

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

ciclosporine

CEQUA 0,9 mg/mL,

collyre en solution en récipient unidose

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 25 juin 2025

→ Kératoconjonctivite sèche modérée à sévère.

→ Adulte.

→ Secteurs : Ville et Hôpital.

## Synthèse de l'avis

**Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère (kératoconjonctivite sèche), chez les patients adultes, qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– de la démonstration de la supériorité de CEQUA (ciclosporine 0,09 % en collyre) par rapport au véhicule (placebo) sur le pourcentage d'yeux ayant une augmentation du résultat au test de Schirmer <math>\geq 10</math> mm à J84 par rapport à l'inclusion, mais avec une faible quantité d'effet observée (16,6 % de répondeurs dans le groupe ciclosporine 0,09 % vs 9,2 % dans le groupe véhicule, <math>p &lt; 0,0001</math>) et une différence entre les groupes de 7,3 % (inférieure au seuil attendu de 10 %),</li><li>– des analyses uniquement exploratoires sur des critères de jugement essentiels à l'évaluation la sécheresse oculaire tels que, l'évaluation globale des symptômes par les scores SANDE ou OSDI et d'autres critères anatomiques évaluant l'état de la cornée (tests de coloration à la fluorescéine ou au vert de lissamine), ne permettant pas de tirer de conclusions sur la supériorité de la ciclosporine par rapport au placebo,</li><li>– de l'absence de données sur la qualité de vie or celle-ci est fortement altérée en cas de sécheresse oculaire notamment dans les formes sévères ;</li><li>– des résultats obtenus dans une population qui n'était pas spécifiquement en échec des substituts lacrymaux (seul un <i>wash-out</i> de 14 à 20 jours a été réalisé avec le véhicule avant l'inclusion), contrairement à la population ciblée par l'AMM,</li></ul> <p><b>CEQUA 0,09 mg/mL (ciclosporine), collyre en récipient unidose, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints de kératoconjonctivite sèche modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.</b></p> |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>           | <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                     |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>              | Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| <b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b> | Sans objet.                                                                                    |
| <b>Population cible</b>                             | Sans objet.                                                                                    |
| <b>Recommandations particulières</b>                | Sans objet.                                                                                    |

# Sommaire

---

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                | <b>4</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                   | <b>5</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée           | 5         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                      | 9         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                  | 12        |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                    | <b>12</b> |
| 3.1 Données disponibles                                           | 12        |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                             | 12        |
| 3.2.1 Etude de phase III OTX-101-2016-001 (EMERALD)               | 12        |
| 3.2.2 Etude de phase II/III OTX-101-2014-001                      | 16        |
| 3.3 Profil de tolérance                                           | 20        |
| 3.3.1 Données issues des études cliniques                         | 20        |
| 3.3.2 Données issues du Plan de Gestion de Risque (PGR)           | 21        |
| 3.3.3 Données issues du RCP                                       | 22        |
| 3.4 Modification du parcours de soins                             | 22        |
| 3.5 Programme d'études                                            | 22        |
| <b>4. Discussion</b>                                              | <b>22</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>         | <b>24</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique           | 24        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 25        |
| 5.3 Service Médical Rendu                                         | 25        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                         | 26        |
| 5.5 Population cible                                              | 26        |
| 5.6 Autres recommandations de la Commission                       | 26        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Juin 2025

# 1. Contexte

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Résumé du motif d'évaluation               | Primo-Inscription                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Indication concernée par l'évaluation      | <b>Indication de l'AMM :</b> « Traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère (kératoconjonctivite sèche) chez les patients adultes qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux »                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | ciclosporine (S01XA18)<br><b>CEQUA 0,9 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose</b><br>– 60 (6 x 10) récipients unidoses de 0,25 mL chacun en polyéthylène basse densité (PEBD) en sachets en feuilles d'aluminium multicouches (CIP : 34009 302 963 2 5)                                                                                                                                                                                                                  |
| Listes concernées                          | Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)<br>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Laboratoire                                | SUN PHARMA FRANCE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | Date initiale (procédure décentralisée) : 17/06/2024.<br>Spécificités :<br>– Plan de Gestion des Risques (PGR) européen version 0.2 soumis dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché NL/H/5627/001/DC.<br>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non.                                                                                                                                                                                        |
| Conditions et statuts                      | – <b>Conditions de prescription et de délivrance</b><br>• Liste I<br>• Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux médecins spécialistes en ophtalmologie.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Posologie dans l'indication évaluée        | La dose recommandée est d'une goutte de ce médicament deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle) dans l'œil ou les yeux affectés.<br><br>Pour plus de précision, se référer au RCP.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Classe pharmacothérapeutique               | Il s'agit d'un immunosuppresseur (ciclosporine).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Mécanisme d'action                         | La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine ayant une activité immunosuppressive et anti-inflammatoire. Elle peut également réguler positivement la libération de cytokines anti-inflammatoires.<br><br>Chez les patients atteints de sécheresse oculaire, maladie à composante inflammatoire, la ciclosporine absorbée par les lymphocytes T de la surface oculaire inactive la phosphatase calcineurine, bloquant ainsi la libération de cytokines pro-inflammatoires. |
| Information au niveau international        | Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :<br><br><b>Pour l'Europe :</b> CEQUA (ciclosporine) est pris en charge dans l'indication de l'AMM en Angleterre et en Allemagne.<br><br><b>Pour les Etats-Unis :</b><br>– CEQUA dispose d'une AMM (octroyée le 14 août 2018) dans l'indication suivante : « <i>CEQUA ophthalmic solution is a calcineurin inhibitor</i>                                                                       |

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <i>immunosuppresseur indiqué pour augmenter la production de larmes chez les patients atteints de kératoconjonctivite sèche (dry eye) ».</i>                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Evaluation par la Commission</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– Calendrier d'évaluation :<ul style="list-style-type: none"><li>• Date d'examen et d'adoption : 23 avril 2025.</li><li>• Date d'audition et d'adoption de l'avis définitif : 25 juin 2025.</li></ul></li><li>– Contributions de parties prenantes : Non.</li><li>– Expertise externe : Oui.</li></ul> |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

La sécheresse oculaire est définie par le *Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II* (TFOS DEWS II)<sup>1</sup> comme une « maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire ainsi que des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques ».

Les étiologies sont multiples, et on distingue classiquement les syndromes secs par diminution du flux lacrymal (comme le syndrome de Gougerot-Sjögren) des syndromes secs liés à un excès d'évaporation des larmes<sup>1,2</sup>.

#### Retentissement clinique, diagnostic et classification

La sécheresse oculaire est une maladie chronique, avec des périodes d'exacerbations des symptômes, multifactorielle avec des facteurs favorisants exogènes (environnement, climat, etc.) ou endogènes (âge, statut ménopausique, comorbidités associées, etc.)<sup>3</sup>.

Les symptômes, plus ou moins sévères, sont peu typiques et inconstants<sup>4</sup> :

- sensation de picotements, de brûlure, de démangeaisons ou de pression dans les yeux ;
- sensation de sécheresse, de grains de sable ou de corps étrangers dans les yeux ;
- larmoiements excessifs ;
- douleurs oculaires, rougeur oculaire ;
- vision floue, éblouissement, halos autour des lumières la nuit, photophobie ;
- sensation de paupières lourdes, difficultés à ouvrir les paupières, paupières collées le matin ;
- clignement des yeux excessif, spasmes des paupières ;
- fatigue oculaire ;
- difficultés à supporter le port de lentilles.

Il existe une faible corrélation entre les signes et les symptômes de la sécheresse oculaire, en particulier dans les formes légères à modérées de la maladie<sup>5</sup>. Il a été rapporté que jusqu'à 40 % des

<sup>1</sup> Craig, J. P. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul. Surf.* 15, 802–812 (2017).

<sup>2</sup> Habay T., Pisella P.-J. Œil sec. *EMC-Ophtalmologie*, volume 12, n°1, janvier 2015

<sup>3</sup> Sergheraert, L. Le syndrome de l'œil sec, une pathologie en forte progression. *Actual. Pharm.* 61, 35–38 (2022).

<sup>4</sup> Golden, M. I., Meyer, J. J., Zeppieri, M. & Patel, B. C. Dry Eye Syndrome. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2024).

<sup>5</sup> Wilson, S. E. & Stulting, R. D. Agreement of physician treatment practices with the international task force guidelines for diagnosis and treatment of dry eye disease. *Cornea* 26, 284–289 (2007).

patients avaient des discordances entre les symptômes et les signes cliniques et que la sévérité des symptômes n'était pas forcément corrélée à celles des dommages tissulaires<sup>6,7</sup>. Par conséquent, le diagnostic de la sécheresse oculaire doit inclure à la fois une évaluation des signes cliniques et une évaluation des symptômes. Il n'existe toutefois à date pas de consensus sur les tests à effectuer dans le cadre de la démarche diagnostique.

S'agissant de l'évaluation des symptômes, devant un tableau clinique évocateur, plusieurs questionnaires de symptômes sont disponibles et recommandés par le TFOS DEWS II<sup>8</sup> :

- le questionnaire OSDI (*Ocular Surface Disease Index*)<sup>9</sup> est le plus utilisé. Il est composé de 12 items permettant d'évaluer la fréquence des symptômes, les déclencheurs environnementaux et l'impact sur la qualité de vie liée à la vision ;
- le questionnaire DEQ-5 (*Dry Eye Questionnaire*), permet de poser le diagnostic de sécheresse oculaire et de grader la sévérité des symptômes au travers de quatre variables : le degré d'irritation, la fréquence des symptômes, l'intensité des symptômes le matin et l'intensité des symptômes en fin de journée ;
- le questionnaire SANDE (*Symptoms Analysis in Dry Eye*), évalue la fréquence et la sévérité du syndrome de l'œil sec au travers de deux échelles visuelles analogiques, l'une permettant de quantifier la sévérité des symptômes et l'autre leur fréquence.

Pour confirmer le diagnostic de sécheresse oculaire, ces questionnaires de symptômes doivent ensuite être complétés par au moins un test évaluant les signes de la sécheresse oculaire (tests diagnostiques évaluant un marqueur de l'homéostasie lacrymale) : le temps de rupture du film lacrymal, l'osmolarité lacrymale, la coloration de la surface oculaire au vert de Lissamine (conjonctive et bord de la paupière) et/ou la coloration de la cornée à la fluorescéine via le score d'Oxford<sup>12</sup> (Figure 1)<sup>8</sup>.

<sup>6</sup> Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, et al. Diagnosing the severity of dry eye : a clear and practical algorithm. *The British Journal of Ophthalmology* 2014 ; 9 : 1168-76.

<sup>7</sup> Lemp MA, Baudouin C, Amrane M, et al. Poor correlation between dry eye disease (DED) signs and symptoms in a phase III randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 3821.

<sup>8</sup> Wolffsohn, J. S. et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul. Surf.* 15, 539–574 (2017).

<sup>9</sup> L'OSDI est un questionnaire standardisé permettant d'évaluer les symptômes de la sécheresse oculaire grâce à 12 items (0 absence, 100 très sévère)

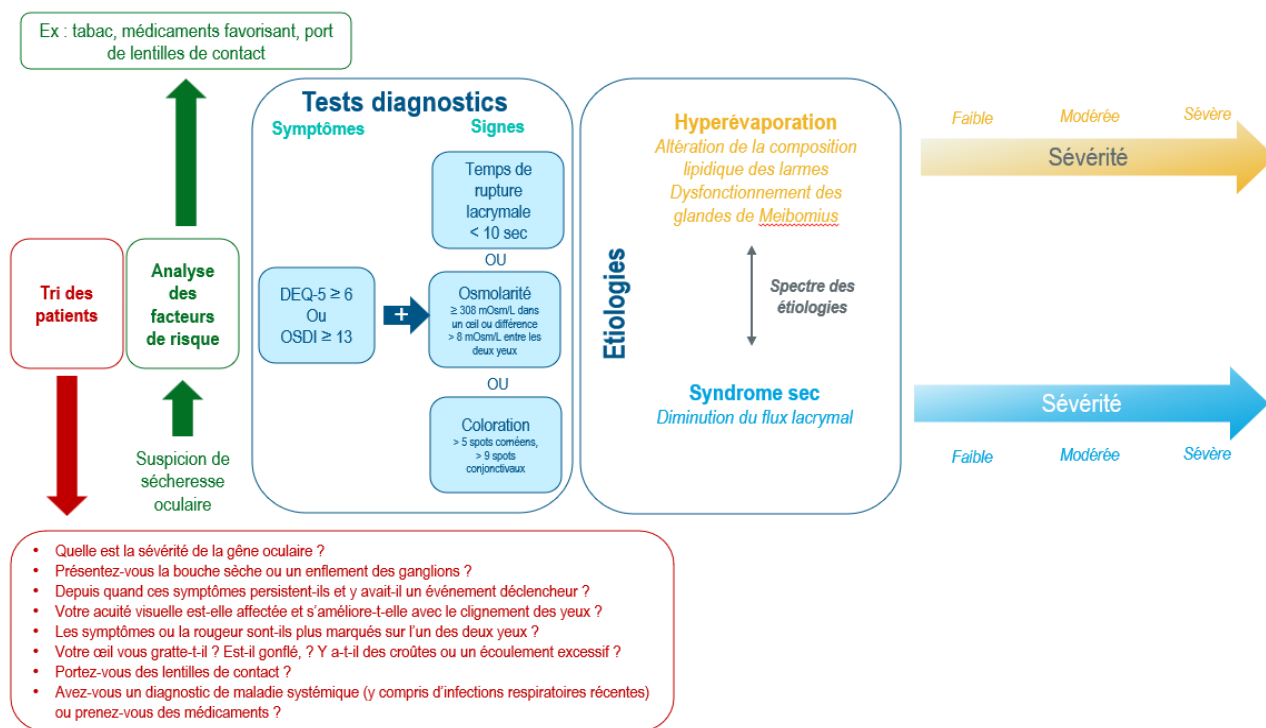


Figure 1: Algorithme pour le diagnostic de sécheresse oculaire d'après le TFOS DEWS II<sup>8</sup>

Si le diagnostic est confirmé, les tests diagnostiques sont complétés par des examens permettant la classification de la sécheresse oculaire par sous-type (hyposécrétion lacrymale ou hyper-évaporation lacrymale) : réalisation d'un test de Schirmer<sup>10</sup> avec ou sans anesthésie (si pathologique, plutôt en faveur d'une sécheresse oculaire par hyposécrétion lacrymale), recherche d'une dysfonction des glandes de Meibomius (plutôt en faveur d'une sécheresse oculaire par hyper-évaporation lacrymale).

En raison de sa diversité étiologique et physiopathologique, et du manque de corrélation systématique entre les symptômes d'irritation oculaire et les tests cliniques, l'évaluation de la sévérité d'une sécheresse oculaire peut s'avérer problématique.

Il n'existe à date pas de classification standard de la sévérité de la sécheresse oculaire. Une classification de la sévérité de la pathologie a été proposée par le *Dry Eye Workshop* en 2007. Celle-ci propose quatre niveaux de sévérité de la maladie, en fonction de la fréquence et de l'intensité des signes et des symptômes de la maladie. Les critères retenus comprennent les symptômes oculaires, les lésions de kératoconjonctivite sèche objectivées par un test colorimétrique, le test de Schirmer, le degré de dysfonction meibomienne et l'importance de la composante inflammatoire associée<sup>11</sup>. Cette classification a rapidement été confrontée à l'absence de corrélation systématique entre les symptômes et les signes cliniques. Par conséquent, elle peut ne pas être appropriée pour les patients dont les signes et les symptômes ne sont pas concordants.

Ainsi, d'autres classifications, prenant en considération l'absence de corrélation systématique entre les signes et les symptômes, ont été proposées. En particulier, le groupe de consensus européen

<sup>10</sup> Le test de Schirmer permet une évaluation quantitative de la production lacrymale (phase aqueuse du film lacrymal). Une bandelette de papier filtre, dont les cinq premiers millimètres sont repliés sur eux-mêmes en forme de crochet, est placée au sein du cul-de-sac conjonctival inférieur à la jonction entre le tiers externe et les deux tiers internes. Le patient garde les yeux ouverts et cligne normalement. Au bout de 5 minutes, le papier filtre est retiré. La longueur humidifiée par les larmes est quantifiée par les graduations du test. Le test est considéré comme normal si l'imprégnation est supérieure à 15 mm soit 3 graduations ; entre 5 et 15 mm, il est considéré comme douteux ; inférieur à 5 mm, il est pathologique et signe un syndrome sec.

<sup>11</sup> Baudouin C, Rousseau A, Tahiri Joutei Hassani R, et al. Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire. Surface oculaire. Société Française d'Ophtalmologie 2015.

ODISSEY a proposé un algorithme décisionnel pour l'évaluation de la sévérité de la sécheresse oculaire, y compris en cas de discordance entre les symptômes et les signes cliniques<sup>6</sup>. Ce groupe a convenu que deux critères étaient capitaux pour définir une sécheresse oculaire sévère, à savoir un score OSDI supérieur ou égal à 33 (pour un maximum de 100) et un score d'Oxford<sup>12</sup> supérieur ou égal à 3/5. En cas de discordance entre ces deux critères primaires, une évaluation plus approfondie en utilisant des critères complémentaires est recommandée<sup>11</sup>.

## Evolution de la maladie et impact sur la qualité de vie

Une fois amorcée, la sécheresse oculaire peut évoluer malgré un traitement substitutif et s'autoentretenir selon le concept du cercle vicieux<sup>13</sup> 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 visuelle<sup>14</sup>. 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 visuelle.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est associé à une xérophtalmie due à la destruction progressive des glandes lacrymales, pouvant être responsable d'une kératite sévère. En dehors du SGS, les étiologies du syndrome sec sont multiples, pouvant être auto-immunes (sarcoïdose, réaction du greffon contre l'hôte par exemple) et non auto-immunes (déficit fonctionnel des glandes lacrymales lié à l'âge, dysfonctionnement des glandes de Meibomius, iatrogénie médicamenteuse, troubles hormonaux par exemple)<sup>15</sup>.

En ce qui concerne l'impact sur la qualité de vie et la qualité de vision, la sécheresse oculaire peut entraver la réalisation de certaines activités de la vie quotidienne (comme la lecture, la conduite de nuit, etc.) du fait des symptômes d'inconfort oculaire qu'elle provoque et par la sensation d'inconfort visuel qu'elle engendre. Sur le plan psychologique, elle peut s'associer à des symptômes dépressifs ou de l'anxiété<sup>16</sup>. La sécheresse oculaire peut également affecter les performances et la productivité sur le lieu de travail<sup>17</sup>.

## Épidémiologie

La prévalence de la sécheresse oculaire varie de 5 à 15 % en Europe<sup>15</sup>.

Par ailleurs, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés et peuvent contribuer à une augmentation de la prévalence de la sécheresse oculaire comme l'âge, le sexe féminin, l'utilisation des écrans, le port de lentilles de contact, le recours à une hormonothérapie de remplacement, la greffe de cellules

<sup>12</sup> Le score de coloration cornéenne et conjonctivale à la fluoréscéine via l'échelle d'Oxford est un score allant de 0 à 5 classant le degré de sévérité du marquage cornéen et conjonctival après instillation d'une goutte de fluorescéine en fonction de panels types. La sécheresse oculaire est considérée comme sévère si le score est supérieur ou égal à 3.

<sup>13</sup> Baudouin C. The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach. J Fr Ophtalmol 2007;3:239-46

<sup>14</sup> Baudouin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. J Fr. Ophtalmol 2007; 30 :239-46

<sup>15</sup> HAS. Commission de la Transparence. Avis du 31 août 2022 relatif à IKERVIS. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19723\\_IKERVIS\\_PIC\\_INS\\_AvisD%C3%A9f\\_CT19723.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19723_IKERVIS_PIC_INS_AvisD%C3%A9f_CT19723.pdf) [consulté le 08/04/2025].

<sup>16</sup> Tahiri Joutei Hassani R, Baudouin C, Denoyer A. L'oeil sec. Surface oculaire. Société Française d'Ophtalmologie 2015.

<sup>17</sup> Boboridis, K. G. et al. Patient-reported burden and overall impact of dry eye disease across eight European countries: a cross-sectional web-based survey. BMJ Open 13, e067007 (2023).

souches hématopoïétiques, la prise d'antidépresseurs, d'antihistaminiques ou d'anxiolytiques, le diabète, la consommation d'alcool, le tabagisme, la ménopause et la grossesse.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Le traitement de la sécheresse oculaire vise à restaurer l'homéostasie de la surface oculaire et du film lacrymal et à interrompre le cercle vicieux à l'origine de l'auto-entretien de la réaction inflammatoire et de la progression de la pathologie, de sorte à prévenir et guérir les lésions oculaires causées par la sécheresse et à atténuer les symptômes du patient.

La prise en charge usuelle et initiale du syndrome de l'œil sec, quelle que soit l'étiologie, repose sur<sup>18</sup>:

- la correction des facteurs favorisants, autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux, médicaments ophtalmiques contenant des conservateurs, en particulier les ammoniums quaternaires)<sup>16</sup> ;
- et un traitement substitutif par substituts lacrymaux (larmes artificielles en collyre, gel, 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 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), ils sont limités 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 place ;
- **La ciclosporine** en collyre est recommandée dans la prise en charge de la sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux. Toutefois, il convient de noter qu'en France, à l'heure actuelle, **seules les préparations hospitalières de ciclosporine en collyre sont disponibles à différentes concentrations et avec des formulations non standardisées**. En effet :
  - IKERVIS 1mg/mL (ciclosporine), collyre, dispose d'une AMM dans l'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 ». Cependant, son SMR a été jugé insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la Commission du 31/08/2022<sup>15</sup>).
  - VERKAZIA 1 mg/mL (ciclosporine), collyre, ne dispose d'une AMM que dans le traitement de la kératoconjonctivite vernale sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents et est remboursable dans cette dernière indication ;
  - VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine), collyre, dispose d'une AMM européenne depuis septembre 2024 dans l'indication « traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère (kératoconjonctivite sèche) chez les patients adultes qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux » mais n'est pas encore disponible en France ;
  - RESTASIS 0,05 % (ciclosporine), collyre, n'a pas d'AMM en Europe et sa mise à disposition dans le cadre de l'accès compassionnel a pris fin en septembre 2023.
- **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

<sup>18</sup> Baudouin C, Rousseau A, Tahiri Joutei Hassani R, et al. Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire. Surface oculaire. Société Française d'Ophtalmologie 2015.

neurotrophiques ou en cas d'ulcères cornéens persistants, de troubles de la cicatrisation cornéenne ou en cas de risque de perforation.

D'autres options thérapeutiques<sup>1,11</sup> 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,
- les bouchons lacrymaux (clous méatiques), permettant de retenir les larmes, sont utilisés lorsque l'état inflammatoire de l'œil est maîtrisé en l'absence d'infection aiguë ou chronique des canalicules lacrymaux ou du sac lacrymal. Leur efficacité est cependant inconstante ;
- les traitements parasymphomimétiques mucosécrétants (sécrétagogues) type pilocarpine per os notamment dans le cas des sécheresses oculaires sévères liées au syndrome de Goujerot-Sjögren ;
- les lentilles de contact ou les verres scléaux ;
- la chirurgie en cas de forme sévère et réfractaire (occlusion permanente des points lacrymaux, blépharorrhaphie) ou si survenue de complications cornéennes menaçant le pronostic visuel (greffe de membrane amniotique).

A noter que les sécrétagogues topiques (rebamipide, diquafasol) et les antagonistes du LFA-1 tels que le lifitegrast sont recommandés par le TFOS DEWS II mais n'ont pas l'AMM en France.

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 : rebamipide et diquafosol ; non disponibles en France),
- Au cas par cas, les 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.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de CEQUA (ciclosporine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la kératite modérée à sévère chez des patients

adultes ayant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

### ➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- Médicaments ayant une AMM dans le périmètre de l'évaluation :
  - VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine) dispose d'une AMM européenne datant du 19 septembre 2024 dans l'indication concernée « traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère (kératoconjonctivite sèche) chez les patients adultes qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux » mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis. A noter que VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine) n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de CEQUA 0,9 mg/mL compte tenu d'un développement concomitant.
- Médicaments hors AMM :
  - Les collyres à base de ciclosporine préparés en pharmacies hospitalières sont disponibles à différentes concentrations. Cependant, les formulations ne sont pas standardisées et leur accessibilité à l'ensemble des patients français peut être hétérogène.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- Les corticoïdes oculaires car bien qu'ayant 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 bien qu'étant utilisés en pratique clinique dans la kératite liée à la sécheresse oculaire en cas d'insuffisance des substituts lacrymaux, ils 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) ;
- IKERVIS (ciclosporine) car bien que disposant d'une AMM dans le « traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux », son SMR a été jugé insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 31/08/2022<sup>15</sup>) ;
- VERKAZIA (ciclosporine) dispose d'une AMM chez l'enfant de plus de 4 ans et l'adolescent dans le traitement de la kératoconjonctivite vernale sévère mais ne dispose pas d'une AMM dans le traitement de la kératoconjonctivite sèche chez l'adulte ;
- RESTASIS (ciclosporine) car ne dispose pas d'une AMM en Europe et ne dispose plus de son ATU nominative en France, cette dernière ayant été abrogée en 2023 ;
- Le sérum autologue en préparation hospitalière car utilisé pour les formes graves de la maladie, 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 ;
- les sécrétagogues oraux ne se situant pas au même stade de la stratégie ; ainsi que les sécrétagogues topiques qui ne sont pas disponibles en France ;
- Les tétracyclines administrées per os (notamment la doxycycline) parfois utilisées dans la prise en charge des patients atteints de sécheresse oculaire modérée à sévère ne constituent pas un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où elles sont plutôt utilisées dans les situations de dysfonctionnement méibomiens sévères et/ou de rosacée sous-jacente, lorsque l'hygiène palpébrale est insuffisante et que la cornée est menacée<sup>11</sup>.

## ➔ Traitements non-médicamenteux

Après échec des substituts lacrymaux, plusieurs options thérapeutiques peuvent être 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, dont les bouchons lacrymaux ou méatiques qui sont inscrits sur la LPPR.

Les lunettes à chambre humide, les verres scléaux ainsi que la chirurgie (avec greffe de membrane amniotique, occlusion permanente des points lacrymaux ou blépharorraphie), ne sont pas considérés comme comparateurs cliniquement pertinents car intervenant à des stades plus avancés de la maladie, généralement après échec des alternatives disponibles ou à la suite de complications de la maladie.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical dans le traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux est actuellement partiellement couvert par les alternatives thérapeutiques disponibles, bien que certaines soient utilisées hors-AMM dans la pratique courante.**

**Il persiste donc un besoin médical de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés, pour permettre une prise en charge plus optimale des patients atteints de cette maladie.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de CEQUA 0,9 mg/mL (ciclosporine) repose principalement sur :

- une étude de phase III, OTX-101-2016-001 (EMERALD, NCT02688556) versus véhicule (placebo), randomisée en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 84 jours, réalisée chez des adultes ayant une kératoconjonctivite sèche (sécheresse oculaire) ;
- une étude d'extension de l'étude EMERALD (EMERALD-OLE, NCT02845674), ouverte, non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme de la ciclosporine 0,09 % pendant 40 semaines (voire jusqu'à 52 semaines pour les patients randomisés initialement dans le groupe véhicule dans l'étude EMERALD).

Le laboratoire a également déposé les données d'une étude de recherche de dose de phase II/III (OTX-101-2014-001, NCT02254265), qui a évalué deux concentrations de ciclosporine 0,05 % (hors AMM) et 0,09 % versus le placebo, pour identifier la dose optimale. Cette étude de recherche de dose sera décrite à titre indicatif.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude de phase III OTX-101-2016-001 (EMERALD)

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'efficacité de phase de III randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 84 jours, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de la ciclosporine 0,09 % en

collyre par rapport à son véhicule<sup>19</sup>, chez des adultes atteints de kératoconjonctivite sèche. La randomisation a été effectuée de façon centralisée, par bloc de permutation de taille 4, sans stratification.

Dates de recrutement (1<sup>er</sup> patient inclus - dernière visite du dernier patient) : 26/02/2016 - 11/11/2016.

L'extraction des données pour l'analyse principale a eu lieu le 04/05/2016.

#### Les principaux critères d'inclusion étaient :

- adultes âgés de 18 ans ou plus,
- antécédent de kératoconjonctivite sèche, rapporté par le patient, depuis au moins 6 mois,
- diagnostic clinique de kératoconjonctivite sèche bilatérale,
- score de coloration conjonctivale au vert de Lissamine<sup>20</sup> compris entre 3 et 9 à l'inclusion,
- score global de symptômes (SANDE modifié)<sup>21</sup>  $\geq 40$  à l'inclusion,
- acuité visuelle corrigée (selon l'échelle de Snellen), supérieure à 20/200 dans chaque œil,
- accord du patient d'arrêter son traitement habituel prescrit pour la sécheresse oculaire durant l'étude (incluant les larmes artificielles).

#### Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- utilisation de la ciclosporine 0,05 % (collyre en émulsion) dans les trois mois précédents l'inclusion,
- antécédent d'échec à la ciclosporine 0,05 % (collyre en émulsion),
- antécédent de syndrome de Sjögren évoluant depuis plus de 5 ans,
- utilisation de médicaments, moins de 7 jours avant l'inclusion, pouvant induire une sécheresse oculaire iatrogène (incluant les classes médicamenteuses suivantes : immunomodulateurs, anti-histaminiques, cholinergiques, antimuscariniques, antidépresseurs tricycliques, phénothiazines, corticothérapie systémique, rétinoïdes),
- utilisation de traitements ophtalmiques topiques autres que les traitements à l'étude (incluant les anti-glaucomateux et les larmes artificielles).

#### Traitements reçus

L'ensemble des patients sélectionnés dans l'étude ont reçu le véhicule pendant 14 à 20 jours afin de réaliser un « wash-out » des traitements précédents selon le protocole de l'étude.

Durant la phase randomisée, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe ciclosporine 0,09 %** : ciclosporine 0,09 % en collyre, une goutte dans l'œil deux fois par jour (conforme à la posologie de l'AMM), pendant 84 jours,
- **Groupe véhicule** : véhicule, une goutte dans l'œil deux fois par jour, pendant 84 jours.

<sup>19</sup> Véhicule : collyre de composition identique à celle du collyre à la ciclosporine 0,09 % à l'exception de la ciclosporine.

<sup>20</sup> Le score de coloration conjonctivale au vert de Lissamine est calculé sur 4 zones différentes de l'œil désigné pour l'étude après instillation d'un colorant au vert de Lissamine, via une échelle allant de 0 (pas de tache ponctuelle dans la zone) à 3 (taches ponctuelles densément concentrées) par zone donnant un score par œil sur 12. L'œil désigné pour l'étude était celui qui avait le score de coloration conjonctivale au vert de Lissamine le plus élevé au départ ; si les deux yeux avaient le même score, l'œil droit était choisi.

<sup>21</sup> Le score global des symptômes (SANDE modifié) correspond à la racine carrée du score de fréquence multiplié par le score de gravité : Le score de fréquence est évalué via une échelle de 0 (rarement) à 100 (tout le temps) tout comme le score de gravité de la sécheresse oculaire qui est calculé sur une échelle de 0 (très légère) à 100 (très sévère).

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage d'yeux pour lesquels une augmentation du résultat du test de Schirmer<sup>22</sup>  $\geq 10$  mm<sup>23</sup> d'humidification est observée entre le jour 84 et l'inclusion.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha prédéfini, les critères de jugement secondaires suivants sont considérés comme exploratoires et sont décrits à titre indicatif :

- variation moyenne du score de coloration conjonctivale au vert de Lissamine<sup>20</sup> évalué dans les deux yeux, au 84<sup>ème</sup> jour par rapport à l'inclusion ;
- variation moyenne du score au test de Schirmer<sup>22</sup> évalué dans les deux yeux, au 84<sup>ème</sup> jour par rapport à l'inclusion ;
- variation moyenne du score de coloration cornéenne à la fluorescéine au niveau de la zone centrale<sup>24</sup> évalué dans les deux yeux, au 84<sup>ème</sup> jour par rapport à l'inclusion ;
- pourcentage d'yeux avec normalisation complète du score de coloration coréenne à la fluorescéine au niveau de la zone centrale, évalué dans les deux yeux, au 84<sup>ème</sup> jour par rapport à l'inclusion ;
- variation moyenne du score global des symptômes (SANDE modifié)<sup>21</sup> au 84<sup>ème</sup> jour par rapport à l'inclusion ;
- variation moyenne du sous-score du questionnaire OSDI<sup>9</sup> (items 6 à 9) au 84<sup>ème</sup> jour par rapport à l'inclusion.

## Population d'analyse :

Population dite « en intention de traiter » (ITT) : ensemble des sujets randomisés et ayant reçu au moins une administration du produit à l'étude.

## Population de l'étude

Un total de 745 patients (372 patients dans le groupe ciclosporine 0,09 % et 373 patients dans le groupe véhicule) a été randomisé. Parmi ces patients, un patient assigné au groupe ciclosporine a arrêté l'étude (retrait de consentement) avant l'administration de la première dose de traitement et a été exclu des analyses en ITT, en PP et des analyses de tolérance. La population ITT a donc inclus 744 patients (371 patients dans le groupe ciclosporine 0,09 % et 373 patients dans le groupe véhicule).

Le pourcentage des patients pour lesquels des déviations majeures au protocole ont été rapportées de 4,8 % dans le groupe ciclosporine 0,09 % et de 4,6 % dans le groupe véhicule. Les principales déviations majeures au protocole ont été : visite de contrôle en dehors des créneaux officiels (3 % et 4,6 %) et une mauvaise observance (1,3 % et 0).

La majorité des patients ont terminé l'étude (95 %).

Le pourcentage des patients ayant arrêté précocement l'étude a été de 6,7 % dans le groupe ciclosporine 0,09 % et 3,2 % dans le groupe véhicule. Les principales raisons d'arrêt de traitement ont été :

<sup>22</sup> **Test de Schirmer** : une bandelette sont placées dans le cul de sac conjonctival inférieur de l'œil, sans anesthésie oculaire préalable. Après 5 minutes, la bandelette est retirée et la quantité d'humidité (en mm) est enregistrée. Un score peut ensuite être établi, allant de 0 à 5 (1 = < 3 mm ; 2 = 3 - 6 mm ; 3 = 7 - 10 mm ; 4 = 11 - 14 mm et 5 = > 14 mm).

Le nombre d'yeux avec augmentation  $\geq 10$  mm sur le test de Schirmer (cliniquement significative) a été calculé comme la somme des patients n'ayant qu'un œil répondeur + 2 \* le nombre de patients les deux yeux répondeurs. Pour calculer le pourcentage d'yeux répondeurs, le nombre d'yeux répondeurs calculés a été divisé par 2 \* le nombre total de patients inclus dans le groupe de traitement.

<sup>23</sup> Seuil considéré comme cliniquement pertinent.

<sup>24</sup> **L'échelle élargie du National Eye Institute (NIE)** pour le score de coloration cornéenne a été utilisée pour classer chacune des 5 zones de la cornée sur une échelle incrémentée de 0,5 en 0,5 allant de 0 (aucune tache ponctuelle dans la zone) à 4 (taches macro-ponctuées diffuses sévères de la zone).

la survenue d'un événement indésirable (3,8 % et 0,5 %), le retrait de consentement (1,3 % et 1,1 %) et le patient perdu de vue (1,1 % dans les deux groupes).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 59 ans et la majorité des patients était des femmes (84,1 %).

A l'inclusion, les caractéristiques cliniques (signes et symptômes de la sécheresse oculaire) étaient comparables entre les deux groupes (cf. Tableau 1).

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques à l'inclusion - Etude EMERALD (population ITT)**

|                                                                                                                | <b>Ciclosporine 0,09 %<br/>(N = 371)</b> | <b>Véhicule<br/>(N = 373)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Score du test de Schirmer (moyenne des deux yeux), quantité d'humidité en mm de mouillage</b>               |                                          |                               |
| Moyenne (écart-type)                                                                                           | 11,9 (7,8)                               | 12,1 (7,7)                    |
| <b>Score de coloration conjonctivale (moyenne des deux yeux), score sur 4 zones de la conjonctive [0 ; 12]</b> |                                          |                               |
| Moyenne (écart-type)                                                                                           | 5,4 (1,7)                                | 5,5 (1,8)                     |
| <b>Score de coloration cornéenne (moyenne des deux yeux), score sur 5 zones de la cornée [0 à 20]</b>          |                                          |                               |
| Moyenne (écart-type)                                                                                           | 4,1 (2,4)                                | 4,3 (2,6)                     |
| <b>Score global des symptômes SANDE, échelle visuelle analogique [0 ; 100]</b>                                 |                                          |                               |
| Moyenne (écart-type)                                                                                           | 63,1 (15,7)                              | 62,2 (16,1)                   |
| <b>Score OSDI</b>                                                                                              |                                          |                               |
| Moyenne (écart-type)                                                                                           | 15,3 (9,0)                               | 14,5 (8,8)                    |

### Traitements antérieurs

Concernant les traitements antérieurs à l'étude, 5 patients (1,3 %) du groupe ciclosporine 0,09 % et 1 patient (0,3 %) du groupe véhicule avaient reçu un traitement par ciclosporine. Les autres traitements reçus antérieurement à l'étude étaient comparables entre les deux groupes, principalement des larmes artificielles (18,3 % dans le groupe ciclosporine et 18,2 dans le groupe véhicule) et le lubrifiant SYSTANE (dispositif médical ; 12,7 % et 11,8 % respectivement).

### Résultats sur le critère de jugement principal

La ciclosporine 0,09 % a été supérieure au véhicule sur le pourcentage d'yeux avec une augmentation du résultat du test de Schirmer  $\geq 10$  mm au 84<sup>ème</sup> jour par rapport à l'inclusion : 16,6 % dans le groupe ciclosporine 0,09 % vs 9,2 % dans le groupe véhicule soit une différence de 7,3 % entre les deux groupes (IC95% = [3,9 ; 10,7] ;  $p < 0,0001$ ), population ITT.

### Résultats sur les critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha (analyses exploratoires)

Ces résultats exploratoires sont donnés à titre indicatif dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires de l'étude OTX-101-2016-001 (EMERALD)

| Critère de jugement                                                                                                                                                           | Ciclosporine 0,09 %<br>(N = 371) | Véhicule<br>(N = 373) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <b>Variation moyenne du score de coloration conjonctivale au vert de Lissamine évalué dans les deux yeux, à J84 par rapport à J0</b>                                          |                                  |                       |
| n                                                                                                                                                                             | 347                              | 360                   |
| Variation moyenne des moindres carrés (erreur standard)                                                                                                                       | -1,54 (0,082)                    | -1,15 (0,081)         |
| <b>Variation moyenne (en mm) du score du test de Schirmer évalué dans les deux yeux, à J84 par rapport à J0</b>                                                               |                                  |                       |
| n                                                                                                                                                                             | 346                              | 361                   |
| Variation moyenne des moindres carrés (erreur standard)                                                                                                                       | 2,8 (0,278)                      | 0,99 (0,272)          |
| <b>Variation moyenne du score de coloration cornéenne à la fluorescéine au niveau de la zone centrale évalué dans les deux yeux, à J84 par rapport à J0</b>                   |                                  |                       |
| n                                                                                                                                                                             | 347                              | 360                   |
| Variation moyenne des moindres carrés (erreur standard)                                                                                                                       | -0,30 (0,019)                    | -0,25 (0,019)         |
| <b>Pourcentage d'yeux ayant une normalisation complète du score de coloration cornéenne à la fluorescéine au niveau de la zone centrale, évaluée dans les deux yeux à J84</b> |                                  |                       |
| n                                                                                                                                                                             | 347                              | 360                   |
| Nombre d'yeux (%) <sup>a</sup>                                                                                                                                                | 451 (65,0)                       | 410 (56,9)            |
| <b>Variation moyenne du score global de symptômes (SANDE modifié) à J84 par rapport à J0</b>                                                                                  |                                  |                       |
| n                                                                                                                                                                             | 347                              | 361                   |
| Variation moyenne des moindres carrés (erreur standard)                                                                                                                       | -18,5 (1,24)                     | -19,1 (1,22)          |
| <b>Variation moyenne du sous-score du questionnaire OSDI (items 6 à 9) à J84 par rapport à J0</b>                                                                             |                                  |                       |
| n                                                                                                                                                                             | 347                              | 361                   |
| Variation moyenne des moindres carrés (erreur standard)                                                                                                                       | -1,3 (0,14)                      | -1,4 (0,14)           |

<sup>a</sup> n = nombre de patients avec un seul œil présentant une normalisation complète du score + 2x nombre de patients avec les 2 yeux présentant une normalisation complète du score. Le dénominateur = 2x nombre de patients

## Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude EMERALD.

### 3.2.2 Etude de phase II/III OTX-101-2014-001

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II/III, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deux concentrations de ciclosporine en collyre (0,05 % et 0,09 %) par rapport au véhicule (placebo)<sup>19</sup> chez des patients adultes atteints de kératoconjonctivite sèche après 84 jours de traitement. Seuls les résultats relatifs au dosage de ciclosporine à 0,09 %, validé par l'AMM, seront présentés.

Une randomisation a été effectuée, sans stratification, avec un ratio d'allocation (1 :1 :1).

Dates de recrutement (1<sup>er</sup> patient inclus - dernière visite du dernier patient) : 25/09/2014 - 14/05/2015.

L'extraction des données pour l'analyse principale a eu lieu le 11/07/2015.

### Les principaux critères d'inclusion étaient :

- adultes âgés de 18 ans ou plus,
- antécédent de kératoconjonctivite sèche, rapporté par le patient, depuis au moins 6 mois,
- diagnostic clinique de kératoconjonctivite sèche bilatérale
- score de coloration conjonctivale au vert de Lissamine<sup>25</sup> compris entre 3 et 9 à l'inclusion,
- score global de symptômes (SANDE modifié)<sup>26</sup>  $\geq 40$  à l'inclusion.
- acuité visuelle corrigée, mesurée à l'aide du tableau de Snellen, supérieure à 20/200 dans chaque œil ;
- accord du patient d'arrêter son traitement habituel prescrit pour la sécheresse oculaire durant l'étude.

### Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- utilisation de ciclosporine (collyre en émulsion à 0,05 %) dans les trois mois précédents l'inclusion,
- antécédent d'échec de traitement par de la ciclosporine (collyre en émulsion à 0,05 %),
- antécédent de syndrome de Sjögren évoluant depuis plus de 5 ans,
- utilisation de médicaments, moins de 7 jours avant l'inclusion, pouvant induire une sécheresse oculaire iatrogène (incluant les classes médicamenteuses suivantes : immunomodulateurs, anti-histaminiques, cholinergiques, antimuscariniques, antidépresseurs tricycliques, phénothiazines, corticothérapie systémique, rétinoïdes),
- utilisation de traitements ophtalmiques topiques autres que les traitements à l'étude (incluant les anti-glaucomeux et les larmes artificielles).

### Traitements reçus

L'ensemble des patients sélectionnés dans l'étude ont reçu un traitement par véhicule pendant 14 jours au cours de laquelle les patients ont reçu une instillation d'une goutte du véhicule, deux fois par jour dans chaque œil, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) pour recevoir :

- **Groupe ciclosporine 0,09 %** : collyre à base de ciclosporine 0,09 %, une goutte deux fois par jour par voie ophtalmique (conforme à la posologie de l'AMM), pendant 84 jours ;
- **Groupe ciclosporine 0,05 %** : collyre à base de ciclosporine 0,05 %, une goutte deux fois par jour par voie ophtalmique (hors AMM), pendant 84 jours ;
- **Groupe véhicule** : une goutte deux fois par jour par voie ophtalmique.

### Critères de jugement

Les deux co-critères de jugement principaux étaient :

<sup>25</sup> Le score de coloration conjonctivale au vert de Lissamine est calculé sur 4 zones différentes de l'œil désigné pour l'étude après instillation d'un colorant au vert de Lissamine, via une échelle allant de 0 (pas de tache ponctuelle dans la zone) à 3 (taches ponctuelles densément concentrées) par zone donnant un score par œil sur 12. L'œil désigné pour l'étude était celui qui présentait le score de coloration conjonctivale au vert de Lissamine le plus élevé au départ ; si les deux yeux présentaient le même score, l'œil droit était choisi.

<sup>26</sup> Le score global des symptômes (SANDE modifié) correspond à la racine carrée du score de fréquence multiplié par le score de gravité : Le score de fréquence est évalué via une échelle de 0 (rarement) à 100 (tout le temps) tout comme le score de gravité de la sécheresse oculaire qui est calculé sur une échelle de 0 (très légère) à 100 (très sévère).

- variation moyenne du score total de marquage conjonctivale au vert de Lissamine<sup>25</sup> entre l'inclusion et le jour 84, mesuré dans l'œil étudié ;
- variation moyenne du score de symptôme global (SANDE modifié)<sup>26</sup> à J84 par rapport à l'inclusion.

Il n'a pas été prévu un contrôle du risque alpha (ajustement du risque alpha ou hiérarchisation des tests) pour l'analyse des deux co-critères de jugement principaux, par conséquent, il ne peut être conclu à la supériorité d'un groupe ciclosporine par rapport au véhicule que si la supériorité est démontrée sur les deux co-critères de jugement.

En revanche, l'analyse des deux dosages a été hiérarchisée : l'analyse comparant le groupe ciclosporine 0,05 % au groupe véhicule n'était effectuée que si la supériorité du groupe ciclosporine 0,09 % au groupe véhicule était démontrée.

Aucun contrôle du risque alpha n'a été prévu pour les critères de jugement secondaires (évaluation à J84 de la variation du temps de rupture du film lacrymal, de la variation de score du test de coloration conjonctivale à la fluorescéine, de la satisfaction du patient et du score au test de Schirmer), par conséquent, ils ne seront pas présentés dans cet avis.

### Population d'analyse :

Population en intention de traiter (ITT) : ensemble des sujets randomisés.

### Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 455 patients a été randomisé (152 dans le groupe ciclosporine 0,09 %, 151 dans le groupe ciclosporine 0,05 % et 152 dans le groupe véhicule) et inclus dans la population en ITT.

Le pourcentage des patients ayant arrêté précocement l'étude était de 6,4 %. Les principales raisons d'arrêt de traitement étaient : la survenue d'un événement indésirable (1,3 %), le retrait de consentement (2,6 %) et patients perdus de vue (1,3 %).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes.

L'âge moyen était de 60,1 ans et la population était majoritairement constituée de patients de sexe féminin (79,3 %).

A l'inclusion, les caractéristiques cliniques (score moyen au test de Schirmer, score moyen de marquage conjonctival au vert de Lissamine, le score moyen de marquage cornéen à la fluorescéine<sup>27</sup>, le score de symptôme global et le score du test temps de rupture du film lacrymal<sup>28</sup>) étaient comparables entre les groupes (cf. Tableau 3).

<sup>27</sup> **Test de coloration cornéenne à la fluorescéine** : une goutte de solution de fluorescéine à 0,5 % est instillée dans le cul-de-sac conjonctival, suivie d'un clignement adéquat. La coloration a été mesurée 2 à 2,5 minutes après l'instillation. Le score de coloration de la cornée a été utilisé pour évaluer chacune des 5 zones de la cornée sur une échelle de 0 (aucune tâche ponctuelle dans la zone) à 4 (tâches macroponctuées diffuses dans la zone), par incréments de 0,5. Le score final était la somme de ces cinq scores, établi sur 20.

<sup>28</sup> Le film lacrymal a été observé pendant environ 10 à 15 secondes sous la lampe à fente, tandis que le patient évitait de cligner des yeux jusqu'à ce que de petites zones sèches se forment. Le temps de rupture du film lacrymal a été mesuré en secondes.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques à l'inclusion - Etude OTX-101-2014-001 (population ITT)

|                                                                                                                                                                      | OTX-101 0,09 %<br>(N = 152) | OTX-101 0,05 %<br>(N = 151) | Véhicule<br>(N = 152) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Score de coloration conjonctivale à la fluorescéine au niveau de la zone centrale dans l'œil désigné de l'étude, score sur 4 zones de la conjonctive [0 ; 12]</b> |                             |                             |                       |
| Moyenne (écart-type)                                                                                                                                                 | 5,8 (1,8)                   | 6,2 (1,7)                   | 6,0 (1,7)             |
| <b>Score global des symptômes SANDE, score analogique visuel [0 ; 100]</b>                                                                                           |                             |                             |                       |
| Moyenne (écart-type)                                                                                                                                                 | 62,6 (14,6)                 | 61,8 (15,3)                 | 61,5 (14,3)           |
| <b>Temps de rupture des larmes dans l'œil désigné de l'étude, secondes</b>                                                                                           |                             |                             |                       |
| Moyenne (écart-type)                                                                                                                                                 | 4,8 (2,3)                   | 4,5 (2,3)                   | 4,3 (2,4)             |
| <b>Score de coloration cornéenne à la fluorescéine au niveau de la zone centrale dans l'œil désigné de l'étude, score sur 5 zones de la cornée [0 à 20]</b>          |                             |                             |                       |
| Moyenne (écart-type)                                                                                                                                                 | 4,5 (3,0)                   | 5,1 (3,2)                   | 4,6 (2,8)             |
| <b>Score du test de Schirmer dans les deux yeux, quantité d'humidité en mm de mouillage</b>                                                                          |                             |                             |                       |
| Moyenne (écart-type)                                                                                                                                                 | 12,3 (8,7)                  | 10,7 (7,6)                  | 12,2 (8,2)            |

## Résultats sur le critère de jugement principal

### Comparaison ciclosporine 0,09 % vs véhicule :

La supériorité de la ciclosporine 0,09 % par rapport au véhicule a été démontrée sur la variation moyenne du score total de marquage conjonctivale au vert de Lissamine à J84 par rapport à l'inclusion mais pas sur la variation moyenne du score de symptômes global à J84 par rapport à l'inclusion :

- variation moyenne du score de coloration conjonctivale au vert de Lissamine au 84<sup>ème</sup> jour par rapport à l'inclusion : -2,0 dans le groupe ciclosporine 0,09 % vs -1,4 dans le groupe véhicule, soit une différence de -0,6 (IC<sub>95%</sub> = [-1,1 ; -0,2] ; p = 0,0076, population ITT) ;
- variation moyenne du score de symptôme global (SANDE modifié) au 84<sup>ème</sup> jour par rapport à l'inclusion : 19,16 dans le groupe ciclosporine 0,09 % vs 19,90 dans le groupe véhicule, soit une différence de 0,74 entre les deux groupes (IC<sub>95%</sub> = [-4,41 ; 5,89] ; p = 0,7783, population en ITT).

Par conséquent, il ne pouvait être conclu à la supériorité de la ciclosporine 0,09 % par rapport au véhicule.

## Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude OTX-101-2014-001 dans des analyses exploratoires, avec le score de satisfaction du patient vis-à-vis du traitement au 84<sup>ème</sup> jour. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Données issues des études cliniques

#### 3.3.1.1 Etude OTX-101-2016-001 (EMERALD)

L'exposition aux traitements de l'étude a été similaire entre les groupes ciclosporine 0,09 % et véhicule. L'exposition moyenne aux traitements a été de 11,9 semaines (écart-type = 2,39) dans le groupe ciclosporine 0,09 % et 12,3 semaines (écart-type = 1,04) dans le groupe véhicule. La majorité des patients ont été exposés aux traitements entre 9 et 13 semaines au total (73,1 % dans le groupe ciclosporine 0,09 % et 80,2 % dans le groupe véhicule).

Le pourcentage de patients ayant rapporté la survenue d'un effet indésirable (EI), tous EI confondus, a été de 40,6 % dans le groupe ciclosporine 0,09 % et de 24,5 % dans le groupe véhicule.

Les EI oculaires les plus fréquents ont été : douleur au site d'instillation (24,2 % dans le groupe ciclosporine 0,09 % et 4,3 % dans le groupe véhicule), hyperhémie conjonctivale (respectivement 8,1 % et 5,1 %) et blépharite (respectivement 1,3 % et 0 %). Les EI non-oculaires les plus fréquents ont été : céphalée (respectivement 1,6 % et 0,5 %), sinusite (respectivement 1,1 % et 1,3 %) et infection des voies urinaires (respectivement 1,1 % et 0,5 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave (EIG) a été de 1,6 % dans le groupe ciclosporine 0,09 % et de 0,5 % dans le groupe véhicule. Aucun EIG n'a été considéré lié au médicament de l'étude et aucun n'a été oculaire.

Le pourcentage de patients ayant eu un EI ayant conduit à un arrêt de traitement a été de 4,6 % (17 patients) dans le groupe ciclosporine 0,09 % et 0,8 % (3 patients) dans le groupe véhicule. Les plus fréquemment rapportés dans le groupe ciclosporine 0,9 % ont été : les douleurs au site d'instillation ou l'irritation oculaire.

Un décès de cause inconnue est survenu durant l'étude dans le groupe ciclosporine 0,09%, et n'a pas été considéré comme lié au traitement.

#### 3.3.1.2 Etude OTX-101-2016-002 (EMERALD-OLE)

##### Objectif et schéma de l'étude

L'étude OTX-101-2016-002 (EMERALD-OLE) est une étude d'extension de l'étude de phase III EMERALD, ouverte, non comparative, visant à recueillir des données de tolérance à long terme (40 semaines à 52 semaines).

Les patients ayant terminé l'étude EMERALD et qui répondaient aux critères d'inclusion<sup>29</sup> étaient éligibles pour poursuivre l'étude dans sa phase d'extension EMERALD-OLE. L'ensemble des patients, qu'importe le groupe dans lequel ils étaient randomisés dans l'étude EMERALD, ont reçu une goutte de ciclosporine 0,09 % deux fois par jour dans chaque œil pendant au moins 40 semaines.

A l'issue de ces 40 semaines de traitement, les patients randomisés dans le groupe véhicule de l'étude EMERALD avaient la possibilité de participer à l'étude d'extension pendant 12 semaines supplémentaires, de sorte à recevoir, comme les patients du groupe ciclosporine 0,09 %, le traitement actif pour une durée totale de 52 semaines.

<sup>29</sup> Les critères d'inclusion dans l'étude d'extension ont été : Acuité visuelle corrigée, mesurée à l'aide du tableau de Snellen, supérieure à 20/200 dans les deux yeux à la visite 5 (jour 84) du protocole OTX-101-2016-001. Les femmes en âge de procréer devaient avoir un test de grossesse urinaire négatif au jour 84 ou à la visite 5 du protocole OTX-101-2016-002, si elle était effectuée à une date ultérieure ;

### Résultats

Parmi les 745 patients randomisés dans l'étude de phase III EMERALD, 258 patients (129 patients issus du groupe ciclosporine 0,09 % et 129 patients issus du groupe véhicule) ont été inclus dans l'étude d'extension EMERALD-OLE. Sur les 258 patients inclus, 190 (73,6 %) ont terminé l'étude, dont 111 (86,0 %) patients issus du groupe ciclosporine 0,09 % et 79 (61,2 %) patients issus du groupe véhicule. Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été : la survenue d'un EI (8,5 %) et le retrait de consentement (6,2 %).

L'exposition moyenne supplémentaire aux traitements a été de 8,98 mois (écart-type = 2,857). La majorité des patients ont été exposés aux traitements entre 9 et 12 mois supplémentaires (73,8 %).

Le profil de tolérance à long terme a été similaire à celui rapporté dans l'étude EMERALD.

Le pourcentage de patients ayant rapporté la survenue d'au moins un EI, tout EI confondus, a été de 57,8 %. Dans la population de l'étude, la majorité des EI rapportés ont été considérés comme relevant d'une intensité légère (38,0 %).

Les EI oculaires les plus fréquents ont été : la douleur au site d'instillation (22,9 %), hyperhémie conjonctivale (10,1 %) et la kératite ponctuée superficielle (6,2 %). Les EI non oculaires les plus fréquents ont été : bronchite infectieuse (2,3 %), sinusite infectieuse (1,6 %) et ostéoarthrose (1,6 %).

Au total 8 EIG ont été rapportés parmi lesquels aucun n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement de l'étude.

Le pourcentage d'EI ayant conduit à un arrêt de l'étude a été de 9,7 %. Il s'agissait principalement de douleurs au site d'instillation (4,7 %).

Aucun décès n'a été rapporté durant cette étude d'extension.

#### 3.3.1.3 Etude OTX-101-2014-001

L'exposition aux traitements de l'étude a été similaire entre les deux groupes.

Le pourcentage de patients ayant rapporté la survenue d'un EI, tout EI confondus, a été de : 34,2 % dans le groupe ciclosporine 0,09 % et 33,6 % dans le groupe véhicule. Les EI oculaires les plus fréquents ont été : la douleur au site d'instillation (respectivement 15,1 % et 3,3 %), l'irritation oculaire (respectivement 2,0 % et 0,7 %), et le larmolement accru (respectivement 2,0 % et 0,7 %).

Aucun EIG ou décès n'a été rapporté dans le groupe ciclosporine 0,09 %.

#### 3.3.2 Données issues du Plan de Gestion de Risque (PGR)

Le tableau ci-dessous présente les risques importants identifiés, les risques importants potentiels et les informations manquantes issus de la version 0.2 du PGR de CEQUA, datant du 22/08/2023.

Tableau 4 : Risques importants identifiés, potentiels et informations manquantes — PGR - (version 0.2 du 22/08/2023)

|                               |                                                                                                                      |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risques importants identifiés | Aucun                                                                                                                |
| Risques importants potentiels | Cancer de l'œil ou de la peau autour des yeux (cancer cutané périoculaire, tumeur conjonctivale ou tumeur cornéenne) |
| Informations manquantes       | Aucune                                                                                                               |

### 3.3.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, la majorité des effets indésirables rapportés dans les études cliniques lors de l'utilisation de ce médicament étaient de nature oculaire et essentiellement d'intensité légère (environ 70 % des effets indésirables dans les deux groupes de traitement étaient d'intensité légère), et dans la plupart des cas, des effets indésirables se sont résolus sans traitement ni séquelles. Les effets indésirables d'intensité sévère ont été rares.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la douleur au niveau du site d'instillation observée immédiatement après l'administration du médicament, l'hyperémie conjonctivale et une irritation oculaire.

Une douleur au site d'instillation a été très fréquemment observée chez les utilisateurs de CEQUA (ciclosporine). En règle générale, cette douleur survient immédiatement après l'instillation, mais elle est de courte durée (de quelques secondes à quelques minutes) et disparaît sans qu'il ne soit nécessaire de prendre d'autres mesures. La douleur à l'instillation était essentiellement légère : sur les 21,6 % de patients ayant eu une douleur au site d'instillation, 17,8 % ont ressenti une douleur légère au site d'instillation.

## 3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

## 3.5 Programme d'études

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

### → Dans l'indication évaluée

#### Adulte

| Nom de l'étude                                            | Schéma de l'étude                                                                                                                               | Disponibilité des données |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| COAT (Cequa's Onset of Action Trial)<br>Etude de phase IV | Evaluer la vitesse d'action de CEQUA dans l'amélioration de la santé de la surface oculaire chez les patients souffrant de sécheresse oculaire. | Non connue à ce jour      |

### → Dans d'autres indications

Le plan de développement clinique prévoit la réalisation d'études cliniques dans la sécheresse oculaire associée au syndrome de Sjögren et dans les maladies de la surface oculaire et patients souffrant de sécheresse oculaire induite par les lentilles de contact.

## 4. Discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription de CEQUA (ciclosporine), collyre sans conservateur, dans le traitement des patients adultes atteints de kératoconjonctivite sèche, modérée à sévère, qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux, soit dans le périmètre de l'AMM.

Dans cette indication, la ciclosporine en collyre est recommandée par les sociétés savantes dans la prise en charge de la sécheresse oculaire sévère qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux. Toutefois, il convient de noter qu'en France, à l'heure actuelle, seules les préparations

hospitalières de ciclosporine en collyre sont disponibles. A noter également qu'en 2022, la spécialité IKERVIS (ciclosporine) disposant d'une AMM dans le « traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux », a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles, faute de données cliniques démontrant la supériorité d'IKERVIS (ciclosporine) par rapport au placebo (avis d'inscription du 31/08/2022<sup>15</sup>).

L'efficacité et la tolérance de la ciclosporine 0,09 % a été évaluée comparativement au véhicule du collyre dans l'étude EMERALD de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, chez des adultes, ayant un antécédent de kératoconjonctivite sèche bilatérale depuis au moins 6 mois. Les patients devaient avoir un score de symptôme global (score SANDE modifié)  $\geq 40$  et un score de marquage conjonctival au vert de Lissamine compris entre 3 et 9. Par ailleurs, il est à noter que l'échec d'un traitement antérieur par substituts lacrymaux ne constituait pas un critère d'inclusion dans l'étude EMERALD alors que l'AMM de CEQUA (ciclosporine) cible des patients en échec des substituts lacrymaux.

La ciclosporine 0,09 % en collyre a été supérieure au véhicule sur le pourcentage d'yeux ayant une augmentation du résultat au test de Schirmer  $\geq 10$  mm au 84<sup>e</sup> jour par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) : 16,6 % dans le groupe ciclosporine 0,09 % vs 9,2 % dans le groupe véhicule soit une différence de 7,3 % entre les deux groupes ( $IC_{95\%} = [3,9 ; 10,7]$  ;  $p < 0,0001$ ), population ITT. Cette différence est inférieure à l'hypothèse d'une différence de 10 % de répondeurs attendue utilisée pour le calcul de l'échantillon nécessaire à la démonstration de supériorité.

Il est à noter que l'échec d'un traitement antérieur par substituts lacrymaux ne constituait pas un critère d'inclusion dans l'étude EMERALD alors que l'AMM de CEQUA (ciclosporine) cible des patients en échec des substituts lacrymaux.

Par ailleurs, à l'inclusion, le score moyen du test de Schirmer<sup>30</sup> était de 11,9 mm (écart-type = 7,8) dans le groupe ciclosporine 0,09 % et de 12,1 mm (écart-type = 7,7) dans le groupe véhicule. Ce test est utilisé en pratique pour évaluer la production de larmes, une augmentation du résultat du test de Schirmer  $\geq 10$  mm est considéré comme cliniquement pertinente. A noter qu'en pratique clinique, ce test doit être pris en compte en considérant la plainte symptomatique du patient et l'atteinte oculaire à l'examen clinique. Le résultat de ce test mesuré isolément est peu informatif concernant l'appréciation de la réponse thérapeutique.

Or l'analyse des critères secondaires a été descriptive, ce qui ne permet pas de tirer une conclusion formelle, ni sur le retentissement du traitement sur les symptômes ressentis par le patient, ni sur l'intégrité de la surface oculaire évaluée par les scores de coloration conjonctivale ou cornéenne. La portée de la significativité du critère de jugement principal est donc limitée dans la mesure où l'on ne peut pas mettre en perspective ces résultats avec d'autres critères cliniques symptomatiques et anatomiques essentiels à l'évaluation globale de la sécheresse oculaire. De façon exploratoire, on note néanmoins une absence d'effet sur la variation du score global de symptômes (SANDE), avec une taille d'effet de 0,5 très inférieure à celle escomptée (de 8,5 dans l'essai 2014-001).

On ne dispose pas de données robustes sur la 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.

Il est à noter que la durée de la phase comparative en double aveugle est d'environ 3 mois et que l'on ne dispose pas de données d'efficacité comparatives durant la phase d'extension alors qu'il s'agit d'une maladie généralement chronique nécessitant un traitement de longue durée.

Par conséquent, il persiste un doute sur l'efficacité du médicament :

---

<sup>30</sup> Ce test est considéré comme normal si l'imprégnation est supérieure à 15 mm, entre 5 et 15 mm il est considéré comme inférieur à la normale, inférieur à 5 mm il est pathologique et signe un syndrome sec.

- compte tenu de la faible efficacité observée sur le critère évaluant la production de larmes, de l'absence de résultats concordants sur d'autres critères importants pour évaluer l'état du patients (critères cliniques symptomatiques, anatomiques et qualité de vie) et de l'absence de données comparatives à long terme ;
- dans la mesure où la transposabilité des résultats, obtenus dans une population qui n'était pas spécifiquement en échec des substituts lacrymaux (seul un *wash-out* de 14 à 20 jours a été réalisé avec le véhicule avant l'inclusion), à la pratique clinique, chez des patients ayant une kératoconjonctivite modérée à sévère en échec des substituts lacrymaux, n'est pas assurée.

Concernant la tolérance du traitement à l'étude, les effets indésirables sont principalement locaux (douleur oculaire, l'irritation oculaire, l'hyperémie oculaire). Le profil de tolérance à long terme (étude d'extension EMERALD-OLE d'une durée de 40 à 52 semaines) a été similaire à celui rapporté dans l'étude EMERALD.

Aucune donnée n'est disponible sur la ciclosporinémie dans cette étude.

Dans le PGR, aucun risque important n'a été identifié, cependant, il a été considéré que le cancer de l'œil ou de la peau autour des yeux (cancer cutané périoculaire, tumeur conjonctivale ou tumeur cornéenne) était un risque important potentiel.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance présentées dans cet avis, l'impact supplémentaire de CEQUA (ciclosporine) sur la morbidité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de CEQUA (ciclosporine 0,09 % en collyre) par rapport au véhicule (placebo) sur le pourcentage d'yeux ayant une augmentation du résultat au test de Schirmer  $\geq 10$  mm à J84 par rapport à l'inclusion, mais avec une faible quantité d'effet observée (16,6 % de répondeurs dans le groupe ciclosporine 0,09 % vs 9,2 % dans le groupe véhicule,  $p < 0,0001$ ) et une différence entre les groupes de 7,3 % (inférieure au seuil attendu de 10 %),
- des analyses uniquement exploratoires sur des critères de jugement essentiels à l'évaluation la sécheresse oculaire tels que, l'évaluation globale des symptômes par les scores SANDE ou OSDI et d'autres critères anatomiques évaluant l'état de la cornée (tests de coloration à la fluorescéine ou au vert de lissamine), ne permettant pas de tirer de conclusions sur la supériorité de la ciclosporine par rapport au placebo,
- de l'absence de données sur la qualité de vie or celle-ci est fortement altérée en cas de sécheresse oculaire notamment dans les formes sévères,
- des résultats obtenus dans une population qui n'était pas spécifiquement en échec des substituts lacrymaux (seul un *wash-out* de 14 à 20 jours a été réalisé avec le véhicule avant l'inclusion), contrairement à la population ciblée par l'AMM,

**CEQUA 0,09 mg/mL (ciclosporine), collyre en récipient unidose, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints de kératoconjonctivite sèche modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.**

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

## 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La sécheresse oculaire est une maladie qui altère la qualité de vie et qui est responsable d'une douleur chronique, avec un risque accru d'infections oculaires, pouvant engendrer des dommages au niveau de la cornée et la conjonctive, voire, dans les formes sévères être responsable d'atteintes majeures de la cornée et évoluer vers un handicap visuel,
- ➔ CEQUA 0,09 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose, un médicament à visée curative.
- ➔ En l'état actuel des données, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi dans le traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère chez les patients adultes qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux. Il est à souligner que le critère principal (amélioration des résultats du test de Schirmer  $\geq 10$  mm) n'est pas approprié pour démontrer à lui seul le bénéfice clinique de CEQUA (ciclosporine). En effet, on ne dispose pas de données robustes sur les critères secondaires (analyses exploratoires) permettant de tirer des conclusions formelles sur le bénéfice de CEQUA (ciclosporine) sur les critères cliniques essentiels à l'évaluation de la sécheresse oculaire comme le score global de symptômes (SANDE), le score du questionnaire OSDI, d'autres critères anatomiques évaluant l'état de la cornée et sur la qualité de vie. Il est à noter que le profil de tolérance de CEQUA (ciclosporine) est marqué par la survenue d'effets indésirables locaux oculaires notamment les douleurs au site d'instillation et l'hyperhémie conjonctivale.
- ➔ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la sécheresse oculaire modérée à sévère chez les patients adultes qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux (cf. 5.1 Place dans la stratégie).

### ➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins ou de vie du patient,

CEQUA 0,9 mg/mL (ciclosporine), collyre en solution en récipient unidose, 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 CEQUA 0,9 mg/mL (ciclosporine), collyre en solution en récipient unidose, est**

insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de CEQUA 0,9 mg/mL (ciclosporine), collyre en solution en récipient unidose, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM.

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

## 5.5 Population cible

Sans objet.

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.