



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 14 SEPTEMBRE 2022

pivalate de prednisolone
ULTARCORLENE 5 mg/g, pommade ophtalmique

Première évaluation

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les états inflammatoires sévères d'origine allergique et les états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement des états inflammatoires sévères d'origine allergique et des états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil font le plus souvent appel aux corticoïdes locaux mais en fonction des étiologies, ils peuvent être associés à des mesures hygiéno-diététiques ou environnementales, à des thérapies adjuvantes (médicamenteuses ou non médicamenteuses) ou à d'autres traitements anti-inflammatoires

locaux (AINS, ciclosporine) ou, dans le cadre de maladies auto-immunes sous-jacentes, à des traitements systémiques corticoïdes ou immunosuppresseurs.

Place du médicament

ULTARCORLENE 5 mg/g (pivalate de prednisolone), pommade ophtalmique, est un traitement antiinflammatoire topique oculaire de 1^{re} intention dans les états inflammatoires sévères d'origine allergique et les états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	« Etats inflammatoires sévères d'origine allergique et états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil. »
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin partiellement couvert notamment en termes de corticoïdes en monothérapie, en particulier sous forme de pommade ophtalmique sans conservateur, <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données bibliographiques fournies qui n'ont pas permis de mettre en évidence de supériorité de la prednisolone en collyre à 1 % par rapport à la dexaméthasone ou au fluorocortolone en collyre dans des études robustes, - de l'absence d'étude ayant démontré de la supériorité de la prednisolone en pommade ophtalmique à 0,5 % par rapport aux autres corticoïdes ophtalmiques, <p>la Commission considère que la spécialité ULTARCORLENE 5 mg/g (pivalate de prednisolone), pommade ophtalmique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des états inflammatoires sévères d'origine allergique et états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil.</p>
ISP	ULTARCORLENE (prednisolone) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement antiinflammatoire topique oculaire de 1 ^{re} intention dans les états inflammatoires sévères d'origine allergique et les états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil.
Population cible	Ne peut être estimée compte tenu de la diversité des étiologies.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'ULTARCORLENE 5 mg/g (pivalate de prednisolone), pommade ophtalmique, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication : « Etats inflammatoires sévères d'origine allergique et états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil » (AMM du 13/11/2020 par procédure de reconnaissance mutuelle).

ULTARCORLENE 5 mg/g (pivalate de prednisolone) est le premier corticoïde ophtalmique à base de prednisolone ayant une AMM en France et c'est également le seul corticoïde en monothérapie disponible sous forme de pommade ophtalmique. Les autres corticoïdes ophtalmiques ayant une AMM en France pour le traitement des pathologies conjonctivales ou du segment antérieur de l'œil inflammatoire non infectieuses sont des collyres à base de dexaméthasone, de fluorométholone (des corticoïdes forts) et d'hydrocortisone (corticoïde faible).

02 INDICATION

« Etats inflammatoires sévères d'origine allergique et états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil. »

03 POSOLOGIE

Adultes :

Une quantité équivalente de 3 à 5 mm de cette pommade doit être appliquée 2 à 4 fois par jour dans le sac conjonctival de l'œil.

La dose quotidienne maximale est une dose de 5 mm, 4 fois par jour.

S'il n'y a pas d'amélioration après 2 jours de traitement, l'indication doit être réévaluée (voir rubrique 4.4). Ce médicament ne doit pas être pris de façon prolongée sans surveillance ophtalmologique. Ne pas interrompre le traitement brusquement ; réduire de préférence la dose progressivement sur plusieurs jours ou semaines.

La durée du traitement doit être ajustée au cas par cas.

En cas de traitement de plus de 10 jours, voir rubrique 4.4 *du RCP* (« Avertissement particuliers et précautions utilisation »).

Le traitement par des corticostéroïdes ne doit généralement pas dépasser 4 semaines (voir rubrique 4.4 *du RCP*). Éviter un usage sur le long terme et sans contrôle médical.

Enfants :

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants n'ont pas été établies.

Appliquer la plus faible dose possible. Évitez tout traitement prolongé chez les enfants (voir rubrique 4.4 *du RCP*). »

04 BESOIN MÉDICAL

Les indications d'ULTARCORLENE (prednisolone) regroupent de nombreuses situations cliniques inflammatoires et non infectieuses dont les étiologies peuvent être locales ou systémiques. Elles comprennent notamment les allergies oculaires, les sclérites et épisclérites, les kératites (notamment en cas de sécheresse oculaire sévère), l'uvéite antérieure, les états inflammatoires en post-chirurgie oculaire et le rejet de greffe de cornée.

On peut citer parmi les maladies systémiques responsables de pathologies inflammatoires oculaires, les maladies auto-immunes comme certaines maladies systémiques rhumatismales, vascularites systémiques, autres maladies générales telles que sclérodermie, maladie de Crohn et sarcoïdose, maladie du greffon contre l'hôte après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Un bilan général est indispensable au diagnostic des localisations oculaires des maladies systémiques et l'examen anatomopathologique standard permet d'orienter le diagnostic vers les différents groupes de maladies.

04.1 Sémiologie

4.1.1 Les allergies oculaires¹

La conjonctivite allergique est l'allergie oculaire médiée par les IgE la plus fréquente. Elle se traduit par une inflammation conjonctivale aiguë, saisonnière ou perannuelle, généralement causée par des allergènes aéroportés. Les symptômes cliniques typiques de la conjonctivite sont le larmoiement, le prurit, l'œil rouge, les brûlures oculaires, les yeux collés et la sensation de corps étranger plus ou moins importante. Elle peut s'accompagner d'une photophobie. La conjonctivite allergique est souvent associée à une rhinite ou un asthme.

Il existe d'autres types d'allergies oculaires médiés par les IgE, plus rares et plus sévères, telles que la **kératoconjonctivite vernale** et la **kératoconjonctivite atopique** qui surviennent plutôt chez l'enfant et le jeune adulte. Elles associent une atteinte de la cornée à l'atteinte conjonctive et leur caractère chronique et leurs complications (atteintes irréversibles du limbe, de la cornéenne ou du cristallin) peuvent conduire à une sécheresse oculaire, une baisse visuelle ou une cécité.

Les allergies de contact oculo-palpébrales sont de plus en plus fréquentes. Dans la grande majorité des cas, ces dermatites sont irritatives, non immunologiquement spécifiques, observées par exemple en milieu professionnel (résines plastiques, solvants, etc.), plus rarement avec des cosmétiques (crèmes anti-âge). L'atteinte conjonctivale, uni- ou bilatérale, se traduit par un prurit, un larmoiement, une hyperhémie et/ou un chemosis. Une conjonctivite papillaire peut être observée ainsi qu'une kératite ponctuée superficielle. En cas de contact prolongé notamment en milieu professionnel, l'atteinte prend l'aspect d'une kératoconjonctivite rendant le diagnostic difficile. La dermatite de contact au niveau des paupières est généralement bilatérale, préférentiellement au niveau des paupières supérieures et caractérisée par une éruption érythémateuse, vésiculeuse et suintante, évoluant vers des croûtes par dessiccation du liquide contenu dans les vésicules, et une desquamation par élimination de l'épiderme altéré.

La conjonctivite gigantomaculaire se définit comme une anomalie inflammatoire, associant un désordre mécanique à un mécanisme allergique non infectieux, caractérisée classiquement par des papilles de grande taille, une hyperhémie conjonctivale, un excès de sécrétion muqueuse et une sensation de prurit ou de corps étranger. Elle survient le plus souvent chez les porteurs de lentilles de contact, principalement souples. L'atteinte limbique est inhabituelle, contrairement à la kératoconjonctivite vernale, et les nodules de Trantas sont rares. Le plus souvent, il n'y a pas d'atteinte cornéenne associée. La prise en charge thérapeutique passe surtout par la suppression du facteur causal, solution la plus judicieuse.

4.1.1 Sclérites et épisclérites¹

La sclère est la tunique blanche externe rigide de l'œil sur laquelle s'insèrent les muscles oculomoteurs. Elle se prolonge en avant vers l'éperon scléral dans lequel est enchâssée la cornée et en arrière vers son foramen postérieur qui entoure le nerf optique. La sclère est constituée histologiquement de trois couches. L'épisclère est la plus superficielle, le stroma correspond à la couche intermédiaire et la *lamina fusca* est la couche la plus profonde en contact avec l'uvée.

¹ Rapport de la Société française d'ophtalmologie : Surface oculaire (2015). Chapitre V Allergie oculaire. https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100017.html

Ces inflammations se traduisent par une rougeur de l'œil et peuvent devenir douloureuses dans les formes chroniques sévères.

L'épisclérite peut compliquer toutes les pathologies inflammatoires de la surface oculaire. Les sclérites, dont les étiologies sont à rechercher dans les maladies systémiques, peuvent aussi être provoquées par une pathologie de surface oculaire comme les dysfonctionnements glandulaires meibomiens, en particulier la rosacée oculaire, mais il s'agit d'un diagnostic d'élimination.

Les épisclérites ont le plus souvent une étiologie bénigne, au contraire des sclérites qui peuvent révéler ou compliquer une pathologie systémique potentiellement cécitante et/ou mortelle.

4.1.2 Kératites non infectieuses

La kératite est une inflammation de la cornée. Les manifestations les plus courantes de la kératite non infectieuse sont la kératite ulcéreuse périphérique (due à des maladies auto-immunes), la kératite phlycténulaire (réaction d'hypersensibilité à des antigènes bactériens), la kératite interstitielle (réponse immunitaire à des antigènes bactériens, parasitaires, viraux ou auto-immuns), la kératite filamenteuse (caractéristique du syndrome de Gougerot-Sjögren) et les infiltrats stériles liés aux lentilles de contact^{1,2}.

La kératite s'observe également dans les stades sévères de l'allergie oculaire et de la sécheresse oculaire. Les étiologies de la sécheresse oculaire sont multiples, telles que des maladies dysimmunitaires (syndrome de Gougerot-Sjögren notamment) ou autres comorbidités, des pathologies oculaires, des troubles hormonaux, le vieillissement, des causes médicamenteuses, traumatiques ou environnementales¹. Les symptômes comprennent souvent une baisse de l'acuité visuelle, une photophobie et une sensation de corps étranger³.

4.1.3 L'uvéite antérieure^{4,5}

L'uvéite est une inflammation du tractus uvéal (c'est-à-dire de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde). Environ la moitié des cas sont idiopathiques et les causes identifiables comprennent les traumatismes, les infections et les maladies systémiques (principalement auto-immunes). Les symptômes incluent une baisse de la vision, des douleurs oculaires, des rougeurs, une photophobie et l'apparition de corps flottants.

Les principales causes de l'uvéite antérieure sont la spondyloarthrite et l'arthrite juvénile idiopathique. Le diagnostic de l'uvéite est généralement clinique, mais l'identification de la cause de la maladie nécessite un examen à la lampe à fente et/ou une ophtalmoscopie (après dilatation de la pupille).

Les symptômes typiques sont une douleur, une rougeur, une photophobie et une baisse de l'acuité visuelle. Cependant, certains patients peuvent rester asymptomatiques comme dans le cas de l'iridocyclite de Fuchs et l'arthrite juvénile idiopathique. Le diagnostic doit permettre d'écarter les pseudo-uvéites (« *masquerade syndrome* ») dont les symptômes prennent l'apparence d'une inflammation dans un « œil blanc », et qui sont observées notamment dans des pathologies tumorales de l'œil.

4.1.4 Complications inflammatoires de la chirurgie oculaire

Un syndrome inflammatoire toxique du segment antérieur (ou TASS) peut survenir dans les 12 à 72 h après la chirurgie. Le TASS ressemble à l'endophtalmie mais il s'agit d'une réaction

² Srinivasan M, Mascarenhas J, Prashanth CN. Distinguishing infective versus noninfective keratitis. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56:203-207. doi:10.4103/0301-4738.40358

³ Roat M. Interstitial Keratitis. *MSD Manual: Professional Edition.* <https://www.msmanuals.com/professional/eye-disorders/corneal-disorders/interstitialkeratitis?query=interstitial%20keratitis>. Published 2020. Accessed August 15, 2021.

⁴ Guedry L and Muraine M. Anterior uveitis. *Journal français d'ophtalmologie* 2018;41:e11-e21

⁵ LaMattina K. Overview of Uveitis. *MSD Manual: Professional Edition.* <https://www.msmanuals.com/professional/eye-disorders/uveitis-and-relateddisorders/overview-of-uveitis?query=uveitis>. Published 2020. Accessed August 15, 2021.

inflammatoire stérile grave, qui est due à l'utilisation de solutions contenant des substances toxiques non infectieuses durant l'intervention⁶.

Les réactions inflammatoires post-chirurgie oculaire peuvent également toucher le segment antérieur de l'œil avec le développement d'un œdème maculaire cystoïde.

4.1.5 Rejet de la greffe de cornée

Le rejet de la greffe de cornée est la complication la plus fréquente après une greffe et peut entraîner une perte de vision de l'œil concerné. La fréquence des rejets dépend du niveau de néovascularisation de la cornée réceptrice. Elle varie ainsi de 10 % à plus de 50 % si la néovascularisation est importante⁷. Les symptômes du rejet peuvent être une douleur, une rougeur, une photophobie, un larmoiement ou une baisse de la vision.

De nombreux facteurs de risque liés au donneur ou au receveur peuvent induire un rejet de greffe. La néovascularisation de la cornée du receveur est le principal facteur de risque de rejet⁸. Les autres facteurs de risques peuvent être : antécédents de greffe, jeune âge du receveur, chirurgie du segment antérieur, glaucome, synéchies antérieures et incompatibilité ABO entre le donneur et le receveur.

04.2 Epidémiologie

4.2.1 Allergies oculaires

Conjonctivite allergique médiée par les IgE

Les données sur l'épidémiologie de la conjonctivite allergique sont rares. Des études anciennes ont estimé la prévalence de la conjonctivite allergique entre 15 et 20 % en Europe, cependant, des études récentes ont mis en évidence des taux atteignant les 40 %. Ailleurs, il est rapporté que la conjonctivite allergique peut potentiellement affecter de 6 à 30 % de la population générale⁹.

Kérato-conjonctivite vernale

La prévalence de KCV en France est estimée entre 0,7 et 3,3 pour 10 000 habitants¹⁰, les formes sévères ou très sévères représentant environ un tiers des cas^{10,11}. La maladie affecte plus particulièrement les garçons avec un sex-ratio rapporté dans la littérature qui varie entre 2/1 et 4/1¹².

Kératoconjonctivite atopique

La prévalence de la KCA en France est estimée entre 1 et 5/10 000 habitants¹³.

Allergies de contact oculo-palpébrales

On ne dispose pas de données épidémiologiques spécifiques dans cette pathologie.

⁶ Shouchane-Blum K, Dotan A and Bahar I. The evolution of toxic anterior segment syndrome. Current Opinion in Ophthalmology 2019;30:50-55

⁷ SNOF (Syndicat National des Ophtalmologistes de France). Greffe de cornée. Disponible sur : <https://www.snof.org/encyclopedie/la-greffe-de-cornee-C3%A9e-k-C3%A9ratoplastie-transfixiante>

⁸ Guilbert E, Laroche L, Borderie V. Le rejet d'allogreffe de cornée. J Fr Ophtalmol 2011;34:331-48.

⁹ Leonardi A., Castegnearo A., Valerio AL et al. Epidemiology of allergic conjunctivitis : clinical appearance and treatment patterns in a population-based study. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015;15:482-488

¹⁰ Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, Pouliquen P, Doan S, Chiabarretta F, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? Br J Ophthalmol. 2008;92:1097-102.

¹¹ Leonardi A, Busca F, Motterle L, Cavarzeran F, Fregona IA, Plebani M, et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. Acta Ophthalmol Scand 2006;84:406-10.

¹² De Smedt S, Wildner G, Kestelyn P. Vernal keratoconjunctivitis: an update. Br J Ophthalmol 2013;97:9-14.

¹³ ORPHANET : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17550&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=keratoconjonctivite-atopique&Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Keratoconjonctivite-atopique&title=K%E9ratoconjonctivite%20atopique&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17550&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=keratoconjonctivite-atopique&Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Keratoconjonctivite-atopique&title=K%E9ratoconjonctivite%20atopique&search=Disease_Search_Simple)

Conjonctivite gigantopapillaire

La fréquence de survenue de la conjonctivite gigantopapillaire varie entre 1 et 45 % selon les études^{14,15,16} et dépendraient du type de lentille de contact, le mode de port (continu ou non), la durée de port, le délai de renouvellement des lentilles de contact, les antécédents d'allergie et le type de solution utilisée pour l'entretien des lentilles de contact.

4.2.2 Kératites non infectieuses, non allergiques

Etant donné les étiologies multiples des kératites non infectieuses, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'en estimer la prévalence.

4.2.3 Uvéite antérieure

Il n'existe pas de données de prévalence des uvéites en France. Une étude finlandaise, seule étude Européenne, a mis en évidence une prévalence des uvéites de 75,4/100 000 habitants¹⁷. Les uvéites non infectieuses, dans les pays occidentaux, représentent environ 70 % des uvéites¹⁸. Une étude américaine réalisée chez plus de 4 millions d'habitants a permis d'estimer la prévalence des uvéites non infectieuses à 133/100 000 habitants et celle des uvéites non-infectieuses à 121/100 000 habitants, parmi lesquelles, 80 % seraient des uvéites antérieures¹⁹.

4.2.4 Complications inflammatoires de la chirurgie oculaire au niveau du segment antérieur

La chirurgie de la cataracte représente la chirurgie oculaire la plus fréquente. Le nombre d'opérations de la cataracte réalisées en France peut être calculé sur la base des actes techniques de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) remboursés chaque année (codes BFGA002, BFGA004, BFGA006, BFGA008, BFGA368 et BFGA427). Ainsi, en France, 1 082 000 actes de chirurgie de la cataracte ont été effectués en 2019²⁰.

4.2.5 Rejet de greffe de cornée

Selon l'Agence de biomédecine, les patients devant recevoir une greffe de cornée à la suite d'un premier échec de greffe représentent environ 800 patients en 2020 et 4070 patients étaient en attente de greffe au 1^{er} janvier 2021²¹.

¹⁴ Donshik PC. Giant papillary conjunctivitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:687-744.

¹⁵ Donshik P, Porazinski A. Giant papillary conjunctivitis in frequent-replacement contact lens wearers : a retrospective study. *Am J Ophthalmol* 2000;129:703.

¹⁶ Bucci FA, Jr, Lopatynsky MO, Jenkins PL, et al. Comparison of the clinical performance of the Acuvue disposable contact lens and CSI lens in patients with giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1993;115:454-9.

¹⁷ Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H et al. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:76-81.

¹⁸ Jakob E, Reuland MS, Mackensen F et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center - analysis of 1916 patients. *J Rheumatol*. 2009;36:127-36.

¹⁹ Thorne JE, Suhlerr E, Skup M and al. Prevalence of noninfectious uveitis in the united states. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:1237-45

²⁰ Assurance Maladie. Actes techniques de la CCAM en 2019. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-techniques-de-la-ccam.php>.

²¹ Agence de Biomédecine. Bilan d'activité 2020 de prélèvement, de greffe de cornée et d'inscription en attente de greffe. Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-de-prelevement-de-greffe-de-cornee-et-dinscription-en-attente-de-greffe-0> [consulté le 05/01/2022]

04.3 La prise en charge

4.3.1 Allergies oculaires

Conjonctivite allergique^{1,10,22} :

La première mesure est l'éviction de l'allergène ou des lentilles de contact dans le cas de conjonctivite gigantomégacléale. Lorsqu'elle n'est pas possible, l'allergène et les médiateurs de l'allergie peuvent être dilués ou éliminés à l'aide de solutions de lavage.

Secondairement, on aura recours aux traitements médicamenteux locaux. Différentes classes de produits sont disponibles :

- les antihistaminiques,
- les antidégranulants mastocytaires,
- les principes actifs ayant une double action antihistaminique et antidégranulante mastocytaire,

Les antihistaminiques oraux sont employés lorsque la conjonctivite allergique est associée à une rhinite.

Lorsque ces traitements ne sont pas suffisants (il s'agit de cas très rares) on peut avoir recours à une corticothérapie locale en cure courte.

Les formulations sans conservateur sont à privilégier.

Kératoconjonctivite¹ :

La prise en charge de la kératoconjonctivite vernale est similaire dans les formes légères à modérées. Dans les formes sévères dépendantes des corticoïdes avec complication cornéenne, la ciclosporine topique 0,05 % est l'option de référence permettant une épargne thérapeutique en corticoïdes. En cas de résistance à la ciclosporine, l'application de tacrolimus topique peut être proposée (hors AMM).

Dans le cas d'asthme associé, des antileukotriènes oraux tels que le montelukast peuvent être efficaces et, dans les cas les plus sévères, l'anticorps monoclonal anti-IgE, omalizumab, peut constituer une option thérapeutique à envisager. Des corticostéroïdes oraux peuvent être nécessaires dans de très rares formes résistantes à tout autre traitement comportant une menace visuelle, avec une durée de traitement aussi courte que possible.

4.3.1 Sclérites et épisclérites

Dans les formes bénignes, la prise en charge comporte des corticoïdes topiques. Dans les formes sévères, ils sont associés à un traitement systémique. Ils permettent d'instaurer un premier traitement le temps de la recherche de la pathologie systémique sous-jacente et d'apporter un effet anti-inflammatoire avant que les traitements systémiques (AINS, corticoïdes, immunosuppresseurs) ne fassent leur effet¹.

4.3.2 Kératite non infectieuse

La prise en charge des kératites ulcéreuses périphériques dues à des maladies auto-immunes repose sur le traitement de la maladie systémique sous-jacente (telles que polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite, lupus systémique). Il s'agit souvent d'immunosuppresseurs et de corticoïdes administrés par voie systémique. L'utilisation des corticoïdes locaux est controversée en cas de maladie auto-immune sous-jacente car ils peuvent augmenter le risque de perforation de la cornée et doivent être utilisés avec précaution²³.

²² B. Mortemousque, F. Stoesser : Conjonctivites allergiques. Ophtalmologie 2004 [21-130-E-10] <http://www.em-consulte.com/article/>

²³ Lanxing Fu; Sophie Jones.. Peripheral ulcerative keratitis. National Library of Medicine 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574556/>

Les kératites résultant d'une sécheresse oculaire sont prises en charge initialement par des substituts lacrymaux associés à des mesures hygiéno-diététiques et environnementales et à la suppression des traitements responsables de sécheresse oculaire puis en cas d'échec par des corticoïdes locaux en cure courte généralement associés à la ciclosporine (le temps de l'instauration de l'effet de la ciclosporine). Des thérapies adjuvantes peuvent être utilisées telles que les bouchons méatiques et les lunettes à chambre humides et des sécrétagogues topiques (hors AMM). Les tétracyclines sont utilisées en cas de meibomite et de rosacée. En cas d'échec de ces traitements, on a recours au serum autologue et aux lunettes à chambre humides ou aux sécrétagogues oraux (hors AMM). En dernier recours, le traitement fait appel au traitement prolongé par corticoïdes locaux (hors AMM), à l'occlusion lacrymale permanente ou à la chirurgie²⁴.

Les corticoïdes locaux ont aussi un intérêt dans la prise en charge de la kératite ponctuée superficielle de Thygeson²⁵.

4.3.3 Uvéite antérieure

Après avoir écarté les pseudo-uvéites, et en dehors des inflammations liées au FHI (iridocyclite hétérochromique de Fuchs), le traitement repose sur l'administration de corticoïdes locaux. L'arrêt des médicaments pouvant être à l'origine de l'uvéite antérieure doit être discutée^{4,5}.

4.3.4 Complications inflammatoires de la chirurgie oculaire au niveau du segment antérieur

Dans le cas du **syndrome toxique du segment antérieur (TASS)**⁶, des collyres corticoïdes peuvent être administrés jusqu'à la disparition de l'inflammation. Un suivi fréquent est également essentiel pour surveiller les symptômes et réévaluer l'infection bactérienne et la pression intraoculaire. Le TASS étant initialement indiscernable d'une endophtalmie infectieuse, il est en général diagnostiqué et traité à la phase aiguë comme une infection. Les anomalies inflammatoires régressent dans la plupart des cas sous traitement anti-inflammatoire corticoïde local, mais une hypertonie intraoculaire et/ou un œdème de cornée chroniques peut persister, résultant d'une atteinte trabéculaire ou endothéliale irréversible²⁶.

4.3.1 Rejet de greffe de cornée

Il n'existe pas de recommandations ou de consensus international sur la prise en charge du rejet de greffe de cornée. Dans pratique clinique française actuelle, la prise en charge repose sur la réduction des signes inflammatoires, qui sont des facteurs de risque de rejet de greffe, par les corticoïdes. Les corticoïdes administrés par voie locale, au long court (6 mois à 2 ans⁷) représentent le traitement de référence en post-opératoire, dans la prévention du rejet de greffe de cornée.

Cependant, la poursuite d'une corticothérapie locale au long cours à faible dose est recommandée chez les patients à haut risque de rejet (ex : antécédent de rejet, vascularisation touchant 2 quadrants ou plus).

Chez les patients à risque de rejet de greffe de la cornée, la ciclosporine 2 %, collyre, est utilisée en association aux corticoïdes locaux depuis de nombreuses années dans la prévention de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet.

L'utilisation des immunosuppresseurs par voie systémique (ex : ciclosporine par voie orale) est d'une part, hors AMM et d'autre part, limitée, en raison de leur faible biodisponibilité oculaire et de leur

²⁴ Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575-628.

²⁵ Voss K, Nguyen A and Heur Martin. Non-infectious and non-hereditary diseases of the corneal epithelium. *Experimental Eye Research* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108316>

²⁶ Cornut P-L and Chiquet C. Syndromes toxiques du segment antérieur. *Journal français d'ophtalmologie* 2011;34:58-62

toxicité importante²⁷, en particulier une hépatotoxicité et une néphrotoxicité dans le cas de la ciclosporine orale utilisée au long cours²⁸.

04.4 Conclusion sur le besoin médical

Le traitement des états inflammatoires sévères d'origine allergique et des états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil font le plus souvent appel aux corticoïdes locaux mais en fonction des étiologies, ils peuvent être associés à des mesures hygiéno-diététiques ou environnementales, à des thérapies adjuvantes (médicamenteuses ou non médicamenteuses) ou à d'autres traitements anti-inflammatoires locaux (AINS, ciclosporine) ou, dans le cadre de maladies auto-immunes sous-jacentes, à des traitements systémiques corticoïdes ou immunosuppresseurs.

Actuellement, le besoin médical en corticoïdes topiques est couvert par des corticoïdes en monothérapie sous forme de collyre avec ou sans conservateur. En pratique, des corticoïdes topiques en association fixe à un/des antibiotiques sont aussi utilisés car certains sont disponibles sous forme de pommade ophtalmique contrairement aux corticoïdes topiques en monothérapie. La formulation en pommade ophtalmique permet d'espacer les prises et de couvrir la période nocturne dans certaines situations cliniques qui nécessitent une administration très fréquente en début de traitement (chirurgie oculaire, uvéites notamment). Il convient de noter également que parmi les collyres corticoïdes en monothérapie disponibles, on dispose uniquement de deux corticoïdes forts (dexaméthasone et fluorométholone) et d'un corticoïde faible (hydrocortisone).

Par conséquent, il persiste un besoin à disposer de corticoïdes topiques, notamment d'activité modérée, sous forme de pommade ophtalmique, sans conservateur, non associés à un antibiotique et ayant démontré leur efficacité et leur tolérance dans des états inflammatoires sévères d'origine allergique et des états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil.

La spécialité ULTARCORLENE à base de prednisolone permet de disposer d'un corticoïde d'activité modérée pour la voie oculaire sous forme de pommade ophtalmique.

²⁷ Shimazaki J, Den S, Omoto M, Satake Y, Shimmura S, et Tsubota K. Prospective, randomized study of the efficacy of systemic cyclosporine in high-risk corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 2011;152:33-39.

²⁸ Abud TB, Di Zazzo A, Kheirkhah A, Dana R. Systemic Immunomodulatory Strategies in High-risk Corneal Transplantation. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12:81-92.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de ULTRACORLENE (prednisolone) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement des états inflammatoires sévères d'origine allergique et états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil au même stade de la stratégie thérapeutique.

05.1 Médicaments

Il s'agit des autres corticoïdes topiques pour lesquels les conclusions de la Commission sont rappelés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Rappel des conclusions de la Commission de la Transparence relatives aux comparateurs cliniquement pertinents médicamenteux d'ULTRACORLENE (prednisone)

NOM (DCI) Laboratoire	Indications thérapeutiques	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
DEXAFREE 1 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose (phosphate de dexaméthasone) Thea Pharma	Traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil.	03/05/17 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
MAXIDEX 0,1 %, collyre (dexaméthasone) Novartis Pharma S.A.S.	<ul style="list-style-type: none">• Uvéites• Sclérites• Épisclérites• Conjonctivites allergiques• Kératites interstitielles	30/11/16 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
FLUCON, 0,1 % collyre (fluorométholone) Novartis Pharma S.A.S.	<ul style="list-style-type: none">• Affections allergiques conjonctivo-palpébrales• Kératites• Uvéites antérieures• Réactions inflammatoires postopératoires• État inflammatoire du globe oculaire associé à un glaucome en raison de la faible action glaucomatogène de la fluorométholone	30/11/16 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui

SOFTACORT 3,35 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose (phosphate sodique d'hydrocortisone) Thea Pharma	Traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.	10/01/18	Important	Sans objet	Oui
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------	-----------	------------	-----

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ULTARCORLENE (prednisolone) dans le traitement des états inflammatoires sévères d'origine allergique et états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil sont les médicaments cités dans le tableau 1.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

Tableau 2. Prise en charge dans les pays de l'UE.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Oui	AMM
Croatie	En cours	AMM
Danemark	Oui	AMM
Estonie	En cours	AMM
Finlande	En cours	AMM
Allemagne	En cours	AMM
Islande	Oui	AMM
Lettonie	En cours	AMM
Lituanie	En cours	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Norvège	Oui	AMM
Slovénie	En cours	AMM
Suède	En cours	AMM
Suisse	Oui	AMM

► AMM aux Etats-Unis

ULTARCORLENE (prednisolone) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription d'ULTARCORLENE (prednisolone), le laboratoire a fourni :

- deux études cliniques (Etudes I et II) réalisées par le laboratoire dont l'objectif était de démontrer l'équivalence entre deux formulations de prednisolone, en gel ophtalmique et en collyre
- et des données issues de la littérature ayant comparé la prednisolone en collyre à d'autres corticoïdes en collyre et à un AINS en collyre (kétorolac).

Aucune étude n'a été spécifiquement réalisée avec une pommade ophtalmique à base de pivalate de prednisolone à la concentration de 5 mg/g (correspondant à ULTARCORLENE 5 mg/g). Les données présentées sont résumées dans le tableau ci-dessous.

07.1 Efficacité

Tableau 3. Tableau récapitulatif des études présentées par le laboratoire.

Nom de l'auteur (ou étude)	Objectif	Méthodologie	Comparateur et nombre de patients inclus	Critères de jugement (efficacité)	Résultats
PREDNISOLONE gel versus PRENDISOLONE collyre					
ETUDE I	Comparer l'efficacité, l'innocuité, la tolérance et la biodisponibilité des gouttes ophtalmiques en gel d'acétate de prednisolone 0,5 % par rapport à des gouttes ophtalmiques d'acétate de prednisolone 1,0 % pour le traitement de l'inflammation après une opération de la cataracte.	Etude d'équivalence de phase III randomisées, en simple aveugle, monocentrique	Groupe 1 : acétate de prednisolone 0,5 %, gel ophtalmique (n = 41) Groupe 2 : acétate de prednisolone 1,0 %, collyre (n = 42)	Critère de jugement principal : inflammation (photons/msec) mesurée par le laser Flare Meter KOWA sur l'œil opéré entre le 2 ^{ème} et le 4 ^{ème} jour suivant l'opération	Equivalence démontrée : L'IC _{95%} pour la différence entre les deux traitements était : [-6, 91 ; 3,09] qui se situait à l'intérieur de l'intervalle d'équivalence [-Δ ; Δ] = [-10 ; 10].
ETUDE II	Comparer l'efficacité, l'innocuité, la tolérance et la biodisponibilité des gouttes ophtalmiques en gel d'acétate de prednisolone 0,5 % par rapport à des gouttes ophtalmiques d'acétate de prednisolone 1,0 % pour le traitement de l'inflammation après une opération de la cataracte.	Etude d'équivalence de phase IV randomisées, en simple aveugle, monocentrique	Groupe 1 : acétate de prednisolone 0,5 %, gel ophtalmique (n = 36) Groupe 2 : acétate de prednisolone 1,0 %, collyre (n = 38)	Critère de jugement principal : inflammation (photons/msec) mesurée par le laser Flare Meter KOWA sur l'œil opéré entre le 2 ^{ème} et le 4 ^{ème} jour suivant l'opération	Equivalence démontrée : L'IC _{95%} de la différence entre les traitements était : [-3,00 ; 3,87] qui se situait à l'intérieur de l'intervalle d'équivalence [-Δ ; Δ] = [-10 ; 10].
PREDNISOLONE collyre versus DEXAMETHASONE collyre					
(Diestelhorst et al. 1992) ²⁹	Évaluer les effets de la dexaméthasone 0,1 % en collyre par rapport la prednisolone 1,0 % en collyre sur la barrière hémato-aqueuse après phacoémulsification et implantation d'une lentille de chambre postérieure	Etude de supériorité, randomisée en double aveugle. <u>Remarque</u> : pas de calcul de l'effectif	Groupe 1 : dexaméthasone 0,1 %, collyre (n = 10) Groupe 2 : acétate de prednisolone 1,0 %, collyre (n = 10)	Variation de la concentration de fluorescéine de la chambre antérieure post-opératoire (pour déterminer l'effet protecteur des collyres étudiés sur la barrière hémato-aqueuse après l'opération)	Aucune différence significative entre les traitements (p = 0,35).

²⁹ Diestelhorst M, Aspacher F, Konen W, Krieglstein GK, Hilgers RD. Effect of dexamethasone 0.1% and prednisolone acetate 1.0% eye drops on the blood-aqueous barrier after cataract surgery: a controlled randomized fluorophotometric study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1992;230(5):451-453. doi:10.1007/BF00175932

(Misra et al. 2013) ³⁰	Comparer l'efficacité anti-inflammatoire de la dexaméthasone sodique 0,1 % et de l'acétate de prednisolone 1 % après une chirurgie de la cataracte par petite incision	Etude de supériorité, randomisée <u>Remarque</u> : le double-aveugle n'est pas précisé, pas de calcul de l'effectif, pas d'analyse statistique	Groupe 1 : dexaméthasone sodique 0,1 %, collyre (n = 30) Groupe 2 : acétate de prednisolone 1,0 %, collyre (n = 30)	Réponse anti-inflammatoire clinique (douleur, oedème de la cornée, congestion ciliaire), acuité visuelle et mesure du flare dans la chambre antérieure. Pas de critère de jugement principal identifié	Compte tenu des faiblesses méthodologiques de l'étude, notamment l'absence d'analyse statistique, les résultats de cette étude ne peuvent être pris en considération
(Ostrov et al. 1997) ³¹	Evaluer l'efficacité anti-inflammatoire postopératoire des AINS et des corticoïdes chez des patients ayant subi une opération de la cataracte ou une implantation de lentille intraoculaire de chambre postérieure	Etude de supériorité, multicentrique, en aveugle partiel <u>Remarque</u> : pas de calcul de l'effectif, pas de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests	Groupe 1 : kétorolac 0,5%, collyre (n = 57) Groupe 2 : acétate de prednisolone 1,0 %, collyre (n = 59) Groupe 3 : dexaméthasone 0,1 %, collyre (n = 41)	Plusieurs critères d'efficacité anti-inflammatoire ont été étudiés : 1) les signes indicatifs d'une inflammation du segment antérieur (nombre de cellules et la quantité de flare dans la chambre antérieure), 2) la fuite de fluorescéine à travers la barrière hémato-aqueuse 3) l'évaluation clinique de l'efficacité anti-inflammatoire. Pas de critère de jugement principal identifié	1) NS entre les 3 groupes (p > 0,05). 2) Diminution de la fuite de fluorescéine > avec le kétorolac 0,5 % par rapport aux groupes prednisolone et dexaméthasone (p < 0,001). NS entre les 2 groupes de corticoïdes. 3) NS entre les 3 groupes (p = 0,32)
PREDNISOLONE collyre versus FLUOROMETHOLONE collyre					
(Diestelhorst et al. 1992) ³²	Evaluer les effets des gouttes ophtalmiques de fluorométholone 0,1 % par rapport à ceux des gouttes ophtalmiques d'acétate de prednisolone 1,0 % sur la barrière de l'humeur aqueuse après phacoémulsification et	Etude de supériorité, randomisée, ouverte <u>Remarque</u> : pas de calcul de l'effectif	Groupe 1 : fluorométholone 0,1 %, gouttes ophtalmiques (n = 10) Groupe 2 : acétate de prednisolone 1,0 %, gouttes ophtalmiques (n = 10)	Concentrations de fluorescéine de la chambre antérieure post-opératoire (pour déterminer l'effet protecteur des collyres étudiés sur la barrière hémato-aqueuse après l'opération)	Prednisolone > fluorométholone sur l'effet protecteur car concentration en fluorescéine dans la chambre antérieure après la chirurgie plus faible dans le groupe prednisolone vs fluorométholone : 837,2 ±

³⁰ Misra S, Gaydhankar S, Mehta R. Comparative evaluation of the antiinflammatory effect of topical 0.1% dexamethasone sodium and topical 1% prednisolone acetate eye drops after small incision cataract surgery in Indian eyes. Delhi Journal of Ophthalmology. 2013;2454- 2784

³¹ Ostrov CS, Sirkin SR, Deutsch WE, Masi RJ, Chandler JW, Lindquist TD. Ketorolac, prednisolone, and dexamethasone for postoperative inflammation. Clin Ther. 1997;19(2):259-272. doi:10.1016/s0149-2918(97)80114-2

³² Diestelhorst M, Aspacher F, Konen W, Krieglstein G. The Comparative Effect of Fluorometholone 0.1 % and Prednisolone-Acetate 1 % Eye Drops on the Blood-Aqueous Barrier Following Cataract Extraction and Posterior Chamber Lens Implantation. A Randomized, Controlled Fluorophotometric Study. European Journal of Implant and Refractive Surgery. 1992;4(3):189-192. doi:10.1016/s0955-3681(14)80017-8

	implantation d'une lentille de chambre postérieure				656,7 pour le bras vs 2352,1 ± 99,3 (p < 0,001).
(Price et al. 2014) ³³	Comparer l'efficacité et l'innocuité des gouttes ophtalmiques d'acétate de prednisolone 1 % et de fluorométholone 0,1 % après une kératoplastie endothéliale à membrane de Descemet.	Etude de supériorité, randomisée, ouverte Un effectif de 325 yeux (264 patients) a été estimé nécessaire pour détecter une différence entre les traitements <u>Remarque</u> : pas de gestion de l'inflation du risque alpha	Les patients ont reçu au préalable de l'acétate de prednisolone 1 % pendant 1 mois. Puis les patients ont été randomisés pour recevoir du mois 2 au mois 12 : Groupe 1 : acétate de prednisolone 1,0 %, collyre (n = 130) Groupe 2 : fluorométholone 0,1 %, collyre (n = 134)	1) Taux d'épisodes de rejet de la kératoplastie endothéliale à membrane de Descemet (analyse de Kaplan-Meier) 2) Pourcentage d'yeux qui ont dépassé le seuil d'élévation de la pression oculaire Evaluation à 1,3, 6 et 12 mois après la kératoplastie	1) Episodes de rejet : NS entre les 2 groupes : 0 % pour la prednisolone vs 1,4 % pour le fluorométholone (p = 0,17) 2) Pourcentage d'yeux au-dessus du seuil : prednisolone > fluorométholone : 21,9 % vs 6,1 % (p = 0,0012)
(Trinavarat et al. 2003) ³⁴	Comparer l'efficacité et la sécurité de l'acétate de la prednisolone topique, du trométhamine de kétorolac et de l'acétate de fluorométholone dans la réduction de l'inflammation après phacoémulsification	Etude de supériorité, randomisée, à l'insu de l'investigateur <u>Remarque</u> : pas de critère de jugement principal identifié, pas de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests	120 yeux ont été randomisés pour recevoir : Groupe 1 : acétate de prednisolone (n = 39) Groupe 2 : trométhamine de kétorolac (n = 40) Groupe 3 : acétate de fluorométholone (n = 41) Les traitements ont été administrés 4 fois/jour pendant 28 jours	Evaluation hebdomadaire de : 1) l'acuité visuelle, 2) la pression intra-oculaire, 3) la biomicroscopie à la lampe à fente, 4) l'examen des cellules et du flare dans la chambre antérieure 5) les symptômes oculaires	Nombre d'yeux avec un taux minimal de cellules dans la chambre d'intérieure : Kéorolac > prednisolone et fluorométholone : 11 vs 20 et 21 respectivement (p = 0,011). Baisse de la PIO : Prednisolone > kétorolac : 14,6 versus 12,2 mmHg (p = 0,016). NS entre prednisolone et fluorométholone sur les autres critères de jugement.

³³ Price MO, Price FW Jr, Kruse FE, Bachmann BO, Tourtas T. Randomized comparison of topical prednisolone acetate 1% versus fluorometholone 0.1% in the first year after descemet membrane endothelial keratoplasty. Cornea. 2014;33(9):880-886. doi:10.1097/ICO.0000000000000206

³⁴ Trinavarat A, Atchaneeyasakul LO, Surachatkumtonekul T, Kosirukvongs P. Comparison of topical prednisolone acetate, ketorolac tromethamine and fluorometholone acetate in reducing inflammation after phacoemulsification. J Med Assoc Thai. 2003;86(2):143-150

07.2 Qualité de vie

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

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Le laboratoire a fourni trois études cliniques qui ont évalué la tolérance de la prednisolone dans le traitement de l'inflammation intraoculaire. Elles sont présentées dans le tableau 4 (page 20).

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

Le dernier PGR date de juin 2019. Entre juillet 2009 et décembre 2018, plus de 2 millions d'unités d'ULTARCORLENE (prednisolone) ont été vendues dans le monde. En supposant que chaque contenant a été utilisé par un patient dans le cadre d'un traitement, cela signifie que plus de 2 millions de patients ont été traités avec le médicament entre juillet 2009 et décembre 2018. Aucun risque important identifié, potentiels ou information manquante n'ont été identifiés lors de l'utilisation d'ULTARCORLENE (prednisolone).

7.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du dernier PSUR pour ULTARCORLENE (prednisolone) couvrant la période de juillet 2009 à juin 2012. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence au cours de cette période.

Tableau 4. Tableau récapitulatif des études bibliographiques présentées par le laboratoire

Nom de l'auteur (ou étude)	Objectif	Méthodologie	Comparateur et nombre de patients inclus	Critère de jugement (19olérance)	Résultats
PREDNISOLONE gel versus PRDNISOLONE collyre					
ETUDE I (1995)	Comparer l'efficacité, l'innocuité, la tolérance et la biodisponibilité des gouttes ophtalmiques en gel d'acétate de prednisolone 0,5 % par rapport à des gouttes ophtalmiques d'acétate de prednisolone 1,0 % pour le traitement de l'inflammation après une opération de la cataracte.	Etude d'équivalence de phase III randomisées, en simple aveugle, monocentrique <u>Remarque</u> : pas de définition d'un critère de jugement principal, pas de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests	Groupe 1 : acétate de prednisolone 0,5 %, gel ophtalmique (n = 41) Groupe 2 : acétate de prednisolone 1,0 %, collyre (n = 42)	1) Symptômes oculaires après traitement (sensation de brûlure/picotement, vision floue) 2) Tolérance globale ressenti par le patient en utilisant une échelle visuelle analogique (0 à 100 mm) 3) Pression intraoculaire mesuré par tonométrie 4) Acuité visuelle (score allant de 0 à 4 avec 4 pour la meilleure acuité visuelle).	1) <u>Sensation de brûlure</u> : 23,3% avec le gel vs 30,3% avec le collyre <u>Trouble de la vision</u> : 23.3% avec le gel vs 18,2% avec le collyre 2) <u>EVA tolérance globale</u> : 7,88 avec le gel contre vs 7,83 avec le collyre 3) <u>Pression intraoculaire</u> : 17.4 mmHg avec le gel vs 16,6 mmHg avec le collyre 4) <u>Acuité visuelle</u> : 1,97 avec le gel vs 2,12 avec le collyre Les résultats décrits sont ceux de la visite à J2-J4 après l'opération.
ETUDE II (1996)	Comparer l'efficacité, l'innocuité, la tolérance et la biodisponibilité des gouttes ophtalmiques en gel d'acétate de prednisolone 0,5 % par rapport à des gouttes ophtalmiques d'acétate de prednisolone 1,0 % pour le traitement de l'inflammation après une opération de la cataracte.	Etude d'équivalence de phase IV randomisées, en simple aveugle, monocentrique	Groupe 1 : acétate de prednisolone 0,5 %, gel ophtalmique (n = 36) Groupe 2 : acétate de prednisolone 1,0 %, collyre (n = 38)	1) Symptômes oculaires après traitement (sensation de brûlure/picotement, vision floue) 2) Tolérance globale ressenti par le patient en utilisant une échelle visuelle analogique (0 à 100 mm) 3) Pression intraoculaire mesuré par tonométrie 4) Acuité visuelle. (score allant de 0 à 4 avec 4	1) <u>Sensation de brûlure</u> : 42,4 % avec le gel vs 29,7 % avec le collyre <u>Trouble de la vision</u> : 36,4% avec le gel et vs 37,8 % avec le collyre 2) <u>EVA Tolérance globale</u> : 33 avec le gel vs 37 avec le collyre 3) <u>Pression intraoculaire</u> : 17,9 mmHg avec le groupe gel vs 17,7 mmHg 4) <u>Acuité visuelle</u> :

				pour la meilleure acuité visuelle).	3,05 avec le gel vs 3,06 avec le collyre Les résultats décrits sont ceux de la visite à J2-J4 après l'opération.
--	--	--	--	-------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

7.3.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables d'ULTARCORLENE (prednisolone) mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit sont les suivants :

« Le traitement ophtalmique à court terme avec de la prednisolone localement appliquée est sans danger et bien toléré.

Le risque d'effets indésirables est faible. Par ailleurs, l'utilisation appropriée d'ULTARCORLENE ne devrait pas entraîner d'effets secondaires systémiques.

Les résultats de l'évaluation clinique confirment que l'utilisation d'ULTARCORLENE est efficace et sans danger.

Les médicaments ULTARCORLENE ont un bénéfice thérapeutique substantiel tout en présentant un profil de sécurité hautement propice.

Les effets secondaires suivants ont été observés et signalés durant le traitement à la prednisolone aux fréquences suivantes :

Fréquent : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ;

Moins fréquent : ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ;

Rare : ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ;

Indéterminée (non estimée à partir des données disponibles)

Classe de système d'organes	Effets secondaires			
	Fréquents	Moins fréquents	Rares	Indéterminée
Système nerveux central et périphérique	-	-	-	Maux de tête
Système immunitaire	-	-	-	Hypersensibilité, urticaire
Au niveau oculaire	Pression intraoculaire accrue en cas de traitement à long terme, sensation de brûlure, irritation de l'œil et sensation d'avoir quelque chose dans l'œil	Vision floutée	Lésion oculaire pénétrante (perforation sclérale ou cornéenne), cataracte (également sous-capsulaire), réactions allergiques	Infection oculaire (y compris infection bactérienne, fongique ou virale), mydriase
Tube digestif	-	-	-	Dysgueusie
Peau et tissu cellulaire cutané	-	-	-	Prurit, exanthème

Les effets secondaires suivants ont été signalés pour des médicaments du même groupe (corticostéroïdes) lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement des maladies oculaires

Rares : Uvéite externe aiguë (iritis), kératite, conjonctivite, difficulté d'accommodation, ptose

Pression intra-oculaire accrue chez certaines personnes, principalement en cas de traitement prolongé. Perforation cornéenne, principalement en cas de traitement prolongé de maladies causant une irritation de la cornée.

L'application topique prolongée de corticostéroïdes (en particulier chez les enfants) peut entraîner des effets indésirables. »

Paragraphe Mises en garde et précautions d'emploi pour des informations complémentaires notamment les risques en cas d'utilisation prolongée et intensive et les risques d'infections oculaires.

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ULTARCORLENE (prednisolone) dans l'indication « Etats inflammatoires sévères d'origine allergique et états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil » repose sur les résultats d'une étude de phase III et d'une étude de phase IV réalisées par le laboratoire, visant à démontrer l'équivalence de la prednisolone en gel à 0,5 % par rapport à la prednisolone en collyre à 1 % et sur des études issues de la littérature ayant comparé la prednisolone en collyre à d'autres corticoïdes en collyre, dexaméthasone et fluorométholone, chez des patients ayant eu une chirurgie de la cataracte ou une kératoplastie (1 étude).

Aucune étude n'a été réalisée avec la formulation en pommade d'ULTARCORLENE (prednisolone).

► Efficacité

Les études d'équivalence ayant comparé les deux formulations de prednisolone étaient des études randomisées, en simple aveugle, monocentrique, ayant inclus 83 (étude de phase III) et 74 patients (étude de phase IV) devant recevoir un corticoïde topique pour le traitement de l'inflammation après une opération de la cataracte.

Dans les deux études, le critère de jugement principal était le taux d'inflammation mesurée par le laser Flare Meter KOWA en photons/msec sur l'œil opéré entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour suivant l'opération de l'œil. Dans les deux études, l'équivalence entre les deux formulations a été démontrée sur ce critère :

- étude de phase III : $IC_{95\%}$ de la différence entre les deux formulations = [-6, 91 ; 3,09] compris dans l'intervalle d'équivalence $[-\Delta ; \Delta] = [-10 ; 10]$ prédéfini ;
- étude de phase IV : $IC_{95\%}$ de la différence entre les deux formulations = [-3,00 ; 3,87] compris dans l'intervalle d'équivalence $[-\Delta ; \Delta] = [-10 ; 10]$ prédéfini.

Deux études issues de la littérature (Diestelhorst et al., 1992, et Ostrov et al. 1997) n'ont pas mis en évidence de différence entre la prednisolone en collyre et la dexaméthasone en collyre et trois études (Diestelhorst et al. 1992, Price et al. 2014 et Trinavarat et al. 2003) qui ont comparé la prednisolone en collyre au fluorométholone en collyre ont eu des résultats non homogènes. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée compte tenu des faiblesses méthodologiques de ces études anciennes.

► Tolérance

Dans les deux études d'équivalence de phase III et IV, la tolérance des deux formulations de prednisolone, gel et collyre, a été évaluée à partir de 4 critères dont les résultats sont les suivants :

- symptômes oculaires après traitement dont la sensation de brûlure/picotement et le trouble de la vision :
- tolérance globale ressentie par le patient en utilisant une échelle visuelle analogique
- pression intraoculaire mesurée par tonométrie :
- acuité visuelle (score de 0 à 4).

Dans l'étude de phase III, les résultats ont été :

- Sensation de brûlure : 23,3 % avec le gel et 30,3 % avec le collyre
- Trouble de la vision : 23,3 % avec le gel et 18,2 % avec le collyre
- Tolérance globale : 7,88 avec le gel et 7,83 avec le collyre
- Pression intraoculaire : 17,4 mmHg avec le gel et 16,6 mmHg avec le collyre
- Acuité visuelle : score de 1,97 avec le gel et 2,12 avec le collyre

Dans l'étude de phase IV, les résultats ont été :

- Sensation de brûlure : 42,4 % avec le gel et 29,7 % avec le collyre
- Trouble de la vision : 36,4 % avec le gel et 37,8 % avec le collyre

- Tolérance globale : 33 avec le groupe gel et 37 avec le collyre
- Pression intraoculaire : 17,9 mmHg avec le groupe gel et 17,7 mmHg avec le collyre
- Acuité visuelle : score de 3,05 avec le gel et 3,06 avec le collyre

Discussion

ULTARCORLENE est la 1^{re} spécialité ophtalmique à base de prednisolone en France et il s'agit du 1^{er} corticoïde d'activité modérée mis à disposition. L'AMM française a été octroyée récemment (2020) mais ce médicament bénéficie d'un long recul d'utilisation à l'étranger (procédure de reconnaissance mutuelle).

ULTARCORLENE (prednisolone) est la seule spécialité corticoïde en monothérapie présentée en pommade ophtalmique.

Dans les études de phase III et IV fournies, l'équivalence en termes d'efficacité entre le gel d'acétate de prednisolone à 0,5 % par rapport à l'acétate de prednisolone en collyre à 1,0 % a été démontrée sur le critère de jugement principal mesurant le taux d'inflammation et les résultats de tolérance ont montré des résultats comparables entre les deux formes. Plusieurs autres études issues de la littérature ont comparé l'acétate de prednisolone en collyre à 1,0 % (corticoïde d'activité modérée) à deux autres collyres à base de la dexaméthasone et le fluorométholone (corticoïde d'activité forte). Toutefois, il ne peut être tiré de conclusions claires en termes de supériorité d'un médicament par rapport à l'autre compte tenu de la faiblesse méthodologique de ces études anciennes.

On ne dispose pas d'études réalisées avec la formulation d'ULTARCORLENE et le principe actif est différent (acétate de prednisolone dans les études au lieu du pivalate de prednisolone). Par conséquent, il persiste une incertitude sur la transposabilité de ces résultats à la spécialité examinée.

Ces études ont été réalisées uniquement dans le cadre de la chirurgie oculaire (chirurgie de la cataracte et kératoplastie). La chirurgie oculaire est une des utilisations les plus fréquentes des corticoïdes topiques. On ne dispose pas de données dans les inflammations oculaires liées à la l'allergique oculaire ou à des maladies inflammatoires non-infectieuses, locales ou d'origine systémique.

En conséquence, ULTARCORLENE (prednisolone) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

Sans objet

08 PLACE DU MÉDICAMENT DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

ULTARCORLENE (prednisolone), pommade ophtalmique, est un traitement antiinflammatoire topique oculaire de 1^{re} intention dans les états inflammatoires sévères d'origine allergique et les états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil.

En fonction de l'étiologie de l'inflammation oculaire, il peut être associé à des mesures hygiéno-diététiques ou environnementales, à des thérapies adjuvantes (médicamenteuses ou non médicamenteuses) ou à d'autres traitements anti-inflammatoires locaux (AINS, ciclosporine) ou, dans le cadre de maladies auto-immunes sous-jacentes, à des traitements systémiques corticoïdes ou immunosuppresseurs.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Les pathologies conjonctivales d'origine allergique ou inflammatoire induisent des signes et symptômes oculaires qui ne sont pas graves mais pouvant altérer la qualité de vie. Elles peuvent entraîner des complications graves pouvant mettre en jeu le pronostic de l'œil.

► La spécialité ULTARCORLENE 5 mg/g (pivalate de prednisolone), pommade ophtalmique, est un médicament à visée curative et préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Cette spécialité est un traitement antiinflammatoire topique oculaire de 1^{re} intention dans les états inflammatoires sévères d'origine allergique et les états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil (voir le paragraphe Stratégie thérapeutique).

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité des états inflammatoires sévères de la surface oculaire d'origine allergique et non-infectieuse car ils altèrent fortement la qualité de vie des patients et être peuvent responsables d'une baisse d'acuité visuelle,
- des étiologies nombreuses dont certaines peuvent être fréquentes telles que l'allergie oculaire et la prise en charge des complications inflammatoires dans les suites de la chirurgie oculaire (chirurgie de la cataracte en particulier),
- de besoin médical partiellement couvert identifié et de l'intérêt à disposer d'un corticoïde topique en monothérapie sous forme de pommade ophtalmique sans conservateur,
- de l'absence de données spécifiques avec le principe actif d'ULTARCORLENE (pivalate de prednisolone) et avec la même formulation (pommade ophtalmique), mais de la démonstration de l'efficacité de l'acétate de prednisolone en collyre et en gel et du recul important en termes d'utilisation de ce médicament à l'étranger,
- de l'absence de démonstration d'un l'impact en termes de qualité de vie et de parcours de soins ou de vie du patient,

ULTARCORLENE (prednisolone) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ULTARCORLENE 5 mg/g (pivalate de prednisolone), pommade ophtalmique est important dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

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 et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert notamment en termes de corticoïdes oculaires en monothérapie, en particulier sous forme de pommade ophtalmique sans conservateur,

Mais :

- des données bibliographiques fournies qui n'ont pas permis de mettre en évidence de supériorité de la prednisolone en collyre à 1 % par rapport à la dexaméthasone ou au fluorocortolone en collyre dans des études robustes,
- de l'absence d'étude ayant démontré de la supériorité de la prednisolone en pommade ophtalmique à 0,5 % par rapport aux autres corticoïdes ophtalmiques,

la Commission considère que la spécialité ULTARCORLENE 5 mg/g (pivalate de prednisolone), pommade ophtalmique, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des états inflammatoires sévères d'origine allergique et états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil.

09.3 Population cible

La population cible d'ULTARCORLENE (prednisolone) est définie par les patients ayant un diagnostic d'état inflammatoire oculaire allergiques sévères et d'état inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil.

Ces états inflammatoires ayant des étiologies très diverses, il n'existe pas de données épidémiologiques suffisantes permettant d'estimer de façon précise la population cible d'ULTARCORLENE (prednisolone).

A titre indicatif, pour les utilisations les plus fréquentes des corticoïdes topiques, les patients atteints d'allergie oculaire représentent 30-40 % de la population, mais toutes ne nécessiteront pas un traitement par corticoïde topique, et la chirurgie de la cataracte représentent environ un million d'actes par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13 septembre 2021 Date d'examen : 1 ^{er} juin 2022 Date d'adoption : 14 septembre 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ULTARCORLENE 5 mg/g, pommade ophtalmique</u> Tube de 5 g (CIP : 34008 900 142 9 8)
Demandeur	MEDIPHA SANTE
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
AMM	13/11/2020 (procédure de reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	S01BA04

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