

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
23 septembre 2015**

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 22 juillet 2015  
a fait l'objet d'une audition le 23 septembre 2015.*

**IKERVIS 1 mg/ml, collyre en émulsion****Boîte de 30 (6 sachets de 5 récipients unidose de 0,3 ml) (CIP : 34009 300 106 4 8)**

Laboratoire SANTEN

DCI	ciclosporine
Code ATC (2015)	S01XA18 (médicaments ophtalmologiques)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« Traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux »</b>

SMR	<p>Malgré un besoin thérapeutique important et compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du manque de données cliniques méthodologiquement recevables,</li> <li>- et des incertitudes sur la tolérance, en particulier en raison de la présence de chlorure de cetalkonium dans le collyre,</li> </ul> <p>le service médical rendu par IKERVIS 1 mg/ml est <u>faible</u> dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.</p>
ASMR	<p>IKERVIS 1 mg/ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie de prise en charge des kératites sévères de l'adulte présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>IKERVIS, en association aux substituts lacrymaux ou traitements augmentant la rémanence lacrymale, est un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire, après échec des substituts lacrymaux.</p>
Demande de données	<p>La commission de la Transparence souhaite que des données soient obtenues en pratique réelle sur l'efficacité et la tolérance d'IKERVIS chez les patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren, et qui ne s'améliore pas, malgré l'instillation de substituts lacrymaux, dans un délai maximal de 3 ans.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	19/03/2015 (procédure centralisée)  L'AMM est accompagnée d'une recommandation d'étude de suivi des effets à long terme (2 ans) d'IKERVIS sur les symptômes et les complications de la maladie chez des patients présentant une maladie de l'œil sec avec kératite sévère.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.  ATU de cohorte depuis le 16/12/2013

Classification ATC	2015 S                    Organes sensoriels S01                Médicaments ophtalmologiques S01X              Autres médicaments ophtalmologiques S01XA            Autres médicaments ophtalmologiques S01XA18        ciclosporine
--------------------	--

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste des produits remboursables aux assurés sociaux de la spécialité IKERVIS 1 mg/ml (0,1%), premier collyre en émulsion à base de ciclosporine, dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

IKERVIS est une émulsion cationique huile-dans-eau formée de nano-gouttelettes chargées positivement avec un cœur huileux, dans lequel la ciclosporine (composant actif lipophile) est dissoute. La ciclosporine est un polypeptide cyclique immunomodulateur possédant des propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires. Chez les patients ayant une sécheresse oculaire, la ciclosporine après administration oculaire est passivement absorbée par les infiltrats lymphocytaires T dans la cornée, et inactive la phosphatase calcineurine avec blocage de la libération des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2.

Le chlorure de cetalkonium, ammonium quaternaire de la même famille que le chlorure de benzalkonium, est utilisé comme surfactant pour stabiliser l'émulsion.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

## 04 POSOLOGIE

---

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

Posologie :

### Adultes :

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

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

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

### Personnes âgées :

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

### Insuffisance rénale ou hépatique :

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

### Population pédiatrique :

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

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

La sécheresse oculaire (pouvant faire partie d'un syndrome sec) est définie par le Dry Eye WorkShop<sup>1</sup> comme une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire entraînant des symptômes d'inconfort, une perturbation visuelle et une instabilité du film lacrymal avec des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle est accompagnée d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire. Les étiologies sont multiples, et on distingue classiquement les syndromes secs par diminution du flux lacrymal (comme le syndrome de Sjögren) des syndromes secs par hyperévaporation des larmes<sup>2,3</sup>.

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

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

Une fois amorcée, la sécheresse oculaire peut évoluer malgré le traitement substitutif et s'auto-entretenir selon le concept du cercle vicieux<sup>4</sup> de l'inflammation avec progressivement une atteinte de l'ensemble des tissus la surface oculaire, dont la cornée. Dans les formes sévères, la sécheresse oculaire peut être responsable d'une atteinte majeure de la cornée (ou kératite) qui

---

<sup>1</sup> DEWS. Diagnostic methodology of the International Dry Eye WorkShop. Ocul Surf 2007; 5(2): 108-152

<sup>2</sup> Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. CLAO J 1995; 21: 221-32

<sup>3</sup> Habay T., Pisella P-J. Œil sec. EMC-Ophtalmologie, volume 12, n°1, janvier 2015

<sup>4</sup> Baudouin C. The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach. J Fr Ophtalmol 2007;3:239-46

entraîne un cortège de symptômes divers allant de la sensation de corps étranger à la surface oculaire et de sensation de brûlure jusqu'à la douleur permanente avec baisse de l'acuité visuelle<sup>5</sup>.

La gravité de la sécheresse oculaire est liée à l'importance de la kératite, de la composante inflammatoire et des symptômes oculaires. La sécheresse oculaire avec kératite sévère est une maladie pouvant limiter les activités de la vie quotidienne, comme la lecture, l'utilisation d'un ordinateur et la conduite automobile<sup>6,7</sup> et pouvant mettre en jeu le pronostic visuel.

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

Après échec des substituts lacrymaux<sup>1</sup>, plusieurs options thérapeutiques sont utilisées en fonction du niveau de sévérité de la sécheresse oculaire, de son étiologie et des caractéristiques des patients :

- les corticoïdes oculaires en alternative ou en addition aux substituts lacrymaux (ces traitements n'ont pas d'AMM spécifique dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux) ;
- les collyres au sérum autologue à 20% : ce sont des préparations hospitalières utilisées pour des formes graves de sécheresse oculaire, en particulier pour les kératites neurotrophiques<sup>8</sup> ou en cas d'ulcères cornéens persistants ou de troubles de la cicatrisation cornéenne ;
- les lunettes à chambre humide qui permettent d'améliorer les symptômes et le film lacrymal des patients<sup>9</sup> : elles sont indiquées essentiellement en cas de blépharites et de dysfonctionnements des glandes de Meibomius, pour faciliter les mesures d'hygiène des paupières ;
- les bouchons lacrymaux ou méatiques qui permettent de retenir les larmes que secrètent les glandes lacrymales : ils sont utilisés dans les kératites sèches sévères (ex : kératite filamenteuse) lorsque l'état inflammatoire de l'œil est maîtrisé mais leur efficacité est inconstante ;
- les verres scléraux qui permettent de diminuer les symptômes, et également d'améliorer l'acuité visuelle<sup>10</sup> : le verre repose sur la conjonctive péri limbique sans contact cornéen, l'espace entre la cornée et le verre est occupé par une lame liquidienne obtenue par remplissage du verre scléral lors de la pose (sérum physiologique) ; leur emploi est cependant limité en raison de leur manipulation qui peut parfois être un facteur d'échec ;
- la chirurgie avec greffe de membrane amniotique qui peut être utilisée pour aider à la guérison d'ulcères cornéens avec menace de perforation.

Après échec des substituts lacrymaux, il existe un besoin thérapeutique important pour la prise en charge de la sécheresse oculaire associée à une kératite sévère.

---

<sup>5</sup> Baudoin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. J Fr. Ophtalmol 2007; 30 :239-46

<sup>6</sup> Clegg JP, Guest JF, Lehman A et coll. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. Ophthalmic Epidemiol 2006; 13 : 263-74

<sup>7</sup> Tong L, Petznick A, Lee SY et coll. Assessment and management of dry eye patient for non-ophthalmic healthcare practitioners. Proc Singapore Healthcare 2012; 21(1): 15-22

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

<sup>9</sup> Doan S. Prise en charge thérapeutique de l'œil sec. Réalités ophtalmologiques 2013 ; 201 : 45-7

<sup>10</sup> Delcampe A. Verres scléraux perméables à l'oxygène et pathologies de la surface oculaire. Réflexions Ophtalmologiques 2010;15:14-7.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

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

La ciclosporine en collyre est disponible en France *via* une ATU nominative (RESTASIS) à une concentration de 0,05% pour une posologie de deux gouttes par jour.

RESTASIS ne contient pas d'ammonium quaternaire dans sa formulation, contrairement à IKERVIS où le chlorure de cetalkonium est utilisé comme surfactant pour stabiliser l'émulsion. La commercialisation de RESTASIS n'est pas prévue en France à ce jour. RESTASIS est réservé aux patients ayant une kératoconjonctivite sèche grave d'origine immuno-allergique entrant dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren, de GVH (réaction du greffon contre l'hôte) chronique ou de rosacée oculaire.

Les collyres à base de ciclosporine sont également préparés en pharmacies hospitalières.

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

### 06.2 Autres technologies de santé

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

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

#### ► Conclusion

**En conclusion, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication d'IKERVIS.**

**A noter l'existence de technologies de santé qui peuvent être utilisées dans des cas particuliers de sécheresse oculaire avec kératite sévère après échec des substituts lacrymaux.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données relatives à la prise en charge d'IKERVIS à l'étranger sont mentionnées ci-dessous :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation en cours par le NICE.  A noter que le 24 juin 2015, le comité d'évaluation a noté qu'aucune donnée sur le coût et l'efficacité clinique de la ciclosporine par rapport à la pratique clinique établie n'avait été fournie et a souhaité les obtenir.	Indication de l'AMM

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande d'inscription sur les listes collectivité et sécurité sociale de la spécialité IKERVIS, le laboratoire a fourni un dossier comportant les études suivantes :

- deux études de phase II de recherche de dose qui ne seront pas détaillées dans cet avis :
  - étude N09F0502 multicentrique, randomisée, comparative versus placebo (véhicule de l'émulsion) dont l'objectif était d'évaluer la tolérance de 3 dosages de ciclosporine (0,025%, 0,05% et 0,1%) pendant 3 mois chez 53 patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren avec une sécheresse oculaire modérée à sévère : cette étude a permis de retenir le dosage à 0,1% (1 mg/ml) ;
  - étude NVG08B112 multicentrique, randomisée, comparative versus placebo (véhicule de l'émulsion) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de 2 dosages de ciclosporine (0,05% et 0,1%), après 3 mois de traitement chez 132 patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren avec une sécheresse oculaire modérée à sévère : cette étude n'a pas permis de montrer de différence en termes d'efficacité versus le véhicule ;
- deux études de phase III, multicentriques, randomisées, comparatives visant à démontrer la supériorité de la ciclosporine 0,1% par rapport au placebo (véhicule de l'émulsion) :
  - étude dite support de phase III (SICCANOVE - NVG06C103) menée chez 496 patients ayant une sécheresse oculaire avec kératite modérée à sévère (l'AMM n'a pas retenu les kératites modérées) ;
  - étude pivot de phase III (SANSIKA – NVG10E117) menée chez 246 patients ayant une sécheresse oculaire avec kératite sévère et traités pendant 6 mois. Au terme des 6 mois, une phase d'extension de 6 mois en ouvert, pendant laquelle tous les patients ont reçu une goutte d'IKERVIS a été prévue.

A noter que la formulation du véhicule a différé dans ces 2 études : le chlorure de cétalkonium (retenu dans la formulation définitive) a été utilisé dans l'étude SANSIKA tandis que le chlorure de benzalkonium a été utilisé dans l'étude SICCANOVE.

- une méta-analyse sur données individuelles des études SANSIKA et SICCANOVE non publiée à ce jour. Compte tenu des caractéristiques variables des patients selon les études (inclusion ou non des patients avec kératites modérées), du changement dans la composition du véhicule (chlorure de cétalkonium dans SANSIKA et chlorure de benzalkonium dans SICCANOVE), cette méta-analyse ne sera pas retenue dans cet avis.

## 8.1.1 Etude SICCANOVE

	Etude SICCANOVE
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la ciclosporine 1 mg/ml (0,1%) en émulsion par rapport au placebo (véhicule de l'émulsion) chez des patients avec sécheresse oculaire et présentant une kératite <u>modérée à sévère</u> après 6 mois de traitement.
Méthode	Etude randomisée, multicentrique <sup>11</sup> , en double aveugle comparative versus véhicule de l'émulsion durant 6 mois.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femme ou homme âgé d'au moins 18 ans lors de l'inclusion</li> <li>- Sécheresse oculaire modérée à sévère et persistante au screening et lors de la visite d'inclusion malgré l'utilisation d'un traitement conventionnel, et définie de la manière suivante : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ au moins un symptôme modéré à sévère de sécheresse oculaire avec un score <math>\geq 2</math> (sévérité évaluée sur une échelle allant de 0 à 4) : brûlure/picotement, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, douleurs, vision trouble ou sensation collante et photophobie,</li> <li>▪ <u>et</u> un temps de rupture du film lacrymal (TRFL)<sup>12</sup> <math>\leq 8</math> secondes,</li> <li>▪ <u>et</u> un test d'imprégnation cornéenne à la fluorescéine (CFS<sup>13</sup>) <math>\geq 2</math> et <math>\leq 4</math> sur l'échelle modifiée d'Oxford,</li> <li>▪ <u>et</u> un test de Schirmer<sup>14</sup> sans anesthésie <math>\geq 2</math> mm/5 min et <math>&lt; 10</math> mm/5 min,</li> <li>▪ <u>et</u> une coloration au vert de Lissamine <math>&gt; 4</math> (sur l'échelle de Van Bijsterveld).</li> </ul> </li> </ul> <p>Le même œil (œil éligible) devait remplir tous les critères ci-dessus.</p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents de traitements : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ utilisation de bouchons lacrymaux temporaires</li> <li>▪ utilisation topique de ciclosporine (ex : RESTASIS<sup>15</sup>), de tacrolimus ou de sirolimus dans les 90 jours précédents la visite de screening ou pendant la durée l'étude</li> </ul> </li> <li>- Recours aux larmes artificielles autres que celles délivrées par le sponsor, selon les termes du protocole</li> <li>- Patients ayant une blépharite</li> </ul>
Déroulement de l'étude /groupe de traitement	<p>Randomisation 1:1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Groupe 1</u> : émulsion de ciclosporine 0,1% une goutte une fois par jour administrée dans chaque œil au moment du coucher.</li> <li>- <u>Groupe 2</u> : véhicule de l'émulsion : une goutte une fois par jour dans chaque œil au moment du coucher.</li> </ul> <p>Le véhicule était une émulsion contenant du chlorure de benzalkonium, (qui n'est pas le conservateur retenu dans la formulation IKERVIS).</p> <p><b>A noter que durant l'étude, les patients étaient autorisés à utiliser des larmes artificielles (sans-conservateur) fournies par le sponsor sans dépasser une goutte, six fois par jour, dans chaque œil.</b></p>
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>variation du score CFS<sup>13</sup> sur l'échelle modifiée d'Oxford à 6 mois par rapport à l'inclusion</b></li> <li>- <b>variation du score global de l'inconfort/gêne oculaire évaluée avec une l'échelle visuelle analogique (EVA de 0 à 100) à 6 mois par rapport à l'inclusion</b></li> </ul> <p>L'efficacité était déterminée uniquement sur l'œil le plus sévèrement atteint par la maladie.</p>

<sup>11</sup> 61 centres européens ont participé à l'étude dont 13 en France ayant inclus 89 patients.

<sup>12</sup> Le temps de rupture du film lacrymal est une mesure permettant de juger de la stabilité du film lacrymal, c'est à dire sa capacité à adhérer sur la surface oculaire et à y former une couche homogène et cohérente.

<sup>13</sup> La coloration à la fluorescéine (CFS) permet de mesurer l'intensité de la fixation du colorant et ainsi rechercher des signes objectifs d'atteinte cornéo-conjonctivale via le score d'Oxford (0 absence à 5 très sévère).

<sup>14</sup> Test permettant d'évaluer la sécrétion lacrymale grâce à l'utilisation d'une bandelette de papier filtre.

<sup>15</sup> Collyre à la ciclosporine 0,05%.

Calcul du nombre de sujets nécessaires	482 patients devaient être randomisés afin d'obtenir environ 410 patients évaluable à la fin de l'étude (en tenant compte d'un taux de 15% d'abandon /arrêt). Aucune information n'est disponible quant à l'hypothèse de supériorité.
Analyse statistique	L'analyse principale a porté sur la population « Full Analysis Set » définie par tous les patients tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose d'un des traitements de l'étude. Aucune méthode de gestion de l'inflation du risque alpha n'a été prévue au protocole pour les co-critères de jugement principaux.  Utilisation d'un modèle ANCOVA qui comprenait le traitement (ciclosporine ou véhicule), le statut Sjögren (Sjögren ou non-Sjögren) et les scores à l'inclusion pour le co-critère principal.

## **Résultats**

### **Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Au total, 496 patients ont été inclus et 489 (population d'analyse de l'efficacité) ont été traités :

- 241 dans le groupe ciclosporine 0,1%
- 248 dans le groupe véhicule.

A noter que 142 patients ont eu une déviation majeure au protocole au cours de la période d'étude, notamment des retraits de consentement (43%, 62/142).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes excepté le pourcentage de patients ayant un syndrome de Sjögren plus important dans le groupe ciclosporine (63,1% dans le groupe ciclosporine versus 33,5% dans le groupe véhicule).

L'âge médian était de 57 ans dans le groupe ciclosporine 0,1% (min-max : 20-90) et de 60 ans dans le groupe véhicule (min-max : 21-87) avec une proportion importante (entre 83,9% et 85,1%) de femmes.

**Tableau 1** : Etude SICCANOVE- caractéristiques des patients à l'inclusion.

	<b>Ciclosporine 0,1% n = 241</b>	<b>Véhicule n = 248</b>
<b>Age (années)</b>		
Moyenne (ET)	57,6 (12,9)	58,8 (12,7)
Médiane	57,0	60,0
(Min ; Max)	(20 ; 90)	(21 ; 87)
<b>Genre</b>		
Femme, n (%)	205 (85,1)	208 (83,9)
Homme, n (%)	36 (14,9)	40 (16,1)
<b>Syndrome de Sjögren, n (%)</b>	152 (63,1)	88 (33,5)
<b>Ancienneté de la maladie (années)</b>		
Moyenne (ET)	7,2 (6,8)	8,0 (8,4)
Médiane	5,1	5,2
(Min ; Max)	(0,1; 38,3)	(0,0 ; 64,1)
<b>Score CFS sur échelle d'Oxford</b>		
Moyenne (ET)	2,83± 0,71	2.80 ± 0,72
<b>Inconfort oculaire mesurée sur l'EVA</b>		
Moyenne (ET)	47,12 ± 19,19	43,84 ± 19,82

### Co-critères principaux de jugement

Après 6 mois de traitement, les résultats sur les co-critères principaux de jugement, par rapport à l'inclusion, ont montré :

- une différence significative en faveur de la ciclosporine 0,1% en termes de variation moyenne du score de coloration des lésions cornéennes à la fluorescéine (CFS) mesurée sur l'échelle d'Oxford (- 1,05 dans le groupe ciclosporine 0,1% versus - 0,82 dans le groupe véhicule, p=0,009) ;
- aucune différence significative entre les groupes en termes de variation moyenne du score global de l'inconfort oculaire évalué par EVA (- 12,82 dans le groupe ciclosporine 0,1% versus - 11,21 dans le groupe véhicule, NS).

### Résultats de l'analyse post-hoc chez les patients les plus sévèrement atteints (patients avec un CFS grade 4 et un score OSDI $\geq$ 23)

Après 6 mois de traitement, le pourcentage de patients CFS-OSDI répondeurs (c'est-à-dire les patients ayant une amélioration d'au moins 2 grades de la CFS et une amélioration de 30% de l'OSDI) était plus important chez les patients du groupe ciclosporine 0,1% : 30,8% versus 5,6% dans le groupe véhicule. Ces analyses post-hoc ont permis de sélectionner la population de patients à inclure dans l'étude pivot SANSIKA à savoir les patients les plus sévèrement atteints.

### **8.1.2 Etude SANSIKA (NVG10E117)**

	Etude SANSIKA
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la ciclosporine 1 mg/ml (0,1%) en émulsion par rapport à son véhicule chez des patients avec sécheresse oculaire et présentant une kératite <u>sévère</u> après 6 mois de traitement.
Méthode	Etude randomisée, multicentrique <sup>16</sup> , en double aveugle, comparative versus véhicule de l'émulsion durant 6 mois, suivie d'une phase d'extension de 6 mois en ouvert.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>- Femme ou homme âgé d'au moins 18 ans lors de l'inclusion</li><li>- Patient ayant une sécheresse oculaire avec kératite sévère et persistante au screening et lors de la visite d'inclusion définie de la manière suivante :<ul style="list-style-type: none"><li>▪ test d'imprégnation cornéenne à la fluorescéine (Corneal Fluorescein Staining, <sup>CFS</sup><sup>13</sup>) de 4 sur l'échelle modifiée d'Oxford</li><li>▪ <u>et</u> test de Schirmer sans anesthésie <math>\geq</math> 2 mm/5 min et <math>&lt;</math> 10 mm/5 min</li><li>▪ <u>et</u> Ocular Surface Disease Index (OSDI)<sup>17</sup> <math>\geq</math> 23</li></ul></li></ul> L'œil éligible devait remplir tous les critères ci-dessus.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>- CFS à 5 ou <math>&lt;</math> 4 sur l'échelle modifiée d'Oxford</li><li>- Antécédents de traitements :<ul style="list-style-type: none"><li>▪ utilisation de bouchons lacrymaux temporaires</li><li>▪ utilisation topique de ciclosporine (ex : RESTASIS<sup>15</sup>), de tacrolimus ou de sirolimus dans les 90 jours précédents la visite de screening ; ou pendant la durée l'étude,</li></ul></li><li>- Recours aux larmes artificielles autres que celles délivrées par le sponsor, selon les termes du protocole</li><li>- Antécédents de pathologies oculaires inflammatoires non associées à un syndrome sec et non infectieuses (uvéite...)</li><li>- Antécédents de chirurgie réfractive</li><li>- Patients ayant une blépharite ou un dysfonctionnement des glandes de Meibomius sévère</li><li>- Utilisation de lentille de contact durant l'étude.</li></ul>

<sup>16</sup> 50 centres ont participé à l'étude dont 22 en France.

<sup>17</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).

Dérroulement de l'étude/groupe de traitement	<p>L'étude s'est déroulée en 2 phases :</p> <p><b>Période 1</b> (6 mois) durant laquelle les patients ont reçu selon une randomisation 2 : 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Groupe 1</b> : ciclosporine 0,1% une goutte une fois par jour administrée dans chaque œil au moment du coucher.</li> <li>- <b>Groupe 2</b> : Véhicule de l'émulsion : une goutte une fois par jour dans chaque œil au moment du coucher.</li> </ul> <p>Le véhicule était composé de triglycérides à chaîne moyenne, chlorure de cetalkonium, glycérol, tylopaxol, poloxamère 188, hydroxyde de sodium et eau.</p> <p><b>Période 2</b> : suivi en ouvert de 6 mois supplémentaires (jusqu'à 12 mois au total) durant lesquels tous les patients (groupes 1 et 2) ont reçu l'émulsion de ciclosporine 0,1% une fois par jour dans chaque œil au moment du coucher.</p> <p><b>A noter que durant l'étude (périodes 1 et 2), les patients ont été autorisés à utiliser des larmes artificielles (sans-conservateur) fournies par le sponsor, ad libitum.</b></p>
Critère de jugement principal (critère composite)	<p><b>Pourcentage de répondeurs identifiés sur la base du critère composite associant la CFS<sup>13</sup> (signe d'atteinte de la cornée) et l'OSDI<sup>17</sup> (symptôme de sécheresse).</b></p> <p>Un répondeur CFS-OSDI était défini comme un patient remplissant simultanément les conditions suivantes au 6<sup>ème</sup> mois de l'étude par rapport à l'inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- amélioration d'au moins 2 grades de la CFS sur l'échelle d'Oxford,</li> <li>- et amélioration d'au moins 30% de l'OSDI.</li> </ul> <p>L'efficacité a été déterminée uniquement sur « l'œil de l'analyse » défini comme l'œil le plus sévèrement atteint par la maladie.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires <u>exploratoires</u>	<p><b>Variation à M6 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation du score CFS mesuré sur l'échelle modifiée d'Oxford</li> <li>- Recours aux larmes artificielles (le nombre estimé de gouttes utilisées était calculé sur la base de la différence de poids entre flacon vide et plein)</li> <li>- Expression de l'HLA-DR (Human Leukocyte Antigen-DR) à la surface des cellules de la conjonctive (impression cytologique), qui est marqueur inflammatoire</li> <li>- Qualité de vie grâce au questionnaire NEI-VFQ-25 (National Eye Institute-Visual Function Questionnaire) et EQ-5D<sup>18</sup> (EuroQol 5D questionnaire)</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Sur la base des résultats de l'étude de phase III SICCANOVE (réalisée chez des patients ayant une sécheresse oculaire <u>modérée à sévère</u>), un échantillon d'environ 225 patients devaient être inclus pour détecter une différence entre l'émulsion de ciclosporine 0,1% et son véhicule de 10% et 28% sur le critère composite avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5%.</p> <p>En supposant que 10% des patients initialement randomisés seraient non évaluable d'un point de vue des paramètres d'efficacité, un total de 252 patients devait être inclus.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>L'analyse principale a porté sur la population en intention de traiter « Full Analysis Set » définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins un traitement durant l'étude.</p> <p><b>Période 1</b></p> <p>Utilisation d'une régression logistique pour le critère d'évaluation principal (pourcentage de répondeurs CFS-OSDI) sur la population « Full Analysis Set » définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins un traitement durant l'étude.</p>

<sup>18</sup> National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire : score basé sur 25 items, coté de 0 (vision la pire) à 100 (vision parfait).

	<p>Aucune méthode de gestion de l'inflation du risque alpha n'a été prévue au protocole pour les deux co-critères de jugement principaux.</p> <p>L'imputation des données manquantes a été réalisée par la méthode LOCF (« last observation carried forward ») qui consiste à remplacer la valeur manquante par la dernière valeur disponible.</p> <p><b>Période 2 (étude d'extension) :</b>  Les analyses d'efficacité ont été uniquement descriptives et conduites dans la population « FAS-OPEN » c'est-à-dire tous les patients randomisés pour lesquels ils existaient suffisamment de preuves d'une utilisation des traitements de l'étude et pour lesquels les données de suivi étaient disponibles après la visite du 6ème mois</p>
--	---

## Résultats

### Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 261 patients ont été randomisés et 244 (population d'analyse de l'efficacité) ont été traités :

- 154 dans le groupe ciclosporine 0,1%
- et 90 dans le groupe véhicule.

Sur ces 244 patients, 208 (85,2%) ont terminé la période 1 de l'étude et les arrêts prématurés ont concerné 16,2% des patients du groupe ciclosporine 0,1% et 12,2 % des patients du groupe véhicule. La cause principale des arrêts de traitement a été la survenue d'événements indésirables pour 20 patients (13%) dans le groupe ciclosporine 0,1% et 9 patients (10%) dans le groupe véhicule.

A noter que 42 patients, 27 (17,5%) dans le groupe ciclosporine 0,1% et 15 (16,5%) dans le groupe véhicule ont eu une déviation majeure au protocole au cours de la période 1 de l'étude.

L'âge médian était de 62,52 ans (min-max : 22,9-87,6) avec une proportion importante (85,3%, n=209) de femmes. Plus d'un tiers des patients (37,6%, n=36) avaient un syndrome de Sjögren.

**Tableau 2 :** Etude SANSIKA- caractéristiques des patients à l'inclusion (partie 1 de l'étude).

	<b>Ciclosporine 0,1% n = 154</b>	<b>Véhicule n = 91</b>	<b>Total (N=245)</b>
<b>Age (années)</b>			
Moyenne (ET)	60,80 (13,47)	62,14 (11,76)	61,30 (12,85)
Médiane	61,74	63,46	62,52
(Min ; Max)	(22,9 ; 87,6)	(32,7 ; 86,3)	(22,9 ; 87,6)
<b>Genre</b>			
Femme, n (%)	126 (81,8)	83 (91,2)	209 (85,3)
Homme, n (%)	28 (18,2)	8 (8,8)	36 (14,7)
<b>Syndrome de Sjögren, n (%)</b>	58 (37,7)	34 (37,4)	92 (37,6)
<b>Ancienneté de la maladie (années)</b>			
Moyenne (ET)	8,80 (7,09)	9,71 (6,71)	9,14 (6,95)
Médiane	6,24	8,67	6,80
(Min ; Max)	(0,2 ; 31,5)	(0,2 ; 30,7)	(0,2 ; 31,5)

\* L'intégralité des données d'inclusion n'était pas disponible pour 1 patient du groupe ciclosporine 0,1% d'où une variation de la population (entre 153 et 154 patients) selon l'item considéré.

### Critère de jugement principal

Après 6 mois de traitement, le pourcentage de réponders CFS-OSDI dans le groupe ciclosporine 0,1% a été de 28,6% (n=44) par rapport à 23,1% (n=21) dans le groupe véhicule. La différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative.

### Critères de jugement secondaires

Après 6 mois de traitement, si l'on compare le groupe ciclosporine 0,1% au groupe véhicule par rapport à l'inclusion, on observe:

- une diminution moyenne de la CFS de - 1,76 versus - 1,42 (p=0,037) ;
- une amélioration de l'expression de l'HLA-DR à la surface des cellules de la conjonctive (p=0,021) ;
- aucune différence en termes de réduction des scores OSDI et EVA (respectivement -13,6 versus -14,1 et -12,97 versus -10,7) ;
- aucune différence en termes de recours aux larmes artérielles (4 gouttes/jour/œil versus 4,43 gouttes/jour/œil) ;
- aucune différence en termes de qualité de vie, évaluée par le questionnaire NEI-VFQ-25 et l'EQ-5D.

Ces données doivent être considérées à titre exploratoire en raison de la non significativité sur le critère de jugement principal et de la multiplicité des tests secondaires qui limitent la recevabilité méthodologique de ces résultats.

### Résultats de l'analyse *post-hoc*

Après 6 mois de traitement, le pourcentage de patients du groupe ciclosporine 0,1% ayant obtenu une amélioration de trois grades sur le score CFS (de 4 à 1) a été de 28,8%, par rapport à 9,6% des sujets traités par le véhicule ; il s'agissait cependant d'une analyse post-hoc, ce qui limite la robustesse de ce résultat.

### **Résultats période 2 (étude d'extension en ouvert jusqu'à 12 mois, soit 6 mois supplémentaires)**

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

## **08.2 Tolérance/Effets indésirables**

### **8.2.1 Données issues des études cliniques**

L'analyse des données de tolérance a été réalisée à partir des données regroupées des 4 études cliniques (2 phases II de recherche de dose et les études de phases III SANSIKA et SICCANOVE), en accord avec l'EMA. L'exposition moyenne à IKERVIS dans l'ensemble des 4 études (jusqu'à 12 mois) a été de 191,5 ± 106,3 jours.

#### **8.2.1.1 Etudes de phase III (SANSIKA et SICCANOVE)**

Les 396 patients issus des études de phase III SANSIKA et SICCANOVE et traités par ciclosporine 0,1%, étaient essentiellement composés de femmes (>80%) d'âge moyen 60 ans et ayant une sécheresse oculaire depuis plus de 8 ans.

A noter que la formulation du véhicule différait dans ces 2 études : le chlorure de cétalkonium (retenu dans la formulation définitive) a été utilisé dans SANSIKA tandis que le chlorure de benzalkonium a été utilisé dans SICCANOVE.

Un total de 37 patients (9,3%) a arrêté le traitement par ciclosporine 0,1 % suite à la survenue d'un événement indésirable lié au traitement versus 23 patients (6,8%) dans le groupe véhicule, il s'agissait principalement de douleur oculaire au site d'instillation, irritation oculaire et hyperémie conjonctivale.

### Événements oculaires

Au cours du traitement, la proportion de patients ayant présenté un événement indésirable oculaire lié au médicament a été plus importante dans le groupe ciclosporine 0,1% (35,1%) que dans le groupe véhicule (7,6%)

; les événements étaient plus sévères dans le groupe ciclosporine 0,1% (21,7% versus 10%).

Les plus fréquemment observés ont été :

- irritation oculaire (10,1% versus 2,6%)
- douleur oculaire (4,0% versus 2,6%)
- irritation au site d'instillation (5,1% versus 1,2%)
- douleur au site d'instillation (12,1% versus 2,6%).

Deux patients (n=2) ont présenté un événement indésirable oculaire grave : il s'agissait d'un cas d'érosion épithéliale sévère de la cornée liée au traitement par ciclosporine 0,1% (résolu sans séquelle) et d'un cas de diminution de l'acuité visuelle liée au véhicule (0,3%).

### Concentration plasmatique en ciclosporine

Dans l'étude SANSIKA, et après 6 mois de traitement : 84 patients (54,5%) dans le groupe ciclosporine ont eu une concentration plasmatique en ciclosporine indétectable (<0,05 ng/ml). Un total de 4 patients (2,6%) du groupe ciclosporine 0,1% a eu des concentrations plasmatiques quantifiables n'excédant pas 0,206 ng/ml et considérées comme négligeables.

Après 12 mois de traitement, 56 patients avaient des valeurs sous la limite inférieure de détection et 19 patients en dessous de la limite inférieure de quantification. Des valeurs mesurables (de 0,105 à 1,27 ng/ml) mais considérées comme négligeables, ont été retrouvées chez 7 patients.

### **8.2.1.2 Toutes études (2 phases II, étude de phase III SANSIKA et étude de phase III SICCANOVE)**

Les 520 patients issus des 4 études cliniques se composent des 396 patients issus des 2 études phase III SICCANOVE et SANSIKA, de 79 patients traités en ouvert en phase d'extension de l'étude SANSIKA et de 45 patients traités par ciclosporine 0,1% et issus de l'étude de phase IIb (ORA-NVG08B112). Dans cette population, les événements indésirables les plus fréquents ont été une douleur oculaire et une irritation oculaire, liées le plus souvent à l'instillation.

**Tableau 3** : Principaux événements indésirables les plus fréquents (>1 %), toutes études.

Catégories	Ciclosporine 0,1% N=520
Troubles cardiaques (n, %)	5 (1,0)
Troubles oculaires (n, %) dont :	142 (27,3)
Blépharite	7 (1,3)
Hyperhémie conjonctivale	13 (2,5)
Érythème de la paupière	10 (1,9)
Irritation oculaire	49 (9,4)
Douleur oculaire	20 (3,8)
Œdème de la paupière	7 (1,3)
Trouble lacrymal	13 (2,5)
Augmentation de la sécrétion lacrymale	12 (2,3)
Meibomite	14 (2,7)
Hyperhémie oculaire	12 (2,3)
Photophobie	6 (1,2)
Vision floue	7 (1,3)
Diminution de l'acuité visuelle	10 (1,9)

Catégories	Ciclosporine 0,1% N=520
<b>Troubles généraux et anomalies liées site d'administration (n, %) dont :</b>	<b>133 (25,6)</b>
Erythème au site d'instillation	10 (1,9)
Irritation au site d'instillation	47 (9)
Larmolement au site d'instillation	15 (2,9)
Douleur au site d'instillation	85 (16,3)
<b>Infections (n, %) dont :</b>	<b>64 (12,3)</b>
Sinusite	6 (1,2)
Pharyngite	15 (2,9)
Infections urinaires	7 (1,3)
<b>Troubles vasculaires (n, %) dont :</b>	<b>13 (2,5)</b>
Hypertension artérielle	9 (1,7)

### 8.2.2 Données issues du RCP

Le RCP fournit un résumé du profil de tolérance suivant :

« Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ( $\geq 2\%$ ) étaient l'irritation ou la douleur oculaire, le plus souvent transitoires et survenant lors de l'instillation.

« Les effets indésirables très fréquents ( $\geq 1/10$ ) sont : Douleur au site d'instillation »

Les effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) sont notamment «: meibomite, trouble lacrymal, érythème de la paupière, augmentation de la sécrétion lacrymale, hyperémie oculaire, vision trouble, irritation au site d'instillation, érythème au site d'instillation, prurit au site d'instillation et larmolement ».

## 08.3 Données d'utilisation

IKERVIS a été disponible en France dans le cadre d'une ATU de cohorte accordée le 29 octobre 2013 par l'ANSM. Cette ATU a été octroyée en remplacement de celle accordée jusqu'alors à RESTASIS (ATU nominative).

Entre le 29 octobre 2013 et le 30 octobre 2014, 890 patients ont reçu IKERVIS dans le cadre de l'ATU et ont été analysés dont :

- 349 patients (39,2%) qui n'avaient jamais reçu de ciclosporine,
- 493 patients (55,4%) qui avaient déjà reçu de la ciclosporine (RESTASIS collyre) dans le cadre d'une ATU nominative,
- 48 patients (5,4%) qui bénéficiaient déjà d'une préparation hospitalière de ciclosporine.

L'âge moyen de ces patients à l'instauration du traitement était de  $60,6 \pm 16,2$  ans et les femmes représentaient 80,5% (712/884) de l'effectif, ce qui est globalement comparables aux données des études cliniques.

Les patients présentaient une sécheresse oculaire diagnostiquée depuis 5 ans en moyenne ( $5,2 \pm 5,8$  ans ; médiane : 3,6 ans). Plus de la moitié de ces patients avaient un syndrome de Sjögren (455/890 ; 51,1%).

#### Arrêts prématurés

Un total de 52 arrêts a été enregistré (16,3%) dont 43 au cours de la 2<sup>ème</sup> période. Parmi ces 43 arrêts définitifs, 40 (93%) ont été dus à un événement indésirable grave (n=5) ou non grave, 10 (23,3%) au souhait du patient d'interrompre le traitement, 5 (11,6%) à un échec thérapeutique, 2 (4,7%) à une perte de vue, et 5 (11,6%) pour d'autres raisons ou des raisons inconnues.

#### Données d'efficacité

Parmi les 890 patients ayant reçu IKERVIS entre le 29 octobre 2013 et le 30 octobre 2014 et pour lesquels les données sont disponibles, l'efficacité du traitement a pu être évaluée pour 104 patients (11,7%) lors de la visite de suivi à 6 mois.

Au 6<sup>ème</sup> mois, les symptômes avaient disparu pour 4,8% (n=5), s'étaient améliorés pour 56,7% (n=59), ou stabilisés pour 38,5% des patients évalués (n=40).

La kératite avait disparu chez 14 patients (14,7%), ou s'était améliorée (47,4% ; n=45), ou stabilisée dans 1 cas sur 3 (37,9% ; n=36).

#### Données de tolérance

Depuis la mise en place de l'ATU, 86 patients ont présenté au moins un événement indésirable dont certains pouvant inclure plusieurs événements indésirables dans différentes classes de système organe.

Parmi les événements indésirables rapportés, 5 effets ont été considérés comme graves :

- ulcération de la cornée et aggravation des signes,
- irritation oculaire et douleur oculaire,
- hyperémie, irritation oculaire et douleur oculaire,
- éruption cutanée au niveau de la nuque et du cuir chevelu,
- douleur au site d'instillation et aggravation de la maladie.

La majorité des événements indésirables a été considérée comme non grave. Il s'agissait principalement d'événements indésirables oculaires : sensation de brûlure oculaire, douleur oculaire, aggravation du syndrome d'œil sec, hyperémie, hyperémie conjonctivale, irritation oculaire, larmoiement, baisse de l'acuité visuelle, augmentation de la pression intraoculaire, et photophobie. A noter que des céphalées et une irritation laryngée ont également été rapportées.

## 08.4 Résumé & discussion

### Efficacité

L'efficacité de la ciclosporine 0,1% en émulsion dans le traitement de la kératite sévère avec sécheresse oculaire a été évaluée dans 2 études de phase III multicentriques, randomisées, comparatives dont l'objectif était de démontrer la supériorité de la ciclosporine 0,1% en émulsion par rapport au véhicule de l'émulsion (c'est-à-dire les excipients) après 6 mois de traitement.

L'étude de phase III SICCANOVE a été réalisée chez 496 patients ayant une sécheresse oculaire avec kératite modérée à sévère (CFS  $\geq 2$ , ou  $\leq 4$ ) et traités pendant 6 mois (seule la population avec kératite sévère a été retenue dans l'AMM).

Au cours de l'étude, tous les patients étaient autorisés à utiliser des larmes artificielles sans dépasser une goutte six fois par jour, dans chaque œil.

Après 6 mois de traitement, les résultats sur les co-critères de jugement principaux par rapport à l'inclusion ont montré une différence significative en faveur de la ciclosporine 0,1% en termes de variation moyenne du score de coloration des lésions cornéennes à la fluorescéine (CFS) mesurée sur l'échelle d'Oxford (- 1,05 dans le groupe ciclosporine 0,1 % versus - 0,82 dans le groupe véhicule, p=0,009) mais aucune différence significative n'a été observée en termes de variation moyenne du score global de l'inconfort oculaire évalué par EVA (- 12,82 dans le groupe ciclosporine 0,1% versus - 11,21 dans le groupe véhicule, NS). Par conséquent, il n'a pu être conclu à la supériorité de la ciclosporine 0,1% par rapport au véhicule.

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

L'âge médian était de 62,52 ans avec une proportion importante (85,3%) de femmes et plus d'un tiers des patients (37,6%) avaient un syndrome de Gougerot-Sjögren, cette répartition étant comparable aux données de l'ATU de cohorte.

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

- une amélioration de la CFS d'au moins deux grades sur l'échelle d'Oxford

- et une amélioration des symptômes d'au moins 30%, déterminée par le questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease Index).

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

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

### **Tolérance**

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

### **Discussion**

Les études SANSIKA et SICCANOVE n'ont pas démontré la supériorité de la ciclosporine 0,1% par rapport au véhicule après 6 mois de traitement sur le critère de jugement principal associant l'amélioration des signes et des symptômes de sécheresse oculaire.

Un effet thérapeutique non négligeable du véhicule a été observé dans les 2 études cliniques et s'explique par la nature même d'émulsion du véhicule permettant une hydratation de la cornée.

L'étude SICCANOVE a été détaillée à titre informatif d'une part car la population incluse n'est pas superposable à celle retenue dans l'AMM et d'autre part en raison de la formulation du véhicule qui contenait du chlorure de benzalkonium non retenu dans la formulation définitive.

Dans l'étude SANSIKA réalisée chez les patients ayant une kératite sévère (population retenue par l'AMM), aucun effet sur les symptômes n'a été démontré et ce constat a été corroboré par l'absence de diminution de recours des larmes artificielles et l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au véhicule.

IKERVIS a eu, néanmoins, un effet positif sur l'évolution de la kératite et sur les signes d'inflammation de la surface oculaire avec une diminution de la CFS par rapport à l'inclusion (-1,76 versus -1,42, p=0,037). Cependant, il s'agit de résultats exploratoires qu'il convient d'interpréter avec prudence en raison de la non significativité du critère principal et de la multiplicité des tests secondaires qui en limitent la recevabilité méthodologique.

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

Enfin, il convient de souligner le manque de recul quant à la tolérance oculaire d'IKERVIS, notamment en raison des incertitudes associées à la présence du chlorure de cetalkonium dans la formulation<sup>19</sup>.

## **08.5 Programme d'études**

Dans l'indication faisant l'objet du présent avis, les 2 études suivantes sont en cours :

- étude post-SANSIKA (NVG12D122) : étude multicentrique, ouverte, interventionnelle et prospective, réalisée pour évaluer la persistance de l'effet d'IKERVIS (temps jusqu'à la récurrence)

<sup>19</sup> Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M. et al. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. Journal français d'ophtalmologie 2010 ; 33 : 505-24

après interruption du traitement chez des patients avec une kératite sévère sur une sécheresse oculaire sévère et ayant présenté une amélioration importante de leur kératite (CFS $\leq$ 2).

- étude long terme post AMM (demandée dans le cadre de l'AMM) qui a pour objectif d'évaluer les effets à long terme d'IKERVIS sur les symptômes et les complications liées à la maladie.

A noter également l'étude VEKTIS visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'IKERVIS dans le traitement de la kératoconjonctivite vernale évolutive sévère avec kératite sévère chez des enfants et adolescents âgés entre 4 et moins de 18 ans. Cette étude est incluse dans un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) approuvé en 2011, par décision de l'EMA.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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

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

Après échec des substituts lacrymaux, plusieurs options thérapeutiques sont utilisées en fonction du niveau de sévérité de la sécheresse oculaire, de son étiologie et des caractéristiques des patients. Les recommandations ont été proposées par l'International Task Force Guidelines for dry eye<sup>1</sup> sont les suivantes :

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

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

### **Place d'IKERVIS**

IKERVIS, en association aux substituts lacrymaux ou traitements augmentant la rémanence lacrymale, est un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire, après échec des substituts lacrymaux.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La kératite sévère avec sécheresse oculaire est une maladie douloureuse qui altère la qualité de vie et peut conduire, à terme, à la cécité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre du traitement à visée préventive et curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Il n'existe actuellement pas de thérapeutique médicamenteuse disposant d'une AMM dans le traitement de la kératite sévère avec sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, en association aux substituts lacrymaux.

#### ▶ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique de la sécheresse oculaire (ou syndrome de l'œil sec) est faible, malgré sa fréquence et sa possible évolution vers la cécité (la plupart des formes étant bénignes). Le poids des kératites sévères chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire, difficile à quantifier du fait du manque de données épidémiologiques précises, reste faible.

La prise en charge de cette maladie ne s'inscrit pas dans le cadre d'un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, comparatives versus vecteur, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la ciclosporine sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. La transposabilité des données à la pratique courante n'est pas garantie, notamment du fait de l'inclusion de patients présentant une kératite modérée dans les essais et l'AMM étant restreinte aux formes sévères. Un risque de mésusage potentiel pourrait également survenir par utilisation de la ciclosporine dans des formes non sévères.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de la spécialité IKERVIS sur la santé publique dans cette indication.

**Ainsi, malgré un besoin thérapeutique important et compte tenu :**

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

**le service médical rendu par IKERVIS 1 mg/ml est faible dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux » et aux posologies de l'AMM.**

**▶ Taux de remboursement proposé : 15%**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**IKERVIS 1 mg/ml n'apporte pas d'une amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des kératites sévères de l'adulte présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.**

## 010.3 Population cible

La population cible d'IKERVIS est représentée par les patients adultes atteints de kératite sévère et présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

La prévalence de la maladie de l'œil sec est difficile à apprécier sachant que différentes définitions ont été utilisées. Cette affection concernerait 11 à 17% de la population générale, dont plus d'un tiers avec des formes modérées à sévères.

Environ 1,5 millions<sup>20</sup> de français seraient touchés par le syndrome sec, les deux principaux facteurs de risque étant l'âge et le sexe, les femmes ménopausées étant en règle générale, les plus concernées.

Aucune donnée ne permet réellement d'estimer la proportion de patients présentant une kératite sévère. Une étude réalisée par le laboratoire Santen au Royaume-Uni, en Allemagne, en France, en Italie, en Espagne et dans les pays nordiques a permis d'évaluer la prévalence des formes sévères de sécheresse oculaire auprès de 577 ophtalmologistes. Dans cette étude, les ophtalmologistes ont indiqué que 6% de leurs patients atteints de sécheresse oculaire souffriraient de sécheresse oculaire sévère avec des symptômes marqués et une altération de la cornée.

### Estimation

**En conséquence, la population cible d'IKERVIS serait au maximum de 90 000 patients.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

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

Néanmoins, la Commission souhaiterait qu'une formulation sans chlorure de cétalkonium soit mise à disposition.

### ► Demandes de données

La commission de la Transparence souhaite que des données soient obtenues en pratique réelle sur l'efficacité et la tolérance d'IKERVIS chez les patients ayant une kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren répondant aux critères internationaux<sup>21</sup>, et qui ne s'améliore pas, malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

---

<sup>20</sup> Labetoulle M. Comment soulager l'œil sec : une prise en charge aux multiples facettes. Réalités ophtalmologiques, Mars 2012, Cahier 1

<sup>21</sup> Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. Arthritis Care Res (Hoboken), Avril 2012, 64(4): 475–487.

L'objectif est de préciser :

- les caractéristiques des patients traités : notamment histoire de la maladie, traitements antérieurs, éléments pratiques pris en considération pour définir la kératite sévère et l'échec thérapeutique aux substituts lacrymaux
- l'impact d'IKERVIS en termes d'évolution du score CFS sur l'échelle modifiée d'Oxford et de toxicité à moyen termes (notamment ciclosporinémie, risques infectieux et toxicité oculaire).

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission souhaite pouvoir disposer des premiers résultats de tolérance à un an de suivi puis des autres données dans un délai maximal de 3 ans.