



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 octobre 2015

CIVIGEL 0,2 %, gel ophtalmique

1 tube polyéthylène aluminium de 10 g avec canule (CIP : 34009 342 419 5 6)

Laboratoire ALCON SAS

DCI	carbomère 980
Code ATC (2015)	S01XA20 (Larmes artificielles et diverses autres préparations)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	04/02/1997 (procédure nationale) 15/09/2011 : changement d'exploitant de NOVARTIS aux laboratoires ALCON
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale
Classement ATC	S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01X Autres médicaments ophtalmologiques S01XA Autres médicaments ophtalmologiques S01XA20 Larmes artificielles et diverses autres préparations

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 07/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 08/09/2010, la Commission a considéré que le SMR de CIVIGEL restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec. »

03.2 Posologie

Voie locale, en instillation oculaire.

Adultes (y compris les personnes âgées) : la posologie est de 1 goutte dans l'œil ou les 2 yeux à traiter, 3 à 4 fois par jour ou plus, selon la gravité des symptômes.

Populations particulières de patients :

- Enfants : en l'absence d'étude spécifique, l'utilisation de ce gel ophtalmique n'est pas recommandée chez l'enfant.
- Personnes âgées : aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées (plus de 65 ans)

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni, à l'appui de sa demande de renouvellement d'inscription, deux études publiées en 2011 (Kocacal Güler et al.¹, et Bhojwani et al.²)

Ces deux études ne sont pas détaillées dans le présent avis en raison de leurs limites méthodologiques : évaluation subjective du critère de jugement principal dans l'étude observationnelle de Bhojwani, et très faible effectif dans l'étude prospective de Kocacal Güler (n=18).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/02/2011 au 31/01/2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables » et « mises et garde et précautions d'emploi » (cf tableau en annexe 1).

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), CIVIGEL a fait l'objet de 5 781 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4,5}.

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

- la correction des facteurs favorisant autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;

¹ E. Kocacal Güler, I. Eser and S. Egrilmez. Effectiveness of polyethylene covers versus carbomer drops (Viscotears) to prevent dry eye syndrome in the critically ill. *Journal of Clinical Nursing* 2011, 20 : 1916 – 1920

² R. Bhojwani, F. Cellisi, et al. Treatment of dry eye: an analysis of the British Sjögren's Syndrome Association comparing substitute tear viscosity and subjective efficacy. *Contact Lens & Anterior Eye* (2011): 34; 269-273

³ L. Tong, A. Petznick, S.Y. Lee and J. Tan. Choice of Artificial Tear Formulation for Patients With Dry Eye: Where Do We Start? *Cornea* November 2012, volume 31, number 11, Suppl. 1

⁴ T. Habay, P.J. Tisella. Œil sec (Dry eye). *EMC - Ophtalmologie* 2015, vol 12, n°1

⁵ The definition and classification of dry eye disease : report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5 : 75 - 92

- 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).

Il convient de souligner que les conservateurs, dont le chlorure de benzalkonium, présents dans certains collyres multidoses peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire⁶.

Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014)⁷, l'EMA conclut à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 08/09/2010, la place de CIVIGEL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 8 septembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▮ La sécheresse oculaire est responsable d'une douleur chronique, expose à un risque accru d'infections oculaires, peut engendrer des dommages au niveau de la cornée et la conjonctive tels qu'une kératoconjonctivite sèche et des ulcérations de la cornée et évoluer vers un handicap visuel et une dégradation de la qualité de vie.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/sécurité dans cette indication est important.

▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.

▮ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CIVIGEL reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

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

▮ **Conditionnement**

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

⁶ 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

⁷ European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014)

Annexe 1 : tableau face/face des modifications de RCP de CIVIGEL 0,2 %, gel ophtalmique

RCP en date du 08/09/2010	RCP en vigueur en octobre 2015
<p>4.2 Posologies et mode d'administration</p> <p>Voie locale EN INSTILLATION OCULAIRE</p> <p>Adultes (y compris les personnes âgées)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Instiller une goutte de gel ophtalmique dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, 3 à 4 fois par jour ou plus selon la gravité des symptômes. - La posologie est de 1 goutte dans l'œil ou les 2 yeux à traiter, 3 à 4 fois par jour au plus, selon la gravité des symptômes. <p>Enfant : En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation de ce gel ophtalmique n'est pas recommandée chez l'enfant.</p> <p>Le tube doit être maintenu verticalement pour assurer un calibrage correct des gouttes.</p>	<p>4.2 Posologies et mode d'emploi</p> <p>Posologie</p> <p>Voie locale EN INSTILLATION OCULAIRE</p> <p>Adultes (y compris les personnes âgées)</p> <p>Instiller une goutte de gel ophtalmique dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, 3 à 4 fois par jour ou plus selon la gravité des symptômes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La posologie est de 1 goutte dans l'œil ou les 2 yeux à traiter, 3 à 4 fois par jour ou plus, selon la gravité des symptômes. <p>Populations particulières de patients</p> <p>Enfants : En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation de ce gel ophtalmique n'est pas recommandée chez l'enfant.</p> <p>Personnes âgées : Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées (plus de 65 ans).</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Le tube doit être maintenu verticalement pour assurer un calibrage correct des gouttes. La goutte doit être instillée dans le sac conjonctival inférieur, en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas et en regardant vers le haut.</p> <p>Civigel contient un gel ophtalmique qui est stérile jusqu'à la première ouverture du tube. L'embout du tube ne doit pas rentrer en contact avec une surface, y compris de l'œil du fait du risque de contamination du gel et de blessure oculaire (voir également rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Après ouverture, ne pas utiliser après plus de 4 semaines.</p> <p>En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations. CIVIGEL pouvant retarder la pénétration d'autres médicaments, il doit toujours être instillé en dernier. CIVIGEL doit toujours être</p>

Annexe 1 : tableau face/face des modifications de RCP de CIVIGEL 0,2 %, gel ophtalmique

	instillé en dernier, car il peut retarder la pénétration des autres médicaments ophtalmiques.
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Le port de lentilles de contact est déconseillé en cas de traitement par ce gel ophtalmique.</p> <p>En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations. Ne pas toucher l'œil avec l'embout du tube.</p> <p>Reboucher le tube après utilisation.</p> <p>Si les symptômes persistent ou s'aggravent le patient doit consulter un ophtalmologiste.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Le port de lentilles de contact est déconseillé en cas de traitement par ce gel ophtalmique. Les lentilles doivent être retirées avant l'administration ; et il convient d'attendre au moins 30 minutes avant de les poser à nouveau. Le conservateur cétrimide peut provoquer une coloration des lentilles de contact souples.</p> <p>En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations. Ne pas toucher l'œil avec l'embout du tube. L'embout du tube ne doit pas rentrer en contact avec une surface, y compris de l'œil, du fait du risque de contamination du gel et de blessure de l'œil oculaire.</p> <p>Reboucher le tube après utilisation.</p> <p>Si les symptômes persistent ou s'aggravent le patient doit consulter un ophtalmologiste.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations. Civigel pouvant retarder la pénétration d'autres médicaments, il doit toujours être instillé en dernier.</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>En cas de traitement concomitant par un autre collyre, attendre 15 minutes entre les deux instillations. Civigel pouvant retarder la pénétration d'autres médicaments, il doit toujours être instillé en dernier.</p> <p>Aucune interaction connue avec CIVIGEL.</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p>En raison d'une exposition systémique négligeable, aucun effet de CIVIGEL n'est attendu au cours de la grossesse et de l'allaitement. CIVIGEL peut être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement.</p>	<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p>En raison d'une exposition systémique négligeable, aucun effet de CIVIGEL n'est attendu au cours de la grossesse et de l'allaitement. CIVIGEL peut être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement.</p> <p>Femmes en âge de procréer Aucune recommandation particulière.</p> <p>Grossesse Aucune étude préclinique adéquate n'a été réalisée avec CIVIGEL. Cependant, il n'y a pas de contre-indication si le produit est utilisé comme indiqué.</p>

	<p>Allaitement Aucune étude préclinique adéquate n'a été réalisée avec CIVIGEL. L'excrétion des composants de CIVIGEL dans le lait maternel n'est pas connue, mais il n'y a pas de contre-indication si le produit est utilisé comme indiqué.</p> <p>Fertilité Les effets des composants de CIVIGEL sur la fertilité n'ont pas été étudiés de manière adéquate chez l'animal mais il n'y a pas de contre-indication si le produit est utilisé comme indiqué.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>CIVIGEL est généralement bien toléré. Les effets indésirables suivants ont été signalés.</p> <p><u>Affections oculaires</u> Fréquent : *sensation de brûlure transitoire *vision trouble passagère après l'instillation jusqu'à ce que le gel se répartisse uniformément à la surface de l'œil *sensation de paupières collées</p> <p>Fréquence indéterminée : *réactions d'irritation ou d'hypersensibilité *hyperhémie oculaire *œdème de la conjonctive *œdème des paupières *prurit oculaire *douleur oculaire</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>CIVIGEL est généralement bien toléré. Les effets indésirables suivants ont été signalés.</p> <p><u>Affections oculaires</u> Fréquent : *sensation de brûlure transitoire *vision trouble passagère après l'instillation jusqu'à ce que le gel se répartisse uniformément à la surface de l'œil *sensation de paupières collées</p> <p>Fréquence indéterminée : *réactions d'irritation ou d'hypersensibilité *hyperhémie oculaire *œdème de la conjonctive *œdème des paupières *prurit oculaire *douleur oculaire</p> <p>Résumé des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques :</p> <p>Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques de CIVIGEL (tableau 1) sont listés suivant les classes d'organes MedDRA. Dans chaque classe d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. De plus, les catégories de fréquences pour chaque effet indésirable sont basées sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents</p>

Annexe 1 : tableau face/face des modifications de RCP de CIVIGEL 0,2 %, gel ophtalmique

	<p>(≥1/1000, <1/100), rares (≥1/10000, <1/1000), très rares (≥1/100000, <1/10000).</p> <p>Tableau 1 : Effets indésirables de CIVIGEL rapportés dans les essais cliniques</p> <p>Affections oculaires :</p> <p>Très fréquentes : vision trouble (passagère), sensation de paupières collées.</p> <p>Fréquentes : Irritation oculaire (transitoire).</p> <p>Effets indésirables rapportés lors de la commercialisation (fréquence indéterminée) :</p> <p>Les effets indésirables suivants sont issus de notifications spontanées après commercialisation de CIVIGEL. Les effets indésirables sont listés suivant les classes d'organes MedDRA. Dans chaque classe d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.</p> <p>Tableau 2 : Effets indésirables de CIVIGEL rapportés lors de la commercialisation (fréquence indéterminée) :</p> <p>- Affections du système immunitaire : hypersensibilité.</p> <p>- Affections oculaires : douleur oculaire, gonflement oculaire, prurit oculaire, œdème des paupières, hyperhémie oculaire.</p>
<p>7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</p> <p>NOVARTIS PHARMA S.A.S 2-4 rue Lionel Terray, 92506 RUEIL-MALMAISON CEDEX</p>	<p>7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</p> <p>NOVARTIS PHARMA S.A.S 2-4 rue Lionel Terray, 92506 RUEIL-MALMAISON CEDEX</p> <p>LABORATOIRES ALCON 2-4, rue Henri Sainte-Claire Deville 92563 RUEIL-MALMAISON</p>