse descriptive) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Score CFS à chaque visite et sa variation entre l'inclusion et chaque visite, – Score de symptômes SANDE et sa variation entre l'inclusion et chaque visite, – Score de symptômes (échelle en 5 points) et variation à chaque visite par rapport à l'inclusion pour chacun des 5 symptômes évalués – Qualité de vie évaluée par : <ul style="list-style-type: none"> • Score total de qualité de vie lié à l'œil sec (questionnaire <i>Dry Eye related Quality of life Score</i> [DEQS]²⁷) et sa variation entre l'inclusion et les mois 6, 9, 12, 18, 24, 30 et 36 (période 1 et période 2).

²⁵ La coloration à la fluorescéine (CFS) permet de mesurer l'intensité de la fixation du colorant et ainsi rechercher des signes objectifs d'atteinte cornéo-conjonctivale via le score d'Oxford (0 absence à 5 très sévère).

²⁶ **Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)** : auto-questionnaire court de deux questions, basé sur une échelle visuelle analogique (règle de 100 mm) qui quantifie la sévérité et la fréquence des symptômes de sécheresse oculaire. Les réponses aux questions sur la fréquence des symptômes vont de « Rarement » à « Tout le temps » et les réponses aux questions sur la sévérité vont de « symptômes très légers » à « très sévères » (à partir de la gauche). Le score = la racine de la multiplication des deux distances (distances à partir de la gauche). Les symptômes seront évalués pour les deux yeux ensemble. Une variation négative par rapport à l'inclusion (période 1) indiquera une amélioration des symptômes de la sécheresse oculaire.

²⁷ DEQS est un auto-questionnaire à 15 items concernant les symptômes de la sécheresse oculaire et leur impact sur la qualité de vie (score de 0 à 100, 100 étant le score le moins favorable).

Référence	Etude post-AMM (PAES)
Taille de l'échantillon	<p>Il n'était pas prévu de calculer la taille d'échantillon de cette étude à partir de considérations statistiques puisqu'aucune hypothèse statistique n'avait été formulée pour l'évaluation des critères de jugement principaux.</p> <p>Dans cette étude, il était prévu d'inclure environ 350 patients. Sur ces 350 patients, il a été estimé, d'après les précédentes études cliniques réalisées avec la ciclosporine 0,1 %, que près de 70 % (245 patients) auraient une amélioration significative du score CFS mesuré au Mois 12 et qui entreraient donc dans la Période 2 de l'étude (en double-aveugle).</p> <p>Avec un ratio 3:2, une taille d'échantillon de 147 patients dans le groupe ciclosporine 0,1 % et de 98 patients dans le groupe excipient devait permettre de détecter une différence d'au moins 0,4 dans le score CFS moyen en supposant un écart-type de 1,10 avec une puissance de 80 %.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Une analyse intermédiaire était prévue au protocole quand tous les patients avaient réalisé la visite à 12 mois de suivi ou la visite de sortie d'étude.</p> <p>Analyse des critères de jugement</p> <p>→ Critères de jugement principaux</p> <p>Aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour l'évaluation des critères de jugement principaux. Il s'agit de résultats descriptifs non comparatifs.</p> <p>La corrélation entre la variation moyenne du score CFS entre l'inclusion et chaque visite (X) et la variation du score des symptômes SANDE entre l'inclusion et la visite X+i, était évaluée par le coefficient de la corrélation de Spearman.</p> <p>La fréquence des complications de la surface oculaire a été estimée avec un intervalle de confiance à 95 % pour chaque population de tolérance.</p> <p>→ Critères de jugement secondaires</p> <p>Aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour l'évaluation de ces critères. Seule une analyse descriptive des critères de jugement secondaires a été réalisée. L'intervalle de confiance à 95 % est fourni pour chaque résultat.</p> <p>Populations d'analyse :</p> <p>Période 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La population ITT (<i>population en intention de traiter</i>) : patients inclus ayant reçu au moins une dose d'IKERVIS (ciclosporine) et ayant au moins une évaluation post-inclusion des signes ou symptômes au niveau de l'œil étudié au cours de la Période 1 (population d'analyse de l'efficacité), – Population de tolérance : patients inclus dans la Période 1 ayant reçu au moins une dose d'IKERVIS (ciclosporine) pour lesquels une information de suivi était disponible, – Population de patients ayant une amélioration significative : patients avec amélioration significative du score CFS ≥ 2 grades à la visite du mois 12. – Population des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren au diagnostic.

Résultats intermédiaires à 12 mois (fin de la période 1 non comparative) :

→ Effectifs

Au total, 350 patients ont été inclus dans la période 1, 344 patients ont reçu au moins une dose d'IKERVIS (ciclosporine) et 336 patients (96 %) avaient, en plus, au moins une évaluation des signes et symptômes après l'inclusion (population ITT). Parmi les patients inclus, 288 patients (82,3 %) ont terminé la Période 1 et 62 patients (17,7 %) ont arrêté le traitement.

Au total, 70 patients (20 %) avaient un syndrome de Gougerot-Sjögren (cf. Tableau 1).

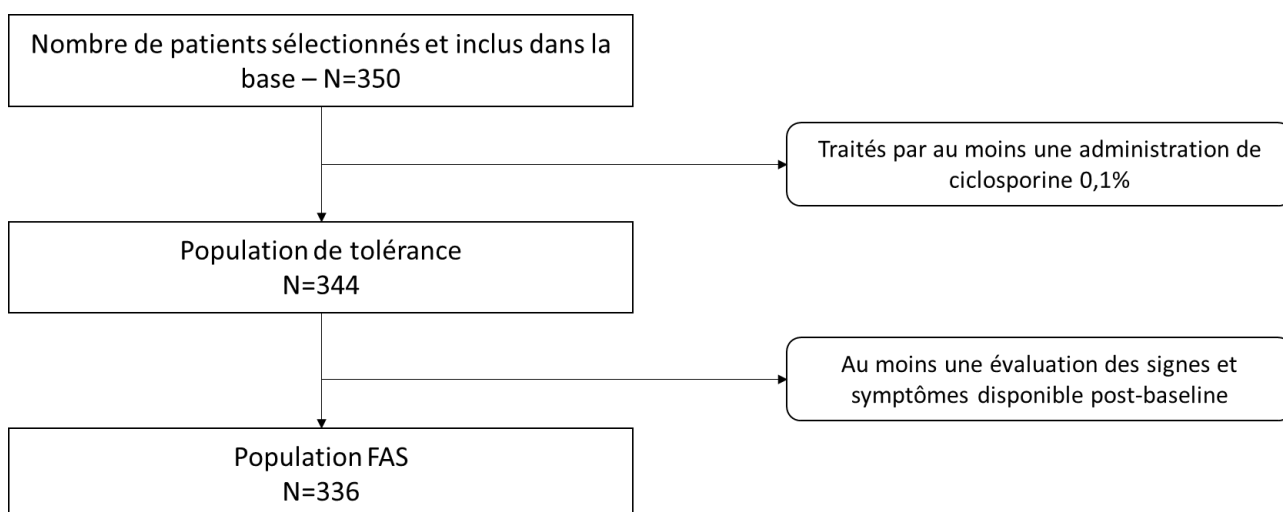


Figure 2 : Diagramme de flux des patients

Tableau 1 : populations de l'étude

	IKERVIS (n = 350)
Sujets inclus	350
Population en intention de traiter (ITT)	336 (96,0 %)
Population Per-Protocol Set (PPS)	329 (94,0 %)
Population de tolérance	344 (98,3 %)
Patients atteints d'un Syndrome de Gougerot-Sjögren	70 (20,0 %)
Patients ayant terminé la période 1	288 (82,3 %)
Patients ayant arrêté le traitement prématurément	62 (17,7 %)
Événement indésirable	27 (7,7 %)
Retrait du patient	15 (4,3 %)
Manque d'efficacité	11 (3,1 %)
Déviations au protocole	4 (1,1 %)
Perdu de vue	2 (0,6 %)
Non observance au traitement à l'étude	2 (0,6 %)
Autre	1 (0,3 %)

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion dans la période 1, l'âge moyen des patients inclus était de 59,4 (13,4) ans et la majorité des patients était de sexe féminin (86 %).

L'ancienneté moyenne de la sécheresse oculaire était de 7 années. Le score CFS était de grade 4 ou 5 chez la moitié des patients (51,5 %) et de 3 chez 48,5 % des patients. La majorité des patients (72 %) avaient 4 ou 5 symptômes oculaires avec un score ≥ 2 (cf. Tableau 2).

Parmi les 336 patients inclus, 70 (20,8 %) avaient un syndrome de Gougerot-Sgögren, très majoritairement des femmes (95,7 %), âgés de 58,6 ans en moyenne. L'ancienneté de la sécheresse oculaire était de 9,9 ans en moyenne. Les autres caractéristiques de la maladie chez patients ayant un syndrome de Gougerot-Sgögren figurent dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Principales caractéristiques de la maladie à l'inclusion – Population totale de l'étude (ITT) et sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sgögren

	IKERVIS (ciclosporine)	
	Population totale de l'étude	Sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren
Score CFS sur l'échelle d'Oxford	N = 336	N = 70
< 3	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
3	163 (48,5 %)	22 (31,4 %)
4	138 (41,1 %)	35 (50,0 %)
5	35 (10,4 %)	13 (18,6 %)
Nombre de symptômes modérés à sévères de sécheresse oculaire avec un score $\geq 2^*$	N = 336	N = 70
1	2 (0,6 %)	1 (1,4 %)
2	38 (11,3 %)	3 (4,3 %)
3	54 (16,1 %)	9 (12,9 %)
4	81 (24,1 %)	17 (24,3 %)
5	161 (47,9 %)	40 (57,1 %)
Sécheresse oculaire : les deux yeux ou un seul	N = 336	N = 70
Les deux yeux	329 (97,9 %)	69 (98,6 %)
Un seul œil	7 (2,1 %)	1 (1,4 %)

*la sévérité a été estimée sur une échelle de 0 à 4

Environ la moitié des patients a reçu un traitement antérieur (50,6 %). Un traitement antérieur par corticoïde topique a été rapporté chez 3,5 % (n = 12/344).

Au total, 44,2 % des patients ont reçu des traitements concomitants. Un traitement concomitant par corticoïde topique a été rapporté chez 3,5 % (n = 12/344, dont 2 dans le cadre du traitement de la pathologie, et 10 dans le cadre du traitement d'une infection bactérienne locale).

→ Critères de jugement principaux à 12 mois :

– Corrélation entre l'évolution moyenne du score CFS et l'évolution du score de symptômes SANDE

Le coefficient de corrélation de Spearman²⁸ entre l'amélioration du score CFS et l'amélioration des symptômes (SANDE) a été de 0,170 à la visite de 3 mois. La corrélation entre l'amélioration du score CFS au mois 3 et l'amélioration des symptômes (SANDE) à 6, 9 et 12 mois a été respectivement de 0,246, 0,274 et 0,179 (Tableau 3).

Une augmentation de la corrélation a été observée (de 0,170 à 0,274)

La même analyse a comparé l'amélioration du score CFS à 6 mois et l'amélioration du score de symptômes SANDE à 6, 9 et 12 mois (coefficient de corrélation de Spearman a été respectivement de 0,258, 0,322 et 0,278) (Tableau 3).

Tableau 3 : Corrélation entre l'évolution du score CFS depuis l'inclusion à la Visite X et l'évolution du score de symptômes SANDE à la Visite X+1 – population ITT

Visite X (score CFS)	Visite X + i (score SANDE)	n	Coefficient de corrélation de Spearman	IC _{95%}
Mois 3	Mois 3	318	0,170	(0,062, 0,275)
	Mois 6	272	0,246	(0,131, 0,354)
	Mois 9	274	0,274	(0,161, 0,380)
	Mois 12	275	0,179	(0,062, 0,291)
Mois 6	Mois 6	275	0,258	(0,144, 0,365)
	Mois 9	262	0,322	(0,209, 0,426)
	Mois 12	263	0,278	(0,162, 0,386)
Mois 9	Mois 9	274	0,343	(0,234, 0,444)
	Mois 12	268	0,333	(0,222, 0,435)
Mois 12	Mois 12	288	0,265	(0,154, 0,369)

– Fréquence et délai d'apparition des complications de la surface oculaire (définies par des ulcérations cornéennes, perforations cornéennes, perte de l'acuité visuelle, infections oculaires)

Voir le chapitre 8.3 Tolérance.

→ Critères de jugement secondaires :

– Variation du score CFS²⁹ selon l'échelle d'Oxford entre les visites de suivi et l'inclusion – population ITT

Le score moyen CSF évalué sur l'échelle d'Oxford (échelle de 0 à 5 points) à l'inclusion était de 3,62 ± 0,669.

La variation moyenne du score CFS sur l'échelle d'Oxford a été de -1,38 (± 0,995), -1,91 (± 1,143), - 2,20 (± 1,123), et -2,49 (± 0,981) respectivement après 3, 6, 9 et 12 mois de traitement.

²⁸ L'hypothèse testée dans cette étude était d'observer une corrélation croisée (corrélation à différentes visites X et X+i) entre l'amélioration des signes (score CFS) et celle des symptômes (score SANDE) de la maladie au cours de laquelle l'amélioration des symptômes interviendrait quelques semaines après l'amélioration des signes cliniques. En l'absence d'un délai entre l'amélioration des signes et celle des symptômes, le coefficient de corrélation devrait être moins élevé que celui mesuré aux mêmes temps d'observation.

²⁹ La coloration à la fluorescéine (CFS) permet de mesurer l'intensité de la fixation du colorant et ainsi rechercher des signes objectifs d'atteinte cornéo-conjonctivale via le score d'Oxford (0 absence à 5 très sévère).

Le pourcentage de patients atteignant un score CFS de 0 a augmenté entre la visite à 3 mois et la visite à 12 mois, avec des pourcentages de 3,4 %, 8,0 %, 13,1 % et 19,8 % respectivement aux visites à 3, 6, 9 et 12 mois.

– **Fréquence et délai d'obtention d'une amélioration notable définie par une amélioration ≥ 2 du score CFS sur l'échelle modifiée d'Oxford**

Le délai médian pour obtenir une amélioration notable était de 6 mois ($IC_{95\%} = [5,82 ; 6,05]$).

– **Variation du score de symptômes SANDE entre les visites de suivi et l'inclusion – population ITT**

Le score de symptômes SANDE était de 76,57 ($\pm 18,627$) à l'inclusion. La variation moyenne (ET) aux visites à 3, 6, 9 et 12 mois a été respectivement de -22,49 ($\pm 26,141$), -29,51 ($\pm 27,388$), -32,05 ($\pm 26,989$) et -35,13 ($\pm 27,773$).

→ **Résultats dans le Sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren (n = 70)**

– **Corrélation entre l'évolution moyenne du score CFS et l'évolution du score de symptômes SANDE**

Le coefficient de corrélation de Spearman entre l'amélioration du score CFS et l'amélioration des symptômes (SANDE) a été de -0,063 à la visite de 3 mois. La corrélation entre l'amélioration du score CFS au mois 3 et l'amélioration des symptômes (SANDE) à 6, 9 et 12 mois a été respectivement de 0,042, 0,266 et 0,072.

– **Variation du score CFS selon l'échelle d'Oxford entre les visites de suivi et l'inclusion – population ITT**

Le score moyen CSF évalué sur l'échelle d'Oxford (échelle de 0 à 5 points) à l'inclusion était de 3,88 $\pm 0,697$.

La variation moyenne du score CFS sur l'échelle d'Oxford a été de -1,14 ($\pm 1,059$), -1,42 ($\pm 1,238$), -1,76 ($\pm 1,368$), et -2,21 ($\pm 1,120$) respectivement après 3, 6, 9 et 12 mois de traitement.

Le pourcentage de patients atteignant un score CFS de 0 a été similaire entre la visite à 3 mois et la visite à 12 mois, avec des pourcentages de 4,6 % et 5,2 % respectivement aux visites à 3 et 12 mois.

– **Variation du score de symptômes SANDE entre les visites de suivi et l'inclusion**

Le score de symptômes SANDE était de 80,66 ($\pm 16,387$) à l'inclusion. La variation moyenne (ET) aux visites à 3, 6, 9 et 12 mois a été respectivement de -19,20 ($\pm 27,580$), -27,77 ($\pm 26,318$), -34,61 ($\pm 31,392$) et -35,74 ($\pm 28,637$).

8.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée dans l'étude post-autorisation à l'aide notamment de l'auto-questionnaire DEQS (*Dry Eye Symptoms-related Quality of Life Score*)³⁰ et le score des symptômes à 5 items

³⁰ DEQS est un auto-questionnaire à 15 items concernant les symptômes de la sécheresse oculaire et leur impact sur la qualité de vie (score de 0 à 100, 100 étant le score le moins favorable).

(échelle à 5 points pour chacun des items : brûlure/ picotement, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, douleur oculaire, vision flou).

En raison des limites méthodologiques identifiées (étude non comparative, absence du double aveugle, absence de gestion de l'inflation du risque α), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 23/09/2009, du 09/11/2017 et du 07/11/2018)

Dans les études cliniques (SANSIKA et SICCANOVE), 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 risque de tolérance¹.

Dans son avis du 23 septembre 2015¹, la Commission avait souligné le manque de recul quant à la tolérance oculaire d'IKERVIS (ciclosporine), notamment en raison des incertitudes associées à la présence de chlorure de cétalkonium dans la formulation.

A l'appui de sa demande de réévaluation en 2017, le laboratoire a fourni les études suivantes (voir l'avis du 09/11/2017²) :

- une étude clinique de phase II randomisée, ouverte, 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 hyaluronique³¹ ;
- 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 povidone³².

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.

Les données de tolérance recueillies au cours de l'étude Post-SANSIKA² n'ont pas conduit à l'identification d'un nouveau signal avec IKERVIS (ciclosporine). 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.

³¹ 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

³² 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

8.3.1.2 Nouvelles données issues de l'étude post-AMM (PAES) – analyse intermédiaire à 12 mois

Au total, 136 patients (39,5 %) ont rapporté des événements indésirables (EI). Parmi ces patients, 96 (27,9 %) ont rapporté un EI oculaire et 60 patients (17,4 %) ont rapporté un EI non-oculaire.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : irritation oculaire (7,6 %), douleur oculaire (4,1 %) prurit oculaire (3,5 %) et sécheresse oculaire (3,2 %).

Le traitement par IKERVIS (ciclosporine) a été arrêté chez 23 patients (6,7 %) après la survenue d'un EI. Quatorze patients (4,1 %) ont rapporté au moins un EI grave durant les 12 mois de suivi (non oculaire et jugé non lié au traitement). Un décès a été rapporté mais n'a pas été considéré comme lié au traitement par l'investigateur (COVID-19).

Les EI relatifs aux complications de la surface oculaire ont fait l'objet d'une surveillance particulière. Parmi les 344 patients inclus dans la population de tolérance, 12 patients (3,5 %) ont eu des complications de la surface oculaire pour l'œil étudié [perte de l'acuité visuelle (1,2 %) et infection oculaire (2,3 %)] et 8 patients (2,3 %) ont eu des complications dans l'autre œil. Le délai médian de survenue de ces complications dans l'œil étudié était de 6 mois (min-max : 0,4 – 11,9).

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'IKERVIS (ciclosporine) (version 7.3 du 26/06/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Risque de cancer de la peau péri-oculaire, de la conjonctive ou de la cornée
Informations manquantes	– Aucun

Depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence, certains risques ont été supprimés du PGR. Les risques importants potentiels suivants ont été supprimés :

- Réaction oculaire : décompensation cornéenne
- Erreur médicale
- Utilisation hors-AMM
- Développement/exacerbation d'une infection oculaire/péri-oculaire
- Hypersensibilité (incluant l'angioedème)

Les informations manquantes suivantes ont été supprimées :

- Utilisation chez la femmes enceinte ou allaitant

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 20/09/2020 au 19/03/2021 (PSUR 12).

L'exposition totale à IKERVIS (ciclosporine) post-commercialisation dans le monde a été estimée à 200 140 patients-années. Durant la période de l'ATU (du 29/10/2013 au 07/06/2019), l'exposition a été estimée à 704 patients-années.

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été détecté pendant la période couverte par le dernier PSUR.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont la douleur oculaire (19,0 %), l'irritation oculaire (17,5 %), l'hyperémie oculaire (5,5 %), l'augmentation du larmoiement (4,9 %) et l'érythème palpébral (1,7 %), le plus souvent transitoires et survenant lors de l'instillation. Ces effets indésirables concordent avec ceux signalés après la mise sur le marché.

[...]

Description d'effets indésirables sélectionnés

Douleur oculaire

Un effet indésirable local lié à l'instillation d'IKERVIS (ciclosporine) fréquemment rapporté dans les essais cliniques. Il est probable qu'il soit imputable à la ciclosporine.

Infections généralisées et locales

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris la ciclosporine, présentent un risque accru d'infections. Des infections généralisées et locales peuvent survenir. Les infections pré-existantes peuvent également être aggravées (voir rubrique 4.3). Des cas d'infections liées à l'utilisation d'IKERVIS (ciclosporine) ont été rapportés de manière peu fréquente. À titre de précaution, des mesures doivent être prises pour réduire l'absorption systémique (voir rubrique 4.2). »

8.4 Données d'utilisation

8.4.1 Etude observationnelle PERSPECTIVE

Référence	Etude PERSPECTIVE
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité d'IKERVIS (ciclosporine), en vie réelle, dans le traitement de la kératite sévère chez des patients ayant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.
Type de l'étude	Etude observationnelle, prospective de phase IV, non comparative, multicentrique, européenne.
Date et durée de l'étude	Dates de collecte des données : 11 avril 2017 – 14 novembre 2019 Etude réalisée dans 44 centres dans 5 pays (Finlande, Norvège, Suède, Allemagne et Royaume-Uni)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">– âge ≥ 18 ans,– kératite sévère associée à une sécheresse oculaire,– traitement en cours par larmes artificielles,– pas d'antécédent de traitement par IKERVIS (ciclosporine).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">– traitement en cours, ou antécédent de traitement dans les 6 mois précédant l'inclusion, d'un traitement ophtalmique à base de ciclosporine, ou de tacrolimus ou de sirolimus,– traitement par un médicament ou un dispositif en cours d'investigation, dans les 30 jours précédant l'inclusion,– chirurgie ophtalmique dans les 6 mois précédant l'étude,

Référence	Etude PERSPECTIVE
Schéma de l'étude	<p>Les patients éligibles étaient inclus dans l'étude. Les données à l'inclusion étaient collectées dans les 7 jours précédant l'instauration du traitement par IKERVIS (ciclosporine).</p> <p>La CFS a été évaluée à l'inclusion puis après 4 semaines (± 7 jours), 12 semaines (± 14 jours), 24 semaines (± 14 jours) et 12 mois de traitement (± 45 jours), que le patient soit toujours sous traitement par ciclosporine 0,1 % ou non au moment de la visite.</p>
Traitements étudiés	Tous les patients étaient traités par IKERVIS (ciclosporine) : une goutte par jour le soir au coucher.
Critère de jugement principal	Variation du score CFS entre l'inclusion et 12 mois de suivi.
Critères de jugement secondaires	<p>Principaux critères de jugement secondaires (exploratoires)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Evolution des symptômes subjectifs après 12 mois de traitement par IKERVIS (ciclosporine) : sensation de corps étranger, sensation de brûlures / picotements, démangeaisons, douleur oculaire, sensation d'œil collant, vision floue, photophobie, – Variation moyenne du test de Schirmer.
Taille de l'échantillon	Aucun calcul de la taille d'échantillon n'a été prévu.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères de jugement</p> <p>→ Critère de jugement principal</p> <p>L'hypothèse d'absence de variation du score CFS entre la visite à 12 mois et l'inclusion a été testée par un test de Bhapkar. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 0,05.</p> <p>→ Critères de jugement secondaires</p> <p>Aucune mesure de contrôle de l'inflation du risque α n'était prévu, par conséquent, ces critères doivent être considérés comme exploratoires.</p> <p>→ Populations d'analyses :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ITT (<i>population en intention de traiter</i>) : tous les patients inclus pour lesquels IKERVIS (ciclosporine) a été prescrit, – Population de tolérance : tous les patients pour lesquels IKERVIS (ciclosporine) a été prescrit.

Résultats :

Au total, 501 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels, 472 ont été inclus dans la population ITT et 474 patients ont été inclus dans la population de tolérance SAS (cf. Figure 3). A 12 mois de suivi, 253 patients (50,4 %) étaient toujours traités par IKERVIS (ciclosporine). Parmi ces patients, 210

(41,9 %) ont été inclus dans la population EAS et avaient au moins une évaluation du score CFS à la visite de 12 mois.

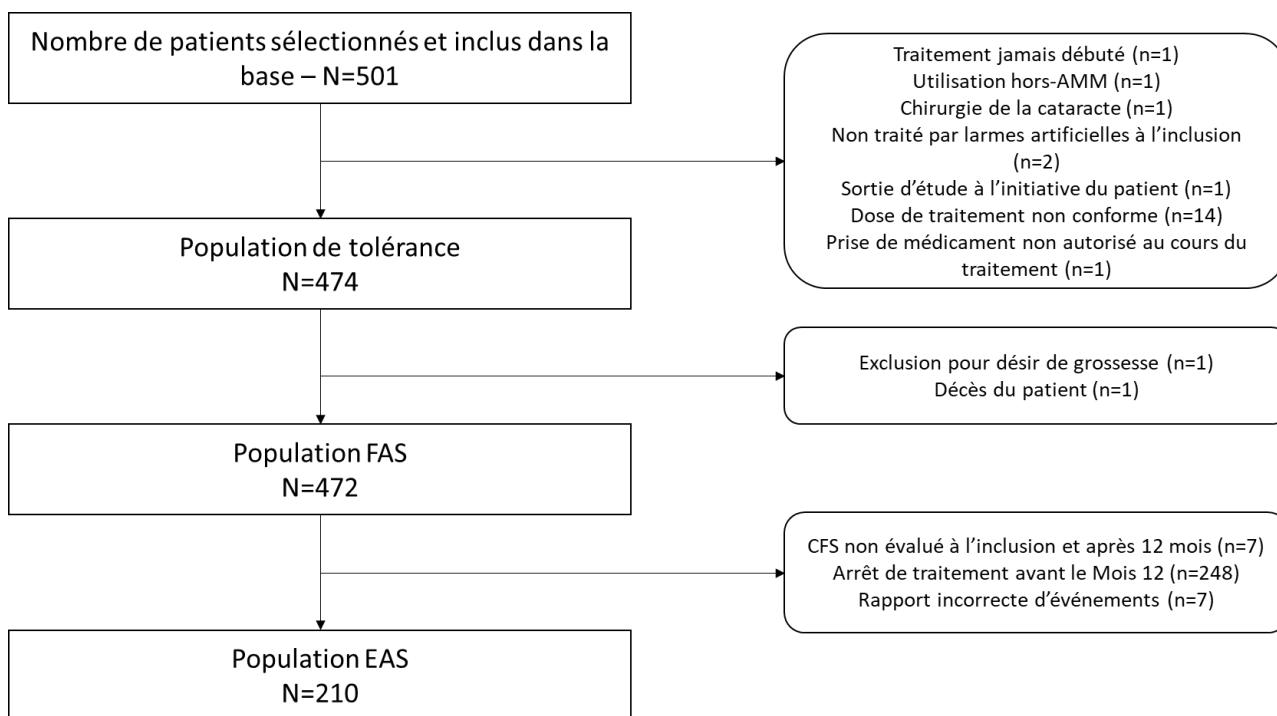


Figure 3 : Diagramme de flux des patients

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients inclus était de 62 ans et la majorité des patients était de sexe féminin (76 %). Au total, 58 patients (12,3 %) avaient un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Environ 16 % des patients étaient traités également par des corticoïdes pendant l'étude (dont 8,5 % des patients ayant débuté le traitement avant l'inclusion et 7,4 % l'ayant débuté à l'inclusion).

Parmi les 469 patients avec des scores CFS disponibles, le score CFS à l'inclusion était de 0 chez 2,6 % des patients, de 1 chez 13,2 %, de 2 chez 33,0 %, de 3 chez 32,6 %, de 4 chez 14,3 % et de 5 chez 4,3 % des patients.

Les motifs les plus fréquents de mise sous traitement par IKERVIS (ciclosporine) ont été : un contrôle insuffisant de la maladie avec les traitements précédents (79,9 %) et une progression de la kératite/sécheresse oculaire (22,7 %).

→ Critère de jugement principal : variation du score CSF sur l'échelle d'Oxford

Une diminution moyenne significative du score CFS a été observée entre la visite à 12 mois et l'inclusion de 1,42 points ($\pm 1,16$) ($p < 0,0001$) (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Variation du score CSF sur l'échelle d'Oxford à 12 mois par rapport à l'inclusion

	n*	Moyenne (ET)	n**	Evolution depuis l'inclusion, moyenne (ET)	p
Inclusion	469	2,56 (1,10)			

Semaine 4	287	1,77 (1,22)	286	0,84 (0,97)	< 0,0001
Semaine 12	242	1,46 (1,17)	241	1,09 (1,04)	< 0,0001
Semaine 24	212	1,24 (1,23)	211	1,39 (1,17)	< 0,0001
12 mois	278	1,10 (1,13)	276	1,42 (1,16)	< 0,0001

*Nombre de patients avec une évaluation du score CFS à chaque visite

**Nombre de patients avec un score CFS entre les deux visites, utilisées pour calculer l'évolution du score CFS

A 12 mois de suivi, une amélioration du score CFS³³ a été observée chez 214 (77,5 %) patients alors qu'aucun changement n'a été observé pour 54 (19,6 %) patients. Pour 8 patients (2,9 %), le score CFS a augmenté sur cette période.

Le pourcentage de patients ayant eu une amélioration à 12 mois de suivi depuis l'inclusion du score CFS d'au moins un grade, de 2 grades ou de 3 grades a été respectivement de 77,5 %, 47,5 % et 16,7 %.

→ Principaux critères de jugement secondaires

– Erythème conjonctival

Le pourcentage des patients ayant un érythème conjonctival était de 60,5 % à l'inclusion et de 41,1 % à 12 mois.

– Erythème des paupières

Le pourcentage des patients ayant un érythème des paupières était de 56,5 % à l'inclusion et de 32,2 % à 12 mois.

Tolérance

Au total, 280 EI ont été rapportés au cours de l'étude et près de la moitié des EI rapportés (48,5 %) appartenait à la classe des affections oculaires. Les EI les plus fréquents ont été des cas d'irritation oculaire (11,4 %) et de douleur oculaire (17,6 %).

Parmi les EI rapportés, 40 EI graves ont été rapportés et 8 EI (1,7 %) ont été d'issue fatale.

Un total de 84 patients parmi les 474 inclus dans la population de tolérance (17,7 %) a arrêté le traitement par ciclosporine 0,1 % au cours de l'étude. La raison principale de l'arrêt de traitement à toutes les visites a été une mauvaise tolérance locale.

8.4.2 Dispositif post-ATU

IKERVIS (ciclosporine) 1 mg/ml a été mis à disposition en France, initialement dans le cadre d'une ATU de cohorte entre le 16 décembre 2013 et le 7 juin 2015, puis dans le cadre du dispositif post-ATU en rétrocession hospitalière à compter du 8 juin 2015 (après l'octroi de l'AMM). Ce dispositif a pris fin le 31 juillet 2021 consécutivement à la publication d'un arrêté d'arrêt de prise en charge le 12 juillet 2021.

En l'absence de modalités de suivi des patients, aucune donnée d'utilisation dans le cadre du dispositif post-ATU n'est disponible.

³³ Amélioration du score CFS d'au moins un grade

8.5 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale d'IKERVIS 1 mg/ml (ciclosporine), collyre, 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 Commission avait octroyé à IKERVIS (ciclosporine) un **SMR faible et une ASMR V** dans la stratégie¹ (avis du 23 septembre 2015), compte tenu d'un besoin médical important et malgré le manque de données cliniques méthodologiquement recevables et les incertitudes sur la tolérance à long terme (en raison notamment de la présence de chlorure de cetalkonium dans le collyre). Par conséquent, la Commission de la Transparence avait souhaité que des données soient obtenues en pratique réelle, dans un délai maximal de 3 ans, sur l'efficacité et la tolérance d'IKERVIS (ciclosporine) chez les patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique (syndrome de Gougerot-Sjögren), et qui ne s'améliore pas, malgré l'instillation de substituts lacrymaux. Il avait été considéré que l'étude à long-terme post-AMM demandée par l'EMA (présentée dans cet avis) pouvait apporter une réponse à la demande de la Commission et lever les incertitudes sur la tolérance et l'efficacité, notamment chez les patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren.

En 2017, la Commission a réévalué IKERVIS (ciclosporine) dans le **sous-groupe des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren** (voir l'avis 9 novembre 2017²) puis, à sa demande en 2018, dans celui des **patients sans syndrome de Gougerot-Sjögren** (voir l'avis du 7 novembre 2018³). La Commission a considéré que son **SMR était insuffisant** dans ces deux sous-groupes au regard de la faible qualité méthodologique des données présentées (analyses *post-hoc* en sous-groupes de l'étude SANSIKA, analyse sur un critère de jugement secondaire) et de la persistance des incertitudes en termes de tolérance.

IKERVIS (ciclosporine) n'étant pas pris en charge pour son remboursement, il a été mis à disposition dans le cadre du dispositif post-ATU en rétrocession hospitalière entre juin 2015 et juillet 2021 [un arrêté publié le 12 juillet 2021 ayant mis fin à la prise en charge précoce mentionnée à l'article L. 162-16-5-1 du code de la sécurité sociale de la spécialité IKERVIS (ciclosporine) à compter du 31 juillet 2021]. Depuis le mois d'août 2021 et jusqu'en juillet 2022, le laboratoire met à disposition IKERVIS (ciclosporine) dans le cadre des continuités de traitement.

Dans cette nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a fourni les résultats intermédiaires à 12 mois de suivi de l'étude post-AMM demandée par l'EMA (étude PAES), dont les résultats définitifs à 36 mois de suivi sont attendus pour 2023.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude observationnelle prospective européenne PERSPECTIVE.

→ Efficacité (dont la qualité de vie)

L'étude post-AMM (PAES) était une étude de phase IIIb, prospective, multicentrique, chez des patients atteints de kératite sévère associée à une sécheresse oculaire, qui comporte deux périodes de traitement :

- **Période 1 (ouverte, de 12 mois)** : tous les patients étaient traités par IKERVIS (ciclosporine) pendant une période de 12 mois. Les résultats de cette période (analyse descriptive) sont disponibles dans cet avis.
- **Période 2 (en double aveugle, de 24 mois)** : versus placebo (excipient) chez les patients ayant rapporté une amélioration significative du score de coloration des lésions cornéennes à la fluorescéine (CFS) à l'issue de la période 1 (résultats attendus pour 2023).

Au total, 350 patients ont été inclus dans l'étude, 344 patients ont reçu au moins une dose d'IKERVIS (ciclosporine) et 336 patients (96 %) avaient, en plus, au moins une évaluation des signes et symptômes après l'inclusion (population ITT). Parmi les patients inclus, 288 patients (82,3 %) ont terminé la

Période 1 et 62 patients (17,7 %) ont arrêté le traitement. Dans cette étude, 70 patients (20 %) avaient un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Le critère de jugement principal était la corrélation entre l'évolution moyenne du score CFS et l'évolution du score de symptômes SANDE, évaluée par le coefficient de corrélation de Spearman. Celui-ci a été de 0,170 à la visite de 3 mois. La corrélation entre l'amélioration du score CFS au mois 3 et l'amélioration des symptômes (SANDE) à 6, 9 et 12 mois a été respectivement de 0,246, 0,274 et 0,179.

Le score moyen CSF évalué sur l'échelle d'Oxford (échelle de 0 à 5 points) à l'inclusion était de $3,62 \pm 0,669$ et la variation moyenne de ce score par rapport à l'inclusion a été de $-2,49 \pm 0,981$ à 12 mois.

Le score moyen SANDE (EVA de 0 à 100 mm) à l'inclusion était de $76,57 \pm 18,627$ et la variation moyenne de ce score a été de $-35,13 \pm 27,773$ à 12 mois (critères de jugement secondaires).

Dans l'étude observationnelle PERSPECTIVE, ayant inclus 501 patients (dont 472 ont été analysés), le score CFS a diminué de façon significative entre l'inclusion ($2,56 \pm 1,10$) et le 12^e mois ($1,42 \pm 1,16$, $p < 0,0001$). Une diminution du score CFS d'au moins un grade a été observée chez la majorité des patients (77,5 %) à 12 mois de suivi. Environ deux patients sur trois ont eu une diminution du score CFS d'au moins 2 grades (64,2 %).

Des résultats de qualité de vie ont été fournis dans l'étude PAES (critère secondaire exploratoire). En raison des limites méthodologiques identifiées (étude non comparative, absence du double aveugle, absence de gestion de l'inflation du risque α), aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

→ Tolérance

Dans l'étude PAES, les EI relatifs aux complications de la surface oculaire (ulcérations cornéennes, perforations cornéennes, perte de l'acuité visuelle, infections oculaires) ont fait l'objet d'une surveillance particulière. Parmi les 344 patients inclus dans la population de tolérance, 12 patients (3,5 %) ont eu des complications de la surface oculaire pour l'œil étudié [perte de l'acuité visuelle (1,2 %) et infection oculaire (2,3 %)].

Dans l'étude PERSPECTIVE, les EI les plus fréquents ont été des cas d'irritation oculaire (11,4 %) et de douleur oculaire (17,6 %).

Le PGR a été modifié et les risques importants potentiels suivants ont été supprimés : réaction oculaire (décompensation cornéenne), erreur médicale, utilisation hors-AMM, développement/exacerbation d'une infection oculaire/péri-oculaire, Hypersensibilité (incluant l'angioedème). Il persiste les risques potentiels suivants : risque de cancer de la peau péri-oculaire, de la conjonctive ou de la cornée. Il n'y a pas de risques importants identifiés.

→ Discussion

Devant les résultats non significatifs de l'étude SANSIKA observés après 6 mois de traitement, il avait été fait l'hypothèse que la période d'évaluation était trop courte pour mettre en évidence une différence significative sur le critère de jugement principal composite basé sur le score CSF et le score de symptômes de la surface oculaire OSDI en raison d'un décalage dans le temps entre l'effet de la ciclosporine sur les signes cliniques objectifs (CSF) et les symptômes ressentis par les patients. En conséquence, l'EMA avait demandé la mise en place d'une étude post-AMM à plus long terme (jusqu'à 24 mois) pour valider cette hypothèse.

La première période de l'étude post-AMM fournie par le laboratoire avait pour objectif de démontrer ce décalage dans le temps en utilisant le coefficient de corrélation de Spearman entre les signes cliniques (score CFS) et les symptômes oculaires (score SANDE).

Après 12 mois de traitement, une augmentation du coefficient de corrélation de Spearman a été observée entre le 3^e mois et le 9^e mois. Néanmoins, cette corrélation est minime (0,170 à 0,274), les intervalles de confiance à 95 % du coefficient de corrélation sont larges et se chevauchent et l'on observe une baisse du coefficient au 12^e mois, ce qui ne permet pas de confirmer l'hypothèse d'une corrélation entre les signes et les symptômes et un décalage dans le temps de l'effet de la ciclosporine sur les signes objectifs de la maladie et les symptômes cliniques.

L'amélioration des signes de la maladie (évaluée par le score CFS) avec une amélioration de plus de 2 grades a été cliniquement significative après 12 mois de suivi et il a également été observé une diminution d'environ 50 % du score de SANDE après 12 mois de traitement. Néanmoins, ces résultats sont issus d'une phase non comparative de l'étude et doivent être considérés comme exploratoires et purement descriptifs. Les résultats de la phase comparative de l'étude (versus excipient) d'une durée de 24 mois sont attendus pour 2023.

Dans cette étude, 20 % des patients inclus avaient un syndrome de Gougerot-Sjögren³⁴. Compte-tenu du faible effectif et de la méthode de l'étude (non comparative, absence d'analyse en sous-groupe prévue méthodologiquement recevable), aucune interprétation ne peut être formulée sur les résultats dans ce sous-groupe spécifique.

On ne dispose pas de données robustes en termes de qualité de vie, ce qui est regrettable dans la mesure où celle-ci est fortement altérée en cas de sécheresse oculaire associée à une kératite sévère.

Les effets indésirables sont principalement locaux (douleur oculaire, l'irritation oculaire, l'hyperémie oculaire, l'augmentation du larmoiement et l'érythème palpébral. Il convient de noter que la spécialité IKERVIS (ciclosporine), bien que présentée en récipient unidose, contient un conservateur, le cétalkonium, qui lui-même peut provoquer ou aggraver une sécheresse oculaire lors d'une exposition prolongée.

En ce qui concerne les incertitudes sur la toxicité clinique à moyen terme d'IKERVIS (ciclosporinémie, risque infectieux et toxicité oculaire), relevées dans l'avis de la Commission du 23 septembre 2015, les données de tolérance présentées dans le dernier PSUR n'ont pas conduit à l'identification d'un nouveau risque avec IKERVIS (ciclosporine). Les EI relatifs aux complications de la surface oculaire ont fait l'objet d'une surveillance particulière dans l'étude post-AMM PAES [3,5 % ont eu des complications de la surface oculaire pour l'œil étudié : perte de l'acuité visuelle (1,2 %) et infection oculaire (2,3 %)]. La majorité des effets indésirables oculaires rapportés était d'intensité légère à modérée et aucun EIG oculaire n'a été rapporté. Aucune donnée n'est disponible sur la ciclosporinémie dans cette étude.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact d'IKERVIS (ciclosporine) sur la morbidité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, IKERVIS (ciclosporine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

8.6 Programme d'études

³⁴ 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.

8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude post-AMM (PAES)	Etude de phase IIIb, prospective, internationale, multicentrique, randomisée (période 2) d'une durée de 36 mois	Résultats à 36 mois attendus fin 2023

9. Place dans la stratégie thérapeutique

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 quaternaires⁸) ;
- 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).

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* en 2017³⁵ 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 dont la ciclosporine topique et les corticoïdes par voie locale à courte durée,
- Tétracyclines (meibomite, rosacée),
- Bouchons méatiques,
- Sécrétagogue topiques (ex : rébamipide et diquafosol ; non disponibles en France),
- Lunettes à chambre humide.

→ **Niveau 3 :** si les traitements du Niveau 2 sont insuffisants, ajouter :

- Sécrétagogues oraux (ex : pilocarpine)
- Sérum autologue,
- Lentilles de contact/verres scléaux.

→ **Niveau 4 :** si les traitements du Niveau 3 sont insuffisants, ajouter :

- Corticoïdes par voie locale à longue durée (hors AMM),
- Occlusion lacrymale permanente,
- Chirurgie (dont greffe de membrane amniotique),

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

La Commission rappelle que les conservateurs présents dans les collyres peuvent induire, en cas d'administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une

³⁵ Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575-628.

toxicité de la surface oculaire³⁶ et que, de ce fait, les collyres sans conservateur doivent être privilégiés.

Place d'IKERVIS (ciclosporine) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- de l'absence de démonstration, dans les études précédemment évaluées (SANSIKA et SICCANOVE) d'une supériorité d'IKERVIS (ciclosporine) par rapport au placebo chez des patients ayant une kératite sévère en lien avec une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.
- des nouvelles données non comparatives issues de la période 1 de l'étude post-AMM demandée par l'EMA ne permettant pas de conclure sur l'efficacité d'IKERVIS (ciclosporine) par rapport au placebo dans cette population de patients,
- de la non-disponibilité des résultats de la période 2 (comparative versus placebo) de cette étude (prévus pour 2023),

IKERVIS (ciclosporine) 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 qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 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.
- ➔ La spécialité IKERVIS 1 mg/ml (ciclosporine), collyre, est un médicament à visée curative.
- ➔ En l'état actuel des données, faute de données cliniques démontrant la supériorité d'IKERVIS (ciclosporine) par rapport au placebo, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi 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. Il est à souligner que la Commission était en attente des données de l'étude post-AMM demandée par l'EMA qui avait pour objectif de démontrer la supériorité de la ciclosporine par rapport au placebo à plus long terme (24 mois au lieu de 6 mois dans l'étude SANSIKA). Or, on ne dispose actuellement que des résultats de la période 1 non comparative de l'étude, et le critère de jugement principal de cette période (la corrélation entre l'évolution moyenne du score CFS et du score de symptômes issu du questionnaire SANDE) n'est pas approprié pour démontrer le bénéfice clinique d'IKERVIS (ciclosporine). Les résultats de la période 2 de l'étude qui compare l'efficacité d'IKERVIS (ciclosporine) par rapport au placebo ne sont pas encore disponibles (prévus pour 2023).

³⁶ EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 8 déc 2009

- Il existe des alternatives thérapeutiques notamment la ciclosporine en préparation hospitalière.
- IKERVIS (ciclosporine) 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 qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux (voir le paragraphe 09. Place dans la stratégie thérapeutique).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie qui altère fortement la qualité de vie et peut conduire, à terme, à la cécité, et de la prévalence de la sécheresse oculaire varie de 5 à 15 % en Europe.
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié compte-tenu de l'absence de données cliniques permettant de conclure sur l'efficacité d'IKERVIS (ciclosporine) versus placebo et de démontrer un impact supplémentaire sur la morbidité,
- de l'absence de données robustes sur un éventuel impact sur le parcours de soin ou de vie du patient et sur la qualité de vie,

IKERVIS (ciclosporine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IKERVIS 1 mg/ml (ciclosporine), collyre en émulsion est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

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

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

10.3 Population cible

Sans objet.

11. Autres Recommandations de la Commission

Sans objet.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 31 janvier 2022. Date d'examen : 15 juin 2022. Date d'audition et d'adoption : 31 août 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association française du Gougerot Sjögren et des syndromes secs
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	IKERVIS 1 mg/ml, collyre en émulsion – Boîte de 30, 6 sachets de 5 récipients unidoses de 0,3 ml (CIP : 34009 300 106 4 8)
Demandeur	SANTEN
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 19/03/2015 (procédure européenne centralisée) Date des rectificatifs et teneur : – Rectificatif du 21/07/2016 incluant les résultats de l'étude POST-SANSIKA en rubrique 5.1 du RCP – Rectificatif du 09/03/2020 (renouvellement de l'AMM) 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 ayant 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 »
Code ATC	S01XA18

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

13. Annexe : Modifications du RCP

Les modifications du RCP ont eu lieu dans le cadre de la mise à jour du Plan de Gestion des Risques (en juillet 2019) puis dans le cadre du renouvellement de l'AMM (en mars 2020). Elles concernent les rubriques 4.3, 4.4 et 4.8 du RCP.

Précédente version (2018)	Version en vigueur en date du 9 mars 2020
<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p>Infection oculaire ou péri-oculaire active ou suspectée.</p>	<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p>Tumeurs oculaires ou périoculaires malignes ou lésions précancéreuses.</p> <p>Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>IKERVIS n'a pas été étudié chez les patients présentant des antécédents d'herpès oculaire et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.</p> <p>Lentilles de contact</p> <p>Les patients portant des lentilles de contact n'ont pas été étudiés. Une surveillance étroite des patients atteints de kératite sévère est recommandée. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre au coucher et peuvent être remises au lever.</p> <p>Traitement concomitant</p> <p>L'utilisation d'IKERVIS est limitée dans le traitement des patients atteints de glaucome. La prudence est recommandée chez ces patients traités de manière concomitante avec IKERVIS, en particulier avec des bêtabloquants qui sont connus pour entraîner une diminution de la sécrétion lacrymale.</p> <p>Effets sur le système immunitaire</p> <p>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.</p> <p>L'administration concomitante d'IKERVIS avec un collyre contenant des corticoïdes peut potentialiser les effets d'IKERVIS sur le système immunitaire (voir rubrique 4.5).</p> <p>Excipient</p> <p>IKERVIS contient du chlorure de cétalkonium qui peut provoquer une irritation oculaire.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>IKERVIS n'a pas été étudié chez les patients présentant des antécédents d'herpès oculaire et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.</p> <p>Lentilles de contact</p> <p>Les patients portant des lentilles de contact n'ont pas été étudiés. Une surveillance étroite des patients atteints de kératite sévère est recommandée. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation du collyre au coucher et peuvent être remises au lever.</p> <p>Traitement concomitant</p> <p>L'utilisation de la ciclosporine est limitée dans le traitement des patients atteints de glaucome. Une surveillance clinique régulière est recommandée chez ces patients traités de manière concomitante avec IKERVIS, en particulier avec des bêtabloquants qui sont connus pour entraîner une diminution de la sécrétion lacrymale.</p> <p>Effets sur le système immunitaire</p> <p>Les médicaments ophtalmiques qui peuvent affecter le système immunitaire, notamment la ciclosporine, peuvent affecter les défenses de l'hôte contre les infections locales et les tumeurs malignes. Des examens réguliers (p. ex., tous les 6 mois minimum) de l'œil ou des yeux sont donc recommandés en cas d'utilisation d'IKERVIS sur plusieurs années. L'administration concomitante d'IKERVIS avec un collyre contenant des corticoïdes peut potentialiser les effets d'IKERVIS sur le système immunitaire (voir rubrique 4.5).</p> <p>Excipient</p> <p>IKERVIS contient du chlorure de cétalkonium qui peut provoquer une irritation oculaire.</p>

Teneur en chlorure de cétalkonium

IKERVIS contient du chlorure de cétalkonium. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'application et peuvent être remises au lever. Le chlorure de cétalkonium peut provoquer une irritation oculaire.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Kératite bactérienne Zona ophtalmique.
Affections oculaires	Très fréquent	Douleur oculaire Irritation oculaire
	Fréquent	Érythème palpébral Augmentation du larmoiement Hyperémie oculaire Vision trouble Œdème palpébral Hyperémie conjonctivale Prurit de l'œil
	Peu fréquent	Œdème conjonctival Trouble lacrymal Sécrétion oculaire Irritation conjonctivale Conjonctivite Sensation de corps étrangers l'œil Dépôt oculaire Kératite Blépharite Chalazion Infiltrats cornéens Cicatrices cornéennes Prurit palpébral Iridocyclite Gêne oculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Réaction au site d'administration
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalée

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en cas d'utilisation prolongée

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours de cinq études cliniques incluant 532 patients ayant reçu IKERVIS et 398 ayant reçu le véhicule d'IKERVIS (contrôle). IKERVIS a été administré au moins une fois par jour dans

Infections et infestations	Peu fréquent	Kératite bactérienne, zona ophtalmique
Affections oculaires	Fréquent	Érythème palpébral, augmentation du larmoiement oculaire, vision trouble, œdème palpébral, vau, irritation oculaire, douleur oculaire
	Peu fréquent	Œdème conjonctival, trouble lacrymal, sécrétion de corps étranger dans l'œil, dépôt oculaire, blépharite, décompensation cornéenne, chloïdes, cicatrice cornéenne, prurit palpébral
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'instillation
	Fréquent	Irritation au site d'instillation, érythème au site d'instillation, larmoiement au site d'instillation,
	Peu fréquent	Réaction au site d'instillation, gêne au site d'instillation, sensation de corps étranger

les deux yeux, pendant une durée pouvant aller jusqu'à un an. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la douleur oculaire (19,2 %), l'irritation oculaire (17,8 %), larmoiement (6,4 %), l'hyperémie oculaire (5,5 %) et l'érythème palpébral (1,7 %), le plus souvent transitoires et survenant lors de l'instillation.

La majorité des effets indésirables liés à l'instillation d'IKERVIS rapportés dans les études cliniques étaient oculaires, d'une sévérité légère à modérée.

Liste classée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés dans le cadre d'études cliniques. Ils ont été classés par systèmes d'organes et selon leur fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Description d'effets indésirables sélectionnés

La douleur au site d'instillation a été un effet indésirable local lié à l'instillation d'IKERVIS fréquemment rapporté dans les essais cliniques. Il est probable qu'il soit imputable à la ciclosporine.

Un cas d'érosion sévère de l'épithélium cornéen identifié comme une décompensation cornéenne par l'investigateur qui s'est résolu sans séquelle a été rapporté.

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris la ciclosporine, présentent un risque accru d'infections. Des infections généralisées et locales peuvent survenir. Les infections préexistantes peuvent également être aggravées (voir

Au cours de cinq études cliniques incluant 532 patients ayant reçu IKERVIS et 398 ayant reçu le véhicule d'IKERVIS (contrôle). IKERVIS a été administré au moins une fois par jour dans les deux yeux, pendant une durée pouvant aller jusqu'à un an

Les effets indésirables les plus fréquents sont la douleur oculaire (19,0 %), l'irritation oculaire (17,5 %), l'hyperémie oculaire (5,5 %), l'augmentation du larmoiement (4,9 %) et l'érythème palpébral (1,7 %), le plus souvent transitoires et survenant lors de l'instillation. Ces effets indésirables concordent avec ceux signalés après la mise sur le marché. La majorité des effets indésirables liés à l'instillation d'IKERVIS rapportés dans les études cliniques étaient oculaires, d'une sévérité légère à modérée.

Liste classée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés dans le cadre d'études cliniques ou après la mise sur le marché. Ils ont été classés par systèmes d'organes et selon leur fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Douleur oculaire

Un effet indésirable local lié à l'instillation d'IKERVIS fréquemment rapporté dans les essais cliniques. Il est probable qu'il soit imputable à la ciclosporine.

Un cas d'érosion sévère de l'épithélium cornéen identifié comme une décompensation cornéenne par l'investigateur qui s'est résolu sans séquelle a été rapporté.

Infections généralisées et locales

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris la ciclosporine, présentent un risque accru d'infections. Des infections généralisées et locales peuvent survenir. Les infections préexistantes peuvent également être aggravées (voir rubrique 4.3). Des cas d'infections liées à l'utilisation d'IKERVIS ont été rapportés de manière peu fréquente.

À titre de précaution, des mesures doivent être prises pour réduire l'absorption systémique (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V

rubrique 4.3). Des cas d'infections liées à l'utilisation d'IKERVIS ont été rapportés de manière peu fréquente. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V

4.9 Surdosage

Un surdosage topique suite à l'application oculaire est peu probable. En cas de surdosage avec IKERVIS, le traitement devra être symptomatique.