



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

28 octobre 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	OPTIVE , solution stérile pour usage ophtalmique topique
Modèles et références :	Flacon multidose de 10 ml
Fabricant	ALLERGAN Pharmaceuticals (Irlande)
Demandeur :	ALLERGAN France SAS (France)
Indications :	Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec dans ses manifestations modérées à sévères
Données disponibles :	<ul style="list-style-type: none">▪ Une étude de supériorité portant sur 286 patients ayant un syndrome sec utilisant déjà des substituts lacrymaux. Il s'agit d'une étude multicentrique, comparative, randomisée, en double insu visant à comparer l'efficacité d'OPTIVE par rapport à 2 autres produits :<ul style="list-style-type: none">- SYSTANE (solution à base d'hydroxypropyl guar de polyéthylène glycol-400 et de propylène glycol)- REFRESH TEARS (solution à base de carboxyméthylcellulose à 0,05%). <p>Cette étude est de faible puissance compte tenu de la répétition des tests statistiques et du mode de calcul du nombre de sujets nécessaires (fondé la différence avant-après attendue et non sur la différence entre les groupes); les résultats ne mettent par ailleurs pas en évidence de différence significative entre les 3 groupes de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Une étude de supériorité randomisée, réalisée en simple insu visant à comparer OPTIVE à une solution de hyaluronate de sodium à 0,1%. L'industriel a souhaité que les résultats restent confidentiels jusqu'à leur publication. <p>La multiplicité des mesures réalisées pour évaluer l'altération conjonctivale à chaque temps du suivi rend délicate l'interprétation des résultats de cette étude. Au total, les 2 études soutenant la demande rapportent une évolution favorable des patients traités. L'analyse de l'évolution avant-après des patients ne permet aucune conclusion, dans le contexte de sécheresse oculaire où l'effet placebo (ou l'effet lié à l'excipient) est démontré.</p>
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt thérapeutique d'OPTIVE ne peut être établi compte tenu des limites méthodologiques des études soutenant le dossier et de leurs résultats. La composition d'OPTIVE et son mode d'action revendiqués permettraient d'élargir l'arsenal thérapeutique des produits disponibles pour pallier la sécheresse oculaire. La présence d'un agent conservateur (PURITE) est soulignée. Des études cliniques bien conduites permettront de déterminer son intérêt clinique.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

▪ Modèles, références et conditionnement

Flacon de 10 ml

▪ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec dans ses manifestations modérées à sévères

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale. Il n'existe pas de ligne générique pouvant correspondre à ce dispositif.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

▪ Marquage CE

Classe I stérile, notification par TÜV (0123), Allemagne

▪ Description

Solution stérile, visqueuse, avec conservateur (PURITE), conditionnée en flacon multidose de 10 ml. Formulation :

Composant	% p/v	Fonction
Carboxyméthylcellulose (7M8SFPH) USP/Ph Eur	0.325%	Agent de viscosité
Carboxyméthylcellulose (7H3SXF) USP/Ph Eur	0.175%	Agent de viscosité
Glycérine, USP/Ph Eur	0.9%	Agent de viscosité
Erythritol, Ph Eur	0.25%	Excipient
Levocarnitine, USP/Ph Eur	0.25%	Excipient
Boric Acid, NF/Ph Eur	0.7%	Tampon
Sodium Borate Decahydrate, NF/Ph Eur	0.02%	Tampon
Sodium Citrate Dihydrate, USP	0.1%	Tampon
Potassium Chloride, USP/Ph Eur	0.14%	Electrolyte
Calcium Chloride Dihydrate, USP/Ph Eur	0.006%	Electrolyte
Magnesium Chloride Hexahydrate, USP/Ph Eur	0.006%	Electrolyte
Purite®	0.01%	Conservateur
Eau purifiée, USP/Ph Eur	q.s. 100%	Solvant

pH = 7,3.

▪ Fonctions assurées

OPTIVE assurerait une lubrification de la surface oculaire et une hydratation des cellules de l'épithélium cornéen en restaurant la balance osmotique.

▪ Acte ou prestation associée : sans objet

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

La demande repose sur 2 études :

- Une étude clinique (non publiée – résumé tabulé page 5) de supériorité portant sur 286 patients ayant un syndrome sec utilisant déjà des substituts lacrymaux. Il s'agit d'une étude multicentrique, comparative, randomisée, en double insu, visant à comparer l'efficacité d'OPTIVE par rapport à 2 autres produits :
 - SYSTANE (solution à base d'hydroxypropyl guar de polyéthylène glycol-400 et de propylène glycol)
 - REFRESH TEARS (solution à base de carboxyméthylcellulose à 0,05%).

Dans cette étude, les patients ont été traités et suivis sur une période de 3 mois. L'analyse a été faite en intention de traiter. Au vu des critères d'inclusion, les patients inclus dans l'étude sont atteints d'œil sec léger à modéré.

Cette étude est de faible puissance compte tenu de la répétition des tests statistiques et du mode de calcul du nombre de sujets nécessaires (fondé la différence avant-après attendue et non sur la différence entre les groupes). Les différences entre les 3 groupes de traitement ne sont par ailleurs pas significatives. Les résultats montrent néanmoins une amélioration moyenne des symptômes (critère principal) et des critères cliniques objectifs d'évaluation de la sécheresse oculaire dans les 3 groupes.

- Une étude clinique (non publiée – résumé tabulé page 7) de supériorité randomisée, réalisée en simple insu visant à comparer OPTIVE à une solution de hyaluronate de sodium à 0,1%.

L'industriel a souhaité que les résultats restent confidentiels jusqu'à leur publication. La multiplicité des mesures réalisées pour évaluer l'altération conjonctivale à chaque temps du suivi rend délicate l'interprétation des résultats de cette étude.

Le dossier rapporte par ailleurs l'expérience de l'utilisation d'OPTIVE en dehors du contexte d'étude clinique sur une population de plus de 5 000 patients sélectionnés parmi les 14 000 patients traités en Allemagne. Les critères de sélection, d'évaluation et de suivi n'étant pas décrits, les résultats ne sont pas rapportés. Les rapports relatifs à l'utilisation d'un produit en situation courante peuvent être intéressants pour estimer la tolérance à long terme notamment. Dans tous les cas, ce type de données ne permet pas d'étayer l'efficacité du produit compte tenu de l'effet placebo démontré pour cette pathologie.

Au total, les 2 études soutenant la demande rapportent une évolution favorable des patients traités. L'analyse de l'évolution avant-après des patients ne permet aucune conclusion, dans le contexte de sécheresse oculaire où l'effet placebo (ou l'effet lié à l'excipient) est démontré.

La difficulté d'évaluation du syndrome de l'œil sec doit être soulignée, compte tenu notamment de l'absence de placebo réellement utilisable dans cette pathologie et des critères multiples utilisés pour l'évaluation clinique de la sécheresse oculaire.

La composition d'OPTIVE et son mode d'action revendiqués permettraient d'élargir l'arsenal thérapeutique des produits disponibles pour pallier la sécheresse oculaire. La présence d'un agent conservateur (PURITE) est soulignée. Des études cliniques bien conduites permettront de déterminer son intérêt clinique. La commission recommande les exigences suivantes :

- maximum d'insu possible (l'évaluateur doit être indépendant si le double insu est impossible) ;
- durée de traitement et de suivi d'au moins 3 mois ;
- comparateur: sérum physiologique ou produit de référence ;
- critère de jugement principal identifié et adapté à la sévérité de l'œil sec.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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

- la correction des facteurs favorisants autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;
- un traitement substitutif par larmes artificielles (chlorure de sodium), collyres ou gels ophtalmiques (carbomères, carmellose, hypromellose, povidone, chondroïtine sulfate) ; en cas d'échec, les solutions de hyaluronate de sodium à 0.18% peuvent être proposées.

Les altérations de la surface oculaire peuvent nécessiter un traitement spécifique qui dépend de leur étiologie et de leur sévérité.

Au vu des données fournies, la Commission estime que les données sont insuffisantes pour établir l'intérêt thérapeutique d'OPTIVE dans les altérations de la surface oculaire.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'œil sec est décrit comme un désordre du film lacrymal dû au déficit ou à l'évaporation excessive de larmes entraînant des altérations de la surface oculaire dans l'aire de la fente palpébrale et s'accompagnant de symptômes d'inconfort oculaire¹. Les symptômes de la sécheresse oculaire peuvent être une douleur, démangeaison, sensation de corps étranger, brûlure, photophobie et inconfort général. La sécheresse oculaire, quelle que soit son étiologie, peut être à l'origine d'une kératite et/ou d'une conjonctivite.

La gravité de la sécheresse oculaire repose sur l'importance des lésions de kératoconjonctivite sèche objectivées par un test colorimétrique (l'ulcération cornéenne étant un facteur de gravité) et l'importance de la composante inflammatoire associée. Les symptômes oculaires constituent également un marqueur de gravité de la maladie et ne sont pas systématiquement corrélés à la mesure objective de la kératoconjonctivite sèche.

Le syndrome de l'œil sec entraîne une altération de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'interprétation des données épidémiologiques disponibles est délicate compte tenu de l'hétérogénéité des critères diagnostiques utilisés dans les différentes études. La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans². Les formes modérées et sévères ciblées par la demande (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) pourraient représenter 25 à 30% des cas³.

2.3 Impact

OPTIVE répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Le traitement du syndrome de l'œil sec a un intérêt pour la santé publique compte tenu de la fréquence de cette pathologie. Néanmoins, au vu des données fournies, l'intérêt de santé publique d'OPTIVE ne peut être établi.

Au total, la Commission considère que le service attendu d'OPTIVE est insuffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les altérations de la surface oculaire.

¹ Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. CLAO J 1995 ; 21(4) : 221-232

² Schein OD *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly. Am J Ophthalmol 1997 ; 124(6) : 723-728

³ Mc Carty CA *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998 ; 105(6) : 1114-1119

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Tableau 1

RUBRIQUE	DESCRIPTION		
Référence	Protocole AG9689-001 (source : rapport d'étude clinique)		
Type d'étude	Etude clinique multicentrique (13 centres), comparative, randomisée, en double insu		
Date et durée de l'étude	Septembre 2005 - Avril 2006.		
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance d'OPTIVE chez des patients ayant un syndrome de l'œil sec d'intensité légère, modérée ou sévère versus SYSTANE (objectif principal) et REFRESH TEARS (objectif secondaire)		
METHODE			
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 ans - syndrome de l'œil sec d'intensité légère, modérée ou sévère objectivé par : <ol style="list-style-type: none"> 1. score de l'OSDI⁴ ≥ 18 (échelle de 0 à 100) 2. test de Schirmer (avec anesthésie) ≥ 3mm et ≤ 9mm/5 minutes ou la moyenne de 3 mesures du temps de rupture du film lacrymal (BUT) ≤ 10 secondes dans un œil au moins. - Patients utilisant des larmes artificielles au moins 2 fois par jour <p>Critères de non-inclusion : notamment</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients ayant reçu au cours de 3 derniers mois des traitements susceptibles d'engendrer une sécheresse oculaire - patients ayant reçu un traitement topique par ciclosporine au cours de 3 derniers mois - infection oculaire ou inflammation non liée - pathologie cornéenne (sauf kératite ponctiforme superficielle) - chirurgie du segment antérieur ou traumatisme au cours des 12 derniers mois - kératoconjonctivite sèche secondaire à la destruction des cellules conjonctivales 		
Cadre et lieu de l'étude	13 centres (Etats-Unis)		
Produits étudiés	Composition		Posologie
	OPTIVE	Cf page 1	
	SYSTANE	HydroxypropylGUAR, polyéthylène glycol 400, propylène glycol, conservateur, électrolytes	1 à 2 gouttes au moins 2 fois par jour
REFRESH TEARS	Carboxyméthylcellulose, conservateur, électrolytes		
Critère de jugement principal	Evaluation subjective des symptômes par auto-questionnaire standardisé OSDI (sur une échelle continue de 0 à 100) : 12 questions dont la réponse est évaluée sur une échelle à 5 points (0=aucun; 1=quelquefois; 2=la moitié du temps; 3=la plupart du temps; 4=tout le temps) au cours de la semaine précédent chaque visite		
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation du symptôme de sécheresse oculaire (défini par l'inconfort/irritation à cause de la sensation de sécheresse dans l'œil). - Test de Schirmer (avec anesthésie) - Imprégnation de la cornée et de la conjonctive par la fluorescéine (avec filtre) - Temps de rupture du film lacrymal (BUT) - Nombre d'instillations quotidiennes, rémanence de l'effet du traitement - Préférence par rapport au traitement antérieurement utilisé, acceptabilité, confort oculaire - Effets indésirables, examen de l'acuité visuelle corrigée et de la pression intraoculaire, examen de l'œil à la lampe à fente 		
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires = 264 (test en bilatéral sur 2 échantillons ; $\alpha = 0.05$) 286 patients ont été inclus dans 3 bras parallèles : <ul style="list-style-type: none"> - 97 patients dans le groupe OPTIVE - 95 patients dans le groupe SYSTANE - 94 patients dans le groupe REFRESH TEARS. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé à partir d'une différence par rapport à l'état de base et non par rapport à une différence entre les groupes.		

⁴ OSDI = Ocular Surface Disease Index Questionnaire = auto-questionnaire d'évaluation des symptômes, de la gêne et du confort oculaire

Méthode de randomisation	Randomisation 1 : 1 : 1								
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en ITT avec utilisation des dernières valeurs disponibles (méthode LOCF ⁵) $\alpha = 0.05$ L'évolution de la valeur de base du score OSDI (autoévaluation des symptômes) à chaque visite a été réalisée selon une analyse de variance à deux facteurs (ANOVA) pour mesures répétées (avec effets fixes du traitement et de l'investigateur) et la somme des carrés de type III. Les résultats à J7 n'ont pas été inclus en raison de la variabilité de la réponse au traitement à ce moment de l'étude.								
RESULTATS									
Nombre de sujets analysés	286 sujets inclus 267 sujets suivis à 3 mois.								
Durée de suivi	3 mois. visites à J0 (état initial : les patients étaient traités par des larmes artificielles commercialisées), J7, J30, J60 et J90.								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age moyen : 56,8 ans Femmes 230 / Hommes 56 Pas de différence entre les 3 groupes au niveau l'âge, le sexe, la race et la couleur de l'iris.								
Résultats inhérents au critère de jugement principal	L'analyse statistique a été répétée pour chaque visite (inflation du risque α). Seuls les résultats à J90 sont repris en suivant. Variation du score OSDI entre J0 et J90 (Analyse en ITT)								
		OPTIVE (N=97)	SYSTANE (N=95)	REFRESH TEARS (N=94)					
Etat de base		42.38	43.45	42.75					
Variation entre J0 et J90 :									
- Moyenne		-13.94	-14.97	-14.83					
- SD		18.73	18.78	15.08					
- médiane		-14.58	-14.58	-15.81					
p (différences avant-après)		<0.001	<0.001	<0.001					
		Différence non significative entre les groupes							
Résultats inhérents au critère de jugement secondaire	Les résultats relatifs à l'évaluation à J90 des critères secondaires objectifs sont rapportés en suivant :								
		OPTIVE (N=97)		SYSTANE (N=95)		REFRESH TEARS (N=94)			
	Etat de base	J0-J90	SD	Etat de base	J0-J90	SD	Etat de base	J0-J90	SD
Test de Schirmer	7.8	2.7	7.17	8.7	1.4	8.03	8.8	1.0	5.79
Coloration cornéenne	3.6	-1.0	2.31	3.3	-1.0	2.24	3.3	-1.0	2.37
Coloration conjonctivale	5.9	-1.7	3.27	5.4	-1.4	3.47	5.5	-1.2	2.93
BUT	4.49	1.32	4.42	4.72	1.74	5.48	4.41	1.48	3.86
Nb instillations/j	3.0	1.0	3.42	3.1	1.4	4.89	3.0	0.9	3.08
Effets secondaires		OPTIVE		SYSTANE		REFRESH TEARS			
	Nombre de patients ayant déclaré un événement indésirable lié au traitement	16/97 patients (16.5%)		12/95 patients (12.6%)		8/93 patients (8.6%)			
	Aucun événement indésirable sévère lié au traitement Examen de l'acuité visuelle corrigée et de la pression intraoculaire, examen de l'œil à la lampe à fente : pas de différence annoncée entre les groupes.								

⁵ LOCF = last observation carried forward

Tableau 2

RUBRIQUE	DESCRIPTION		
Référence	Protocole ID07-32 (source : rapport d'étude clinique du 14 août 2008)		
Type d'étude	Etude comparative, randomisée, réalisée en simple insu		
Date et durée de l'étude	Non renseigné		
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance d'OPTIVE <i>versus</i> HYLOCOMOD après 1 mois de traitement		
METHODE			
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 ans - syndrome de l'œil sec objectivé par : <ol style="list-style-type: none"> 1. symptômes légers à sévères : score de l'OSDI⁶ ≥13 (échelle de 0 à 100) 2. imprégnation conjonctivale légère à modérée coloration au vert de lissamine de grade 2 à 3 dans chaque quadrant <p>ET/OU</p> <ul style="list-style-type: none"> imprégnation cornéenne légère à modérée coloration au vert de lissamine de grade 3 à 7 dans chaque quadrant <ol style="list-style-type: none"> 3. acuité visuelle corrigée ≥ 6/9 <p>Critères de non-inclusion : notamment</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation antérieure de HYLOCOMOD ou de OPTIVE - allergies oculaires ou systémiques - pathologie pouvant avoir des répercussions ophtalmiques - traitement médicamenteux pouvant avoir des effets secondaires ophtalmiques - infection oculaire - traitement ophtalmique - pathologie cornéenne - infections - pathologie immunosuppressive 		
Cadre et lieu de l'étude	Non renseigné		
Produits étudiés	Composition		Posologie
	OPTIVE	La composition décrite dans le protocole d'étude est la suivante : carboxyméthylcellulose 0,5%, glycérine 0,09%, PURITE 0,01%	A la demande mais au moins 3 instillations / jour
HYLOCOMOD	<i>La composition décrite dans le protocole d'étude n'est pas la même que celle décrite dans la demande.</i> Hyaluronate de sodium 0,1%		
Critère de jugement principal	<p>Evaluation des lésions conjonctivales : évaluation dissociée du limbe et du bulbe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation subjective par coloration à la fluorescéine et au vert de Lissamine : cotation entre 0 (aucune) et 4 (sévère) pour chacune des 4 zones (nasale, temporale, supérieure et inférieure) : la cotation maximale et la moyenne des cotations sont rapportées. - Evaluation objective : calcul de la surface imprégnée par le vert de lissamine par analyse photographique <p>En l'absence de critère composite, le critère principal correspond à de multiples critères.</p>		
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ évaluation des lésions cornéennes <ul style="list-style-type: none"> - évaluation subjective de la coloration cornéenne : cotation entre 0 (aucune) et 9 (sévère) du nombre et de la taille des lésions sur les 5 zones cornéennes cotation entre 0 (aucune) et 3 (stoma) pour la profondeur de la lésion - mesure objective de la coloration cornéenne : surface des lésions rapportée à la surface totale ▪ évaluation de l'intégrité du bulbe et du limbe <ul style="list-style-type: none"> - évaluation subjective de l'hyperhémie conjonctivale : cotation entre 0 (aucune) et 4 (sévère) des 4 zones - test colorimétrique à la fluorescéine et au vert de lissamine : cotation entre 0 		

⁶ OSDI = Ocular Surface Disease Index Questionnaire = auto-questionnaire d'évaluation des symptômes, de la gêne et du confort oculaire

	(aucune) et 4 (sévère) <ul style="list-style-type: none"> - mesure objective de l'hyperhémie conjonctivale - mesure objective de l'imprégnation conjonctive aux colorants ▪ Evaluation de l'utilisation : fréquence quotidienne d'utilisation et fréquence hebdomadaire, nombre de gouttes à chaque instillation ▪ Evaluation subjective des larmes Tolérance : recueil des évènements indésirables, intégrité des tissus, acuité visuelle		
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires réalisé sur l'évaluation de la coloration conjonctivale (test bilatéral, $\alpha=0,05$, puissance : 80%) : n= 50. Le critère précis sur lequel est construit ce calcul n'est pas renseigné .		
Méthode de randomisation	Non renseignée		
Méthode d'analyse des résultats	Analyse per-protocole <ul style="list-style-type: none"> - Test-T pour comparaison de variables indépendantes paramétriques - Test non-paramétrique de Mann-Whitney 		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	47/64 inclus ont terminé l'étude (21 gp OPTIVE / 26 gp HYLOCOMOD)		
Durée de suivi	1 mois. Inclusion : 2 semaines avant début du traitement (traitement par sérum physiologique pendant 2 semaines). Visites à J0 (détermination de l'état de base), J7, J30.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	âge	OPTIVE (N=21) 5H/16F 44,8 ±16,4 ans [19-72]	HYLOCOMOD (N=26) 6H/20F 39,9 ± 14,8 ans [19-71]
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Résultats confidentiels à la demande de la firme.		
Résultats inhérents au critère de jugement secondaire	Résultats confidentiels à la demande de la firme.		
Effets secondaires	Résultats confidentiels à la demande de la firme.		