

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

ciclosporine

VEVIZYE 1 mg/mL,

collyre en solution

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 5 novembre 2025

- Kératoconjonctivite sèche
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la kératoconjonctivite sèche chez les patients adultes présentant une sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'utilisation de substituts lacrymaux.

Place dans la stratégie thérapeutique	VEVIZYE (ciclosporine) est un traitement de deuxième intention de la kératoconjonctivite sèche chez les patients adultes présentant une sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'utilisation de substituts lacrymaux.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte-tenu : – du besoin médical dans le traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux partiellement couvert par la ciclosporine disponible uniquement sous forme de préparations hospitalières non standardisées, – de la démonstration de la supériorité de VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine), collyre en solution par rapport au véhicule (placebo), dans deux études cliniques comparatives, randomisées, en double-aveugle, sur le premier critère de jugement principal évaluant l'atteinte cornéo-conjonctivale par la variation moyenne du score total de coloration cornéenne à la fluorescéine, évaluée à J29 par rapport à l'inclusion, mais considérant : – la faible quantité d'effet observée sur ce critère avec une différence moyenne de -0,8, IC_{95%} = [-1,3 ; -0,4] (p = 0,0002) dans l'étude ESSENCE-1 de phase

IIB/III, et de -0,41, IC_{95%} = [-0,77 ; -0,04] (p = 0,0278) dans l'étude ESSENCE-2 de phase III,

- l'absence de démonstration de la supériorité, dans ces deux études, de VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine) par rapport au véhicule (placebo) sur les seconds critères de jugement principaux hiérarchisés permettant d'évaluer les symptômes de la sécheresse oculaire (score OSDI dans la 1^{re} étude et score global de la sécheresse oculaire dans la 2^e étude),
- l'analyse uniquement exploratoire sur les critères de jugement secondaires correspondant à d'autres tests utilisés en pratique clinique pour caractériser l'atteinte cornéo-conjonctivale et la sécrétion lacrymale,
- 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,

la Commission considère que VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine), collyre en solution, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Population cible	La population cible est estimée entre 100 000 et 200 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Etude ESSENCE-1	12
3.2.2 Etude ESSENCE-2	15
3.2.3 Etude d'extension ESSENCE OLE-2	18
3.3 Qualité de vie	18
3.4 Profil de tolérance	18
3.4.1 Données issues des études cliniques	18
3.4.2 Données issues du Plan de Gestion de Risque (PGR)	20
3.4.3 Données issues du PSUR (Periodic Safety Update Report)	20
3.4.4 Données issues du RCP	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	24
5.6 Autres recommandations de la Commission	24

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Novembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement de la kératoconjonctivite sèche chez les patients adultes présentant une sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'utilisation de substituts lacrymaux. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	Ciclosporine (S01XA18) VEVIZYE 1 mg/mL, collyre en solution – 1 flacon(s) multidose(s) polypropylène avec embout(s) polyéthylène avec fermeture à témoin d'effraction de 2 ml (CIP : 34009 303 131 9 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Laboratoires Théa
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 19 septembre 2024 L'AMM est associée à un PGR.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée est d'une goutte (correspondant à 0,01 mg de ciclosporine) deux fois par jour à instiller dans chaque œil à environ 12 heures d'intervalle. En cas d'omission d'une dose, le traitement doit être poursuivi normalement avec la dose suivante. Les patients doivent être informés de ne pas instiller plus d'une goutte dans chaque œil. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur (ciclosporine).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : VEVIZYE (ciclosporine) est pris en charge en Allemagne, aux Pays-Bas, au Royaume Uni et en Finlande. L'évaluation est en cours dans les autres pays européens. Pour les Etats-Unis : VEVIZYE (ciclosporine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 30 mai 2023 dans l'indication suivante : « <i>VEVIZYE (cyclosporine ophthalmic solution) 0.1% is a calcineurin inhibitor immunosuppressant indicated for the treatment of the signs and symptoms of dry eye disease</i> ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 5 novembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui – Expertise externe : Oui

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)¹ 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^{1,2,3}.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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.)⁴.

Les symptômes, plus ou moins sévères, sont peu typiques et inconstants⁵ :

- 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 maladie⁶. Il a été rapporté que jusqu'à 40 % des 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^{7,8}. 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.

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

² Habay T., Pisella P.-J. Œil sec. EMC-Ophthalmologie, volume 12, n°1, janvier 2015.

³ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 25 juin 2025 relatif à CAQUA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21157_CEQUA_PIC_INS_AvisDef_CT21157.pdf [consulté le 16/09/2025]

⁴ Sergheraert, L. Le syndrome de l'œil sec, une pathologie en forte progression. Actual. Pharm. 61, 35–38 (2022).

⁵ Golden, M. I., Meyer, J. J., Zeppieri, M. & Patel, B. C. Dry Eye Syndrome. in StatPearls (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2024).

⁶ 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).

⁷ 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.

⁸ 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.

S'agissant de l'évaluation des symptômes, devant un tableau clinique évocateur, plusieurs questionnaires de symptômes sont disponibles et recommandés par le TFOS DEWS II⁹ :

- le questionnaire OSDI (*Ocular Surface Disease Index*)¹⁰ 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 diagnostique 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'Oxford¹¹ (cf. Figure 1).

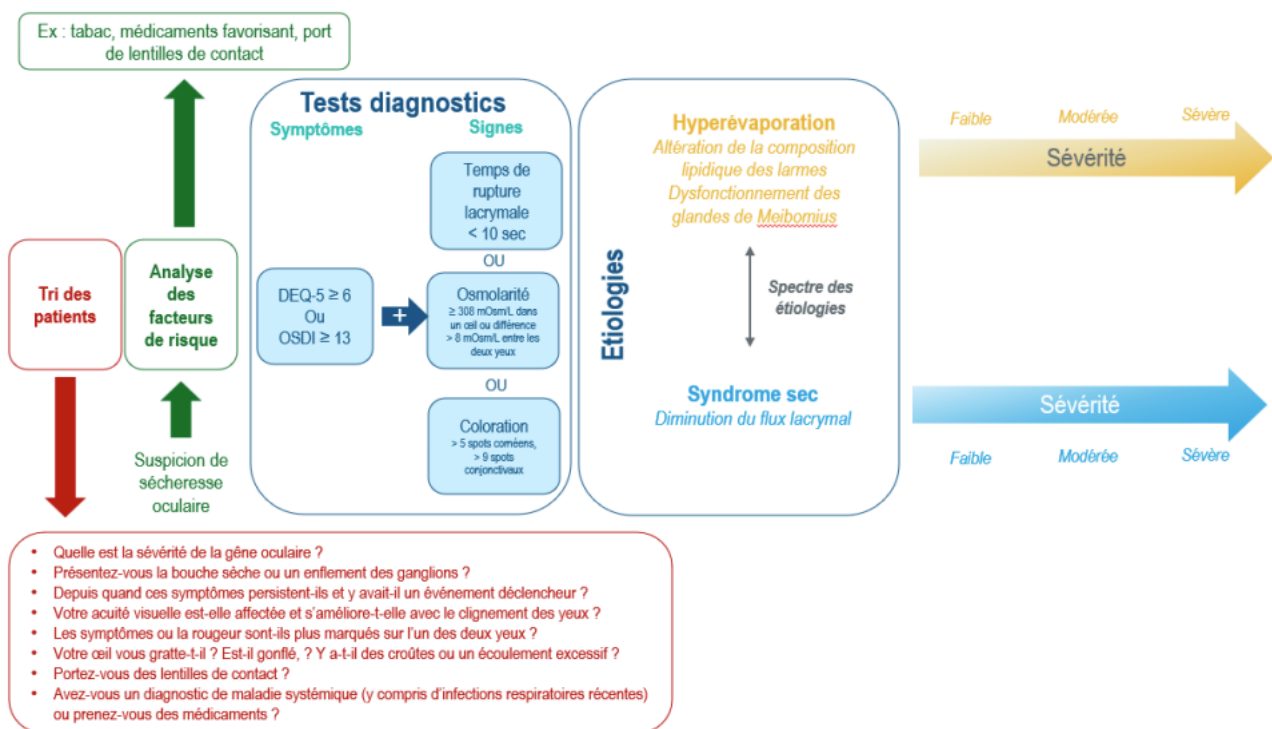


Figure 1 : Algorithme pour le diagnostic de sécheresse oculaire d'après le TFOS DEWS II

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

⁹ Wolffsohn, J. S. et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Ocul. Surf. 15, 539–574 (2017).

¹⁰ L'OSDI est un questionnaire standardisé permettant d'évaluer les symptômes de la sécheresse oculaire grâce à 12 items (0 absence, 100 très sévère).

¹¹ Le score de coloration cornéenne et conjonctivale à la fluorescéine 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.

lacrymale) : réalisation d'un test de Schirmer¹² 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 associée¹³. 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 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 cliniques⁷. 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'Oxford¹¹ 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 recommandée¹³.

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 vicieux¹⁴ 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 visuelle¹⁵. 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

¹² **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.

¹³ Baudouin C, Rousseau A, Tahiri Joutei Hassani R, et al. Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire. Surface oculaire. Société Française d'Ophtalmologie 2015.

¹⁴ Baudouin C. The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach. J Fr Ophtalmol 2007;3:239-46.

¹⁵ Baudouin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. J Fr. Ophtalmol 2007; 30 :239-46.

à l'âge, dysfonctionnement des glandes de Meibomius, iatrogénie médicamenteuse, troubles hormonaux par exemple)¹⁶.

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'anxiété¹⁷. La sécheresse oculaire peut également affecter les performances et la productivité sur le lieu de travail¹⁸.

Épidémiologie

La prévalence de la sécheresse oculaire varie de 5 à 15 % en Europe¹⁶.

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 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 sur¹⁹:

- la correction des facteurs favorisants, autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux, médicaments ophtalmiques contenant des conservateurs, en particulier les ammoniums quaternaires)¹⁷ ;
- 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).

La sécheresse oculaire étant une maladie multifactorielle, sa prise en charge repose généralement sur la combinaison de plusieurs traitements.

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 ;

¹⁶ 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 [consulté le 16/09/2025].

¹⁷ Tahiri Joutei Hassani R, Baudouin C, Denoyer A. L'œil sec. Surface oculaire. Société Française d'Ophtalmologie 2015.

¹⁸ 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).

¹⁹ Baudouin C, Rousseau A, Tahiri Joutei Hassani R, et al. Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire. Surface oculaire. Société Française d'Ophtalmologie 2015.

- **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 1 mg/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)¹⁶,
 - CEQUA 0,9 mg/mL (ciclosporine), collyre, dispose d'une AMM 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 ». Cependant, son SMR a été jugé insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la Commission du 25/06/2025)³,
 - 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,
 - 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 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^{1,13} 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 parasympathomimétiques 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, blépharorraphie) ou si survenue de complications cornéennes menaçant le pronostic visuel (greffe de membrane amniotique).

A noter que les secrétagogues topiques (rebamipide, diquafasol) et les antagonistes du LFA-1 tels que le lifitegrast sont recommandés par le TFOS DEWS II mais n'ont pas d'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 : rébamipide 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 VEVIZYE (ciclosporine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la kératoconjonctivite sèche chez les patients adultes présentant une sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'utilisation de substituts lacrymaux.

➔ Traitements médicamenteux

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

- 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 31/08/2022¹⁶) ;
- CEQUA (ciclosporine), car bien que disposant d'une AMM 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 », son SMR a été jugé insuffisant pour

justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la Commission du 25/06/2025)³ ;

- VERKAZIA (ciclosporine) car dispose d'une AMM dans le « traitement de la kératoconjonctivite vernale sévère chez l'enfant de plus de 4 ans et l'adolescent » mais pas dans le traitement de la kératoconjonctivite sèche de l'adulte ;
- RESTASIS (ciclosporine) car ne dispose pas d'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 car ils ne se situent pas au même stade de la stratégie, ainsi que les sécrétagogues topiques car ils ne sont pas disponibles en France ;
- Les tétracyclines administrées per os (notamment la doxycycline) car bien que parfois utilisées dans la prise en charge des patients atteints de sécheresse oculaire modérée à sévère, ne représentent pas des comparateurs cliniquement pertinents 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 menacée¹³.

➔ 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 blépharorrhaphie), 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, parmi lesquelles la ciclosporine disponible uniquement sous forme de préparations hospitalières non standardisées.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de VEVIZYE (ciclosporine) repose deux études de méthode comparable :

- une étude de phase IIb/III **ESSENCE-1** (CYS-003, NCT03292809) *versus* placebo (véhicule), randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, réalisée chez des adultes ayant une sécheresse oculaire ;
- une étude de phase III **ESSENCE-2** (CYS-004, NCT04523129) *versus* placebo (véhicule), randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 4 semaines, réalisée chez des adultes ayant une sécheresse oculaire.

- une phase d'extension **ESSENCE-2 OLE** (CYS-005, NCT04523142), monobras, ouverte, d'une durée de 52 semaines ayant pour objectif principal le suivi de la tolérance.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ESSENCE-1

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIb/III, randomisée en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de la ciclosporine 0,1 % en collyre par rapport à son véhicule(placebo), chez des patients adultes atteints de sécheresse oculaire.

Dates de recrutement (1^{er} patient inclus - dernière visite du dernier patient) : 19/10/2017 - 22/05/2018.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- adultes âgés de 18 ans ou plus, ayant des antécédents de sécheresse oculaire depuis au moins 6 mois avant la sélection,
- utilisation de gouttes ophtalmiques, lubrifiants oculaires et/ou larmes artificielles dans les 30 jours précédant la sélection,
- sécheresse oculaire persistante lors de la sélection et lors de la visite d'inclusion définie après la visite de rodage de 14 jours avec larmes artificielles par :
 - un score OSDI²⁰ ≥ 20 ,
 - et au moins un œil (le même) satisfaisant les scores des signes suivants :
 - Coloration à la fluorescéine (CFS)²¹ total ≥ 10 (échelle du *National Eye Institute* (NEI)²²),
 - score conjonctival total au vert de lissamine ≥ 2 (échelle d'Oxford),
 - score au test de Schirmer sans anesthésie compris entre 1 et 10 mm.

Le principal critère de non-inclusion était :

- utilisation de ciclosporine par voie locale dans les 2 mois avant la sélection.

Traitements reçus

L'ensemble des patients ont reçu des larmes artificielles pendant 14 jours avant la randomisation.

Durant la phase de randomisation, les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir :

- **Groupe ciclosporine** : ciclosporine 0,1 % en collyre, une goutte dans chaque œil deux fois par jour, pendant 12 semaines.
- **Groupe véhicule**²³ : une goutte dans chaque œil deux fois par jour, pendant 12 semaines.

La randomisation a été stratifiée sur le score OSDI total à l'inclusion : < 36 ou ≥ 36 /100.

²⁰ **OSDI (Ocular Symptom disease Index)** : questionnaire standardisé permettant d'évaluer les symptômes de la sécheresse oculaire grâce à 12 items (0 absence, 100 très sévère).

²¹ **La coloration à la fluorescéine de la cornée** est une technique utilisée en ophtalmologie pour évaluer les signes de l'atteinte cornéo-conjonctivale (détecter les lésions ou dommages à la surface de la cornée). Elle permet de mesurer l'intensité de la fixation du colorant et ainsi rechercher des signes objectifs d'atteinte cornéo-conjonctivale.

²² L'échelle NEI va de 0 (pas de coloration, donc pas de lésion) à 3 (lésion sévère) pour chacune des 5 zones de la cornée. Plus le score est élevé, plus la cornée est endommagée.

²³ Le véhicule est un excipient de la solution : perfluorobutylpentane.

Critères de jugement

Deux critères de jugement principaux ont été définis et analysés selon **une séquence hiérarchique** :

- 1- **Variation moyenne du score total de coloration cornéenne à la fluorescéine (tCFS)**²⁴ sur l'échelle NEI (National Eye Institute)²², permettant d'évaluer les signes de l'atteinte cornéo-conjonctivale, à J29 par rapport à l'inclusion²⁴.
- 2- **Variation moyenne du score total OSDI**²⁰ (*Ocular Symptoms Disease Index*), permettant d'évaluer les symptômes de la sécheresse oculaire, à J29 par rapport à l'inclusion²⁵.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. A titre indicatif, les principaux critères de jugement secondaires exploratoires étaient :

- Variation moyenne du score total CFS entre l'inclusion et chaque visite,
- Variation moyenne du score OSDI entre l'inclusion et chaque visite,
- Score d'altération de la lecture et variation entre l'inclusion et chaque visite,
- Répondeurs au test de Schirmer sans anesthésie et variation moyenne entre l'inclusion et chaque visite,
- Temps de rupture du film lacrymal et variation entre l'inclusion et chaque visite,
- Variation moyenne du score de coloration conjonctivale au vert de lissamine entre l'inclusion et chaque visite.

Les résultats ont été analysés dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm) définie par l'ensemble des sujets randomisés et ayant reçu au moins une administration du produit à l'étude.

Population de l'étude

Un total de 328 patients (162 patients dans le groupe ciclosporine 0,1 % et 166 patients dans le groupe véhicule) a été randomisé et inclus dans la population ITTm.

Dix patients ont arrêté l'étude : 7 patients dans le groupe ciclosporine 0,1 % et 3 patients dans le groupe véhicule. Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été : retrait du consentement (n = 3 dans le groupe ciclosporine et n = 0 dans le groupe placebo) et survenue d'événements indésirables (n = 2 dans le groupe ciclosporine et n = 0 dans le groupe placebo).

Des déviations au protocole ont été rapportées pour 42,0 % des patients du groupe ciclosporine (107 déviations chez 68 patients) et chez 46,4 % patients du groupe véhicule (120 déviations chez 77 patients). Parmi ces déviations, des déviations majeures au protocole ont été identifiées chez 1,5 % des patients (n = 5) : 3 patients dans le groupe ciclosporine 0,1 % et 2 patients dans le groupe véhicule, concernant les modalités de prise du médicament le jour des visites (3 cas), la posologie (1 cas : prise de 3 gouttes par jour) et la prise concomitante de corticoïde (1 cas).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.

L'âge moyen était de 61,4 ans et la majorité des patients était de sexe féminin (71,6 %).

La moitié des patients avait une sécheresse oculaire depuis au moins 10 ans.

A l'inclusion, la moyenne du score total de CFS était de 11,5 (sur 15) traduisant des lésions significatives de la surface de la cornée.

²⁴ Les signes oculaires ont été analysés dans l'œil avec le score CFS le plus élevé à l'inclusion (cornée la plus endommagée). Si le score CFS à l'inclusion était identique pour les deux yeux, alors l'œil droit était désigné pour les analyses de la variation du score CFS.

²⁵ Les symptômes oculaires ont été évalués par patient, donc pour les deux yeux simultanément.

La moyenne du score total OSDI à l'inclusion était de 47,1 (sur 100).

Résultats sur les critères de jugement principaux

– Variation moyenne du score tCFS à J29 par rapport à l'inclusion (évaluation des signes de l'atteinte cornéo-conjonctivale)

La ciclosporine 0,1 % a été supérieure au véhicule (placebo) sur la variation moyenne du score tCFS entre J29 et l'inclusion : variation moyenne des moindres carrés de -3,5 vs -2,6, soit une **différence moyenne de -0,8, IC_{95%} = [-1,3 ; -0,4] (p = 0,0002)** (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats sur le score tCFS (1^{er} critère de jugement principal) - étude ESSENCE-1 (ITTm)

Score tCFS	Groupe Ciclosporine 0,1 % (n = 162)	Groupe Véhicule (n = 166)
Inclusion (jour 1)		
Moyenne (écart-type)	11,5 (1,3)	11,5 (1,3)
Visite (jour 29)		
N	157	165
Moyenne (écart-type)	8,5 (2,8)	9,3 (2,8)
Variation entre le J29 et l'inclusion		
N	157	165
Moyenne des moindres carrés [IC _{95%}]	-3,5 [-3,8 ; -3,2]	-2,6 [-3,0 ; -2,3]
Différence [IC _{95%}]	-0,8 [-1,3 ; -0,4]	
p	0,0002	

– Variation moyenne du score total OSDI à J29 par rapport à l'inclusion (évaluation des symptômes de la sécheresse oculaire)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la ciclosporine 0,1 % et le véhicule sur la variation moyenne du score total OSDI à J29 par rapport à l'inclusion : variation moyenne des moindres carrés de -8,76 vs -6,81, soit une **différence moyenne de -1,95, IC_{95%} = [-5,38 ; 1,48], p = 0,2634 (NS)** (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur le score total OSDI (2^e critère de jugement principal) - étude ESSENCE-1 (ITTm)

	Groupe Ciclosporine 0,1 % (n = 162)	Groupe Véhicule (n = 166)
Inclusion (jour 1)		
Moyenne (écart-type)	46,9 (16,7)	47,1 (16,4)
Visite (jour 29)		
N	157	165
Moyenne (écart-type)	39,8 (19,6)	41,9 (19,1)
Variation entre le 29e jour et l'inclusion		
Moyenne des moindres carrés [IC _{95%}]	-8,76 [-11,37 ; -6,15]	-6,81 [-9,34, -4,27]

Différence moyenne [IC95%]
P-value, modèle ANCOVA

-1,95 [-5,38 ; 1,48]
0,2634 (NS)

3.2.2 Etude ESSENCE-2

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 4 semaines, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de la ciclosporine 0,1 % en collyre par rapport à son véhicule, chez des patients adultes atteints de sécheresse oculaire.

La phase randomisée, d'une durée de 4 semaines, a été suivie d'une phase d'extension à long terme (ESSENCE-2 OLE), monobras, ouverte, d'une durée de 52 semaines, pour évaluer **la tolérance de la ciclosporine 0,1 %**.

Dates de recrutement (1^{er} patient inclus - dernière visite du dernier patient) : 19 novembre 2020- 3 septembre 2021 (phase randomisée) et 4 janvier 2021- 30 avril 2022 (phase d'extension).

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- adultes âgés de 18 ans ou plus, ayant des antécédents de sécheresse oculaire depuis au moins 6 mois avant la sélection,
- utilisation de gouttes ophtalmiques, lubrifiants oculaires et/ou larmes artificielles dans les 30 jours précédant la sélection,
- sécheresse oculaire persistante lors de la sélection et lors de la visite d'inclusion définie après la visite de rodage de 14 jours avec larmes artificielles par :
 - un score de sécheresse ≥ 50 (échelle visuelle analogique),
 - et au moins un œil (le même) satisfaisant les scores des signes suivants :
 - Coloration à la fluorescéine (CFS)²⁶ total ≥ 10 (échelle du National Eye Institute (NEI)²⁷),
 - score conjonctival total au vert de lissamine ≥ 2 (échelle d'Oxford),
 - score au test de Schirmer sans anesthésie compris entre 1 et 10 mm.

Traitements reçus

L'ensemble des patients ont reçu des larmes artificielles pendant 14 jours avant la randomisation.

Durant la phase de randomisation, les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe ciclosporine** : ciclosporine 0,1 % en collyre, une goutte dans chaque œil deux fois par jour, pendant 29 jours.
- **Groupe véhicule** : véhicule²⁸, une goutte dans chaque œil deux fois par jour, pendant 29 jours.

L'utilisation concomitante des larmes artificielles n'était pas autorisée.

²⁶ La coloration à la fluorescéine de la cornée est une technique utilisée en ophtalmologie pour évaluer les signes de l'atteinte cornéo-conjonctivale (détecter les lésions ou dommages à la surface de la cornée). Elle permet de mesurer l'intensité de la fixation du colorant et ainsi rechercher des signes objectifs d'atteinte cornéo-conjonctivale.

²⁷ L'échelle NEI va de 0 (pas de coloration, donc pas de lésion) à 3 (lésion sévère) pour chacune des 5 zones de la cornée (inférieure, supérieure, centrale, nasale et temporale). Chaque région étant évaluée par l'investigateur à l'aide de l'échelle du NEI allant du grade 0 (pas de coloration) au grade 3 (coloration importante). Le score total correspond à la somme des scores des 5 zones et varie de 0 à 15. Plus le score est élevé, plus la cornée est endommagée.

²⁸ Véhicule est un excipient de la solution : perfluorobutylpentane.

La randomisation a été stratifiée sur le score de sécheresse oculaire (échelle visuelle analogique) < 75 ou ≥ 75 /100.

Critères de jugement (phase randomisée)

→ Critères de jugement principaux

Deux critères de jugement principaux ont été définis et analysés selon **une séquence hiérarchique** :

- 1- **Variation moyenne du score total de coloration cornéenne à la fluorescéine (tCFS)**²¹ sur l'échelle NEI (*National Eye Institute*)²², permettant d'évaluer les signes de l'atteinte cornéo-conjonctivale, au jour 29 par rapport à l'inclusion²⁹.
- 2- **Variation moyenne du score global de sécheresse oculaire (inconfort/gêne oculaire)**³⁰ sur l'échelle visuelle analogique (0 à 100), au jour 29 par rapport à l'inclusion.

→ Critères de jugement secondaires

Si la supériorité était démontrée sur les deux critères de jugement principaux, les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants pouvaient être analysés :

- Variation moyenne du score de coloration conjonctivale au vert de lissamine (échelle Oxford) à J29 par rapport à l'inclusion,
- Pourcentage de répondeurs au score central CFS (patients ayant une amélioration ≥ 1 point sur l'échelle NEI) à J29,
- Pourcentage de répondeurs au score tCFS (patients ayant une amélioration ≥ 3 points sur l'échelle NEI) à J29.
- Variation moyenne du score central CFS (échelle NEI) à J29 par rapport à l'inclusion.

Les résultats ont été analysés dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm) : ensemble des sujets randomisés et ayant reçu au moins une administration du produit à l'étude.

Effectifs et principales caractéristiques des patients inclus

Un total de 834 patients (423 patients dans le groupe ciclosporine 0,1 % et 411 patients dans le groupe véhicule) a été randomisé et inclus dans la population ITTm.

Dix-sept patients ont arrêté l'étude : 8 patients dans le groupe ciclosporine 0,1 % et 9 patients dans le groupe véhicule. Les principales raisons d'arrêt de l'étude dans le groupe ciclosporine ont été : survenue d'événements indésirables (n = 2) et retrait du consentement (n = 5).

Des déviations majeures au protocole ont été identifiées chez 2,5 % des patients (2,4 % dans le groupe ciclosporine 0,1 % et 2,7 % dans le groupe placebo). Elles étaient liées aux : visites d'étude en dehors de la période permise (5 cas dans le groupe ciclosporine 0,1% et 7 cas dans le groupe véhicule, violations des critères d'inclusion/non-inclusion (2 cas dans le groupe ciclosporine 0,1% et 3 cas dans le groupe véhicule), utilisation de traitements concomitants interdits (2 cas dans le groupe véhicule), affectation du traitement de l'étude (2 cas dans le groupe ciclosporine 0,1%) et à non-observance du patient (1 cas dans chaque groupe).

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes.

²⁹ Les signes oculaires ont été analysés dans l'œil avec le score CFS le plus élevé à l'inclusion (cornée la plus endommagée). Si le score CFS à l'inclusion était identique pour les deux yeux, alors l'œil droit était désigné pour les analyses de la variation du score CFS (score total varie de 0 à 15).

³⁰ Les patients ont été invités à évaluer la gravité des symptômes de la sécheresse oculaire et indiquer le niveau d'inconfort sur un index allant de 0 « aucun inconfort » à 100 « inconfort maximal ». Les patients ont évalué la sensation de sécheresse oculaire simultanément dans les deux yeux.

L'âge moyen était de 57,1 ans et la majorité des patients était de sexe féminin (73 %).

Au total, 38 % des patients avait une sécheresse oculaire depuis au moins 10 ans.

A l'inclusion, la moyenne du score total de CFS était de 11,5 (sur 15) traduisant des lésions significatives de la surface de la cornée. La moyenne du score de sécheresse oculaire (échelle visuelle analogique) était de 70,2 (sur 100) et la moyenne du score total OSDI de 47,1 (sur 100).

Résultats sur les critères de jugement principaux

– Variation moyenne du score tCFS à J29 par rapport à l'inclusion (évaluation des signes de l'atteinte cornéo-conjonctivale)

La ciclosporine 0,1 % a démontré sa supériorité par rapport au véhicule (placebo) sur la variation moyenne du score tCFS entre J29 et l'inclusion : variation moyenne des moindres carrés de -3,96 vs -3,55, soit une **différence moyenne de -0,41, IC_{95%} = [-0,77 ; -0,04], p = 0,0278** (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats sur le score tCFS (1^{er} critère de jugement principal) - étude ESSENCE-2 (ITTm)

Score tCFS	Groupe ciclosporine 0,1% (n = 423)	Groupe Véhicule (n = 411)
Variation entre J29 et l'inclusion du tCFS (score selon l'échelle NEI)		
N	409	395
Moyenne (écart-type)	-4,3 (3,1)	-3,9 (3,4)
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-3,96 (0,15)	-3,55 (0,15)
Différence moyenne des moindres carrés [IC _{95%}]	-0,41 [-0,77 ; -0,04]	
p-value	0,0278	

– Variation moyenne du score global de sécheresse oculaire à J29 par rapport à l'inclusion (évaluation des symptômes)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la ciclosporine 0,1 % et le véhicule sur la variation moyenne du score total de sécheresse oculaire à J29 par rapport à l'inclusion : variation moyenne des moindres carrés de -12,2 vs -13,6, soit une différence moyenne de **1,4, IC_{95%} = [-1,8 ; 4,6], p = 0,3842 (NS)** (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur le score total de sécheresse oculaire (critère de jugement principal) - étude ESSENCE-2 (ITTm)

	Groupe ciclosporine 0,1% (n = 423)	Groupe Véhicule (n = 411)
Variation entre J29 et l'inclusion		
Score de sécheresse (évalué selon EVA)		
N	409	395
Moyenne (écart-type)	-12,6 (23,7)	-13,7 (23,4)
Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-12,2 (1,29)	-13,6 (1,31)
Différence moyenne des moindres carrés [IC _{95%}]	1,4 [-1,8 ; 4,6]	
p-value	0,3842 (NS)	

Compte-tenu de la différence non significative sur la variation moyenne du score global de sécheresse oculaire à J29 par rapport à l'inclusion, l'analyse des critères secondaires hiérarchisés a été interrompue (résultats exploratoires non détaillés dans cet avis).

3.2.3 Etude d'extension ESSENCE OLE-2

Cette étude d'extension avait pour objectif principal le suivi de la tolérance, l'efficacité étant un objectif secondaire. Par conséquent, les résultats d'efficacité exploratoires sont présentés ci-après à titre indicatif.

Les patients ayant terminé l'étude ESSENCE-2 pouvaient entrer dans la phase d'extension pour recevoir la ciclosporine à 0,1 % pendant 52 semaines supplémentaires. Ils ont été évalués à J1 puis aux semaines 4, 12, 26, 40 et 52.

Au total, 202 patients ayant terminé l'étude ESSENCE-2 étaient éligibles pour l'inclusion dans la phase d'extension ESSENCE OLE-2. Parmi ces patients, 200 ont reçu au moins une dose de traitement par ciclosporine 0,1 % et ont été inclus dans la population de tolérance (98 patients initialement randomisés dans le groupe ciclosporine 0,1 % et 102 patients dans le groupe véhicule).

Tous les patients inclus dans la phase d'extension ESSENCE OLE-2 ont reçu la ciclosporine 0,1 %.

Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 86,6 %.

Le pourcentage des patients ayant arrêté l'étude a été de 13,4 %. Les raisons principales de sortie de l'étude ont été : retrait du consentement (n = 13/27), patient perdus de vue (n = 7/27) et survenue d'événements indésirables (n = 2/27).

A l'inclusion, la moyenne du score total de CFS était de 11,6 (sur 15), traduisant des lésions significatives de la surface de la cornée. La moyenne du score de symptômes de sécheresse oculaire était de 70,4 (sur 100) et la moyenne du score total OSDI de 47,8 (sur 100).

Les variations des scores tCFS par rapport à l'inclusion dans l'étude initiale dans l'œil étudié à J1, S4, S12, S26, S40 et S52 ont été respectivement de -4,8, -5,8, -6,1, -6,1, -6,7 et -5,8 dans le groupe de patients ayant reçu ciclosporine 0,1 % dans l'étude initiale, et de -4,0, -5,5, -6,0, -5,8, -6,6 et -5,4 dans le groupe de patients ayant reçu le véhicule dans l'étude initiale.

3.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études ESSENCE-1 et ESSENCE-2 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Données issues des études cliniques

3.4.1.1 Etude ESSENCE-1

Au total, 328 patients ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ont été inclus dans la population de tolérance (162 patients dans le groupe ciclosporine 0,1 % et 166 patients dans le groupe véhicule).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) oculaire a été de 12,3 % dans le groupe ciclosporine 0,1 % et de 8,4 % dans le groupe véhicule. Les plus fréquents ont été : baisse de l'acuité visuelle (3,1 % et 1,8 %) et douleur au site d'instillation (2,5 % et 1,2 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI non oculaire a été de 20,4 % dans le groupe ciclosporine 0,1 % et de 20,5 % dans le groupe véhicule. Les plus fréquents ont été : infection des voies respiratoires supérieures (4,9 % et 4,2 %) et rhinopharyngite (4,3 % et 4,2 %).

Aucun patient n'a rapporté un EI grave (EIG) dans le groupe ciclosporine 0,1 % et 3 patients ont rapporté un EIG dans le groupe véhicule.

Le pourcentage de patients ayant arrêté de traitement après la survenue d'un EI a été de 1,9 % dans le groupe ciclosporine (sensation d'un corps étranger dans les yeux, œdème palpébral et gêne oculaire).

Aucun décès n'a été rapporté.

3.4.1.2 ETUDE ESSENCE-2 et son étude d'extension ESSENCE OLE-2

→ Phase randomisée

Au total, 834 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population de tolérance (423 patients dans le groupe ciclosporine 0,1 % et 411 patients dans le groupe véhicule).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI oculaire a été de 13,5 % dans le groupe ciclosporine 0,1 % et de 15,1 % dans le groupe véhicule. Les plus fréquents ont été : douleur au site d'instillation (9,9 % et 8,5 %) et baisse de l'acuité visuelle (1,7 % et 3,2 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI non oculaire a été de 3,3 % dans le groupe ciclosporine 0,1 % et de 3,6 % dans le groupe véhicule. Les plus fréquents étaient des infections (0,7 % et 1,5 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave a été de 0,5 % dans le groupe ciclosporine 0,1 % et de 0,7 % dans le groupe véhicule. Aucun EI grave n'a été considéré comme lié au traitement.

Cinq patients (2 patients du groupe ciclosporine 0,1 % et 3 patients du groupe véhicule) ont arrêté leur traitement en raison d'un EI.

Aucun décès n'a été rapporté.

→ Phase d'extension

Au total, 200 patients ont terminé l'étude ESSENCE-2 et ont été inclus dans la population de tolérance de la phase d'extension (98 patients initialement randomisés dans le groupe ciclosporine 0,1 % et 102 patients dans le groupe véhicule).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI oculaire a été 27,5 %. Les plus fréquents ont été : douleur au site d'instillation (6,5 %) et décollement du vitré (4,5 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI non oculaire a été de 31 %. Les plus fréquents ont été : troubles gastrointestinaux (5,5 %), COVID-19 (3,0 %) et bronchite (2,5 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave a été de 2 %. Il s'agissait d'EI non oculaires considérés comme non liés au traitement, par l'investigateur.

Aucun décès n'a été rapporté.

Le pourcentage de patients ayant arrêté de traitement a été de 1,5 %, en raison notamment pour un patient d'une sensation de brûlure après l'instillation, considérée comme liée au traitement.

3.4.2 Données issues du Plan de Gestion de Risque (PGR)

VEVIZYE (ciclosporine) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 1 du 24 juillet 2024). Aucun risque n'a été identifié.

3.4.3 Données issues du PSUR (Periodic Safety Update Report)

Selon le dernier PSUR couvrant la période du 19 septembre 2024 et le 19 mars 2025, 1085 patients ont reçu la ciclosporine 0,1 % dans le cadre des études cliniques. Durant cet intervalle, la ciclosporine n'a pas été commercialisée.

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié dans ce PSUR.

3.4.4 Données issues du RCP

Selon le RCP en vigueur, les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au site d'instillation (8,1 %) suivis de la vision trouble (0,8 %). Les réactions au site d'instillation étaient plus fréquentes chez les patients âgés de ≥ 65 ans par rapport aux patients plus jeunes.

La douleur au site d'instillation (décrite comme une sensation de brûlure) (7,9 %) a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors de l'utilisation de VEVIZYE (ciclosporine) au cours des essais cliniques. D'autres réactions au site d'instillation, telles que l'érythème ou le prurit, sont survenues à une fréquence moindre (0,1 %). Toutes les réactions au site d'instillation sont généralement légères et passagères.

3.5 Modification du parcours de soins

La spécialité VEVIZYE (ciclosporine) est susceptible de remplacer les préparations magistrales hospitalières à base de ciclosporine qui sont actuellement utilisées en l'absence de spécialités remboursables.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription de VEVIZYE (ciclosporine), collyre en solution, dans le traitement de la kératoconjonctivite sèche chez les patients adultes ayant une sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'utilisation de substituts lacrymaux, soit 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. A l'heure actuelle, en France, seules les préparations hospitalières de ciclosporine en collyre sont disponibles. Il existe deux autres spécialités à base de ciclosporine en collyre ayant une AMM dans le traitement de la sécheresse oculaire sévère (IKERVIS) et modérée à sévère (CEQUA) qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux ; cependant, la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité

nationale au regard des alternatives disponibles (avis du 31/08/2022 relatif à IKERVIS¹⁶ et du 25/06/2025 relatif à CEQUA³).

L'efficacité et la tolérance de la ciclosporine 0,1 %, collyre en solution, ont été évaluées comparative-ment au véhicule de la solution³¹ (placebo) dans deux études de schéma comparable, randomisées, en double aveugle, conduites pendant 12 semaines pour l'étude ESSENCE-1 et pendant 4 semaines pour l'étude ESSENCE-2, chez des adultes ayant une sécheresse oculaire depuis au moins 6 mois avant la sélection et qui ne s'améliore malgré l'utilisation des substituts lacrymaux.

Dans l'étude ESSENCE-1, de phase IIb/III, deux critères de jugement principaux ont été analysés selon une séquence hiérarchique :

Variation moyenne du score total de coloration cornéenne à la fluorescéine (tCFS, score de 0 à 15)²¹ sur l'échelle NEI (*National Eye Institute*)²², permettant d'évaluer les signes de l'atteinte cornéo-conjonctivale, évaluée à J29 par rapport à l'inclusion : la ciclosporine 0,1 % a été supérieure au véhicule sur la variation moyenne du score tCFS entre J29 et l'inclusion (variation moyenne des moindres carrés de -3,5 vs -2,6, soit une **différence moyenne de -0,8, IC_{95%} = [-1,3 ; -0,4], p = 0,0002**).

Variation moyenne du score total OSDI²⁰ (score de 0 à 100), permettant d'évaluer les symptômes de la sécheresse oculaire, à J29 par rapport à l'inclusion²⁵ : aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la ciclosporine 0,1 % et le véhicule (variation moyenne des moindres carrés de -8,76 vs -6,81, soit une **différence moyenne de -1,95, IC_{95%} = [-5,38 ; 1,48], p = 0,2634, NS**).

Dans l'étude ESSENCE-2, de phase III, deux critères de jugement principaux ont été analysés selon une séquence hiérarchique :

- **Variation moyenne du score tCFS** sur l'échelle NEI à J29 par rapport à l'inclusion : la ciclosporine 0,1 % a été supérieure au véhicule (variation moyenne des moindres carrés de -3,96 vs -3,55, soit une **différence moyenne de -0,41, IC_{95%} = [-0,77 ; -0,04], p = 0,0278**).
- **Variation moyenne du score global de sécheresse oculaire (inconfort/gêne oculaire)** à J29 par rapport à l'inclusion : aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la ciclosporine 0,1 % et le véhicule (variation moyenne des moindres carrés de -12,2 vs -13,6, soit une **différence moyenne de -1,4, IC_{95%} = [-1,8 ; 4,6], p = 0,3842, NS**).

L'évaluation de VEVIZYE (ciclosporine) doit prendre en compte les points suivants :

- la supériorité de la ciclosporine 0,1 % par rapport au véhicule a été démontrée seulement sur un critère de jugement permettant d'évaluer les signes de l'atteinte cornéo-conjonctivale, cependant elle n'a pas été démontrée sur les critères permettant d'évaluer les symptômes de la sécheresse oculaire (score OSDI et score global de la sécheresse oculaire),
- la séquence hiérarchique sur les critères principaux ayant été interrompue, aucune conclusion robuste n'a pu être posée sur les critères de jugement secondaires, notamment le test de coloration conjonctivale au vert de lissamine, le test de Schirmer et le temps de rupture du film lacrymal qui sont des tests complémentaires utilisés en pratique clinique pour caractériser l'atteinte de la cornéo-conjonctivale et la sécrétion lacrymale,
- on ne dispose pas de données sur la qualité de vie or celle-ci est fortement altérée en cas de sécheresse oculaire notamment dans les formes sévères.

Concernant la tolérance du traitement à l'étude, les effets indésirables sont principalement oculaires (douleurs au site d'instillation). Le profil de tolérance à long terme (étude d'extension ESSENCE OLE-2 d'une durée de 52 semaines) a été similaire à celui rapporté dans l'étude ESSENCE-2.

³¹ Véhicule est un excipient de la solution : perfluorobutylpentane.

Aucune donnée n'est disponible sur la ciclosporinémie dans ces études.

Dans le PGR, aucun risque important n'a été identifié.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de VEVIZYE (ciclosporine) sur la morbidité uniquement sur les signes objectifs de la sécheresse oculaire (pas de supériorité démontrée sur les symptômes de la sécheresse oculaire). L'impact 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

VEVIZYE (ciclosporine) est un traitement de deuxième intention de la kératoconjonctivite sèche chez les patients adultes présentant une sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'utilisation de substituts lacrymaux.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

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,
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention de la kératoconjonctivite sèche chez les patients adultes présentant une sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'utilisation de substituts lacrymaux.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'impact sur la morbidité démontré uniquement sur un critère de jugement permettant d'évaluer les signes de l'atteinte cornéo-conjonctivale (score total de coloration à la

fluorescéine), avec une faible quantité d'effet, mais pas sur les critères permettant d'évaluer les symptômes de la sécheresse oculaire (score OSDI et score global de la sécheresse oculaire),

- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
- de l'impact supplémentaire potentiel sur l'organisation des soins et le parcours de soins ou de vie du patient, du fait de la suppression du recours aux préparations hospitalières non standardisées lorsqu'une spécialité pharmaceutique est mise à disposition,

VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine), collyre en solution, est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine), collyre en solution, 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 et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical dans le traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux partiellement couvert par la ciclosporine disponible uniquement sous forme de préparations hospitalières non standardisées,
- de la démonstration de la supériorité de VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine), collyre en solution par rapport au véhicule (placebo), dans deux études cliniques comparatives, randomisées, en double-aveugle, sur le premier critère de jugement principal évaluant l'atteinte cornéo-conjonctivale par la variation moyenne du score total de coloration cornéenne à la fluorescéine, évaluée à J29 par rapport à l'inclusion,

mais considérant :

- la faible quantité d'effet observée sur ce critère avec une différence moyenne de -0,8, $IC_{95\%} = [-1,3 ; -0,4]$ ($p = 0,0002$) dans l'étude ESSENCE-1 de phase IIB/III, et de -0,41, $IC_{95\%} = [-0,77 ; -0,04]$ ($p = 0,0278$) dans l'étude ESSENCE-2 de phase III,
- l'absence de démonstration de la supériorité, dans ces deux études, de VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine) par rapport au véhicule (placebo) sur les seconds critères de jugement principaux hiérarchisés permettant d'évaluer les symptômes de la sécheresse oculaire (score OSDI dans la 1^{re} étude et score global de la sécheresse oculaire dans la 2^e étude),
- l'analyse uniquement exploratoire sur les critères de jugement secondaires correspondant à d'autres tests utilisés en pratique clinique pour caractériser l'atteinte cornéo-conjonctivale et la sécrétion lacrymale,
- 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,

la Commission considère que VEVIZYE 1 mg/mL (ciclosporine), collyre en solution, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

5.5 Population cible

La population cible de VEVIZYE correspond aux patients adultes atteints de kératoconjonctivite sèche et présentant une sécheresse oculaire modérée à sévère qui ne s'améliore pas malgré l'utilisation de substituts lacrymaux.

La prévalence de la maladie de l'œil sec est difficile à apprécier sachant que différentes définitions ont été utilisées. La prévalence de la sécheresse oculaire varie de 5 à 15 % en Europe¹⁶. Plus d'un tiers des patients aurait une forme modérée à sévère³².

Environ 1,5 millions de français seraient touchés par le syndrome sec^{32,33}, les deux principaux facteurs de risque étant l'âge et le sexe, les personnes âgées et les femmes ménopausées étant en règle générale, les plus concernées.

Ainsi, 500 000 patients français atteints de sécheresse oculaire souffriraient de sécheresse oculaire modérée à sévère.

Selon une étude réalisée aux États-Unis, 20 à 40 % des patients atteints de sécheresse oculaires sont en échec des larmes artificielles³⁴.

Bien que la population cible de VEVIZYE (ciclosporine) ne puisse être déterminée avec précision, cette population peut être estimée entre 100 000 et 200 000 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

³² HAS. Commission de la Transparence. Avis du 23 septembre 2015 relatif à IKERVIS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14365_IKERVIS_PIC_INS_Avis3_CT14365.pdf

³³ Labetoulle M. Comment soulager l'œil sec : une prise en charge aux multiples facettes. Réalités ophtalmologiques, Mars 2012, Cahier 1

³⁴ Williamson JF, Huynh K, Weaver MA, Davis RM. Perceptions of Dry Eye Disease Management in Current Clinical Practice. Eye Contact Lens. mars 2014;40(2):111-5.