

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
10 janvier 2018

phosphate sodique d'hydrocortisone**SOFTACORT 3,35 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose**
B/30 récipients unidoses de 0,4 ml (CIP : 34009 300 956 4 5)

Laboratoire THEA

Code ATC	S01BA02 (hydrocortisone)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR "	Important
ASMR	La Commission considère que SOFTACORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les autres collyres à base de corticoïdes.
ISP	SOFTACORT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.
Place dans la stratégie thérapeutique	SOFTACORT est un traitement de première intention dans le traitement local des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 25/07/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01B Anti-inflammatoires S01BA Corticoïdes non associés S01BA02 Hydrocortisone

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité SOFTACORT 3,35 mg/ml sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication en « traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire ».

SOFTACORT est un collyre à base d'hydrocortisone ayant des propriétés anti-inflammatoires et antiallergiques. L'hydrocortisone a une action anti-inflammatoire de puissance inférieure à celle de la fluorométholone¹ et très inférieure à la dexaméthasone (environ 1 : 25)^{2,3}.

Trois collyres à base de corticoïdes ayant une AMM dans le traitement des pathologies conjonctivales non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire sont disponibles : il s'agit des collyres à base de dexaméthasone (DEXAFREE 1 mg/ml et MAXIDEX 0,1 %) et à base de fluorométholone (FLUCON 0,1 %). A ce jour, seule la spécialité DEXAFREE dispose d'un conditionnement sous forme unidose sans conservateur.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire. »

¹ Morrison E., Archer B., Effect of fluorometholone (FML) on the intraocular pressure of corticoid responders. BJO, 1984, 68,581-4

² C. Turpin, M. Weber. Anti-inflammatoires en ophtalmologie : quand ? pour qui ? comment ?. Revues générales. Thérapeutique. Disponible sur : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/06/Turpin.pdf>

³ RCP de DEXAFREE mis à jour le 26 octobre 2017. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67656848&typedoc=R&ref=R0309801.htm> [consulté le 18 décembre 2017]

04 POSOLOGIE

« Posologie

La posologie recommandée est de 2 gouttes 2 à 4 fois par jour dans l'œil affecté.

La durée du traitement varie habituellement de quelques jours à 14 jours au maximum. Une diminution progressive jusqu'à une administration tous les deux jours est recommandée afin d'éviter une rechute.

En cas de réponse insuffisante, un corticoïde plus puissant doit être utilisé.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Voir rubrique 4.4 du RCP.

Personnes âgées :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Une unidose contient une quantité suffisante de collyre pour traiter les deux yeux.

A usage unique seulement.

Ce médicament est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur. La solution contenue dans le récipient unidose doit être administrée immédiatement après son ouverture dans l'un ou les yeux atteints (voir rubrique 6.3 du RCP).

Les patients doivent être informés :

- d'éviter tout contact entre l'embout de l'unidose et l'œil ou la paupière,
- d'utiliser le collyre en solution immédiatement après la première ouverture du récipient unidose et de jeter le récipient unidose après utilisation.

L'occlusion naso-lacrymale par la compression du canal lacrymal pendant une minute peut permettre de réduire l'absorption systémique.

En cas d'utilisation de plusieurs collyres en solution, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. »

05 BESOIN MEDICAL

L'atteinte conjonctivale d'origine allergique est une pathologie fréquente le plus souvent associé à une rhinite saisonnière.

Les pathologies conjonctivales d'origine inflammatoire ont des étiologies multiples, dont :

- les maladies auto-immunes comme certaines pathologies systémiques rhumatismales, vascularites systémiques, autres maladies générales telles que sclérodermie, maladie de Crohn et sarcoïdose, maladie du greffon contre l'hôte. Un bilan général est indispensable au diagnostic des localisations conjonctivales des vascularites systémiques ou des maladies générales et l'examen anatomopathologique standard permet d'orienter le diagnostic vers les différents groupes de maladies⁴.

⁴ Gabison E, Doan S et Hoang-Xuan T. Pathologie immunologique de la conjonctive (en dehors de l'allergie). EMC - Ophtalmologie 2006;1-9 [Article 21-130-E-15].

- la sécheresse oculaire, qui, du point de vue pathophysiologie, peut induire une lésion de la surface oculaire et engendrer des réactions immunitaires innées et acquises⁵.

Les symptômes habituels de l'inflammation conjonctivale sont une photophobie, une sensation de brûlure, une irritation, une sensation de corps étranger, un prurit, une douleur, un larmoiement, un chemosis.

Les symptômes plus spécifiques associés aux maladies immunologiques systémiques ayant une localisation oculaire sont la présence de papilles, follicules, une fibrose et un syndrome sec³.

Les corticoïdes sont largement utilisés dans les pathologies inflammatoires de la surface oculaire.

Dans son rapport de 2015⁶, la Société française d'ophtalmologie (SFO) a rappelé que « les conservateurs sont particulièrement redoutables en cas de sécheresse oculaire » et que leur usage doit être évité autant que possible en utilisation chronique sur des surfaces oculaires pathologiques.

Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014), 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.

Actuellement, seul DEXAFREE (dexaméthasone) dispose d'un conditionnement sous forme unidose sans conservateur. DEXAFREE est indiqué dans le traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil et dispose d'une action anti-inflammatoire élevée.

Aussi, il est nécessaire de disposer d'autres spécialités ophtalmiques en conditionnement unidose, à la fois de faible puissance et sans conservateur. Le besoin médical est donc partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de SOFTACORT sont les autres collyres à base de corticoïdes indiqués dans le traitement des pathologies conjonctivales non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
DEXAFREE 1 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose (phosphate de dexaméthasone) B/30 Théa	Oui	Traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil	03/05/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
MAXIDEX 0,1% collyre en solution, flacon de 3 mL (dexaméthasone) Alcon	Oui	- Uvéites. - Sclérites. - Episclérites. - Conjonctivites allergiques. - Kératites interstitielles	30/11/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

⁵ Craig JP, Nichols KK, Akpek EK et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):276-283.

⁶ Société française d'ophtalmologie. Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Rapport 2015 : Surface oculaire.2015 ; 435-40

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
FLUCON 0,1% Collyre en solution, flacon de 3 mL (fluorométholone) Alcon	Oui	- Affections allergiques conjonctivopalpébrales. - Kératites. - Uvéites antérieures - Réactions inflammatoires post-opératoires - Etat inflammatoire du globe oculaire associé à un glaucome, en raison de la faible action glaucomatogène de la fluorométholone.	30/11/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique, RI : renouvellement d'inscription

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, SOFTACORT a l'AMM dans 17 pays européens et est pris en charge au Royaume-Uni, en Suède et en Norvège dans le périmètre de remboursement de l'indication.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a déposé des données d'efficacité de l'hydrocortisone issues de la littérature. Aucune étude n'a été spécifiquement réalisée avec un collyre à base de phosphate sodique d'hydrocortisone à la concentration de 0,335 % (correspondant à SOFTACORT 3,35 mg/ml). Les données présentées sont :

- une étude comparative, randomisée, en double-aveugle dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de collyres à base d'hydrocortisone 0,1 %, acide acétylsalicylique (ASA) 1 %, piroxicam 0,5 % par rapport au placebo chez des patients atteints de conjonctivite allergique induite par le pollen (Ciprandi, 1992)⁷.
- une étude de supériorité, comparative, randomisée, en double-aveugle et multicentrique, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de l'acétate d'hydrocortisone sous forme pommade à la concentration de 2,5 % et 1,0 % versus cette même formule à la concentration de 0,5 % sur le soulagement des signes cliniques et des symptômes présents chez des patients ayant une inflammation aigüe oculaire non-infectieuse (Sergiyenko, 2014)⁸. Cette étude ayant été réalisée avec une autre forme galénique que la forme collyre (pommade à base d'acétate d'hydrocortisone), elle n'a pas été prise en compte.
- deux études prospectives ouvertes contrôlées comparant respectivement une solution d'hydrocortisone à une concentration méconnue à une solution de prednisolone 2 % (Kreft,

⁷ Ciprandi G, Buscaglia S, Cerqueti MP et al. Topical anti-inflammatory drugs in the treatment of allergic pollinosis conjunctivitis: a comparative double-blind study. J Investig Allergol Clin Immunol. 1992 Sep-Oct ; 2(5) : 248-52.

⁸ Sergiyenko N, Sukhina L, Bezdeto P et al. Hydrocortisone concentration influences time to clinically significant healing of acute inflammation of the ocular surface and adnexa - results from a double-blind randomized controlled trial. BMC Ophthalmol. 2014 May 10 ; 14 : 64.

1957)⁹ et une solution d'hydrocortisone acétate à 2,5 % à des solutions de prednisolone à 0,125 % et 0,25 % et à une solution de dexaméthasone à 0,1 % (Leibowitz, 1976)¹⁰. Compte-tenu du caractère en ouvert de ces études, celles-ci ne seront pas détaillées dans cet avis.

08.1 Efficacité

Etude Ciprandi (1992)

► Objectif

Cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité de collyres à base d'hydrocortisone 0,1 %, acide acétylsalicylique (ASA) 1 %, piroxicam 0,5 % par rapport au placebo chez des patients atteints de conjonctivite allergique induite par le pollen.

► Méthode

Cette étude comparative, randomisée, en double-aveugle a été réalisée chez 40 patients adultes atteints de conjonctivite allergique induite au pollen de *Parietaria judaïca*. L'étude a été réalisée dans un centre italien et les patients ont été inclus entre le 24 juin et le 8 juillet 1990, soit une durée de 14 jours.

Les patients inclus devaient avoir des antécédents de conjonctivite allergique saisonnière pendant au moins les deux saisons précédentes l'inclusion, la présence de signes et de symptômes cliniques, et un prick-test cutané et un test RAST positifs pour le pollen spécifique.

Les principaux critères de non inclusion étaient : une allergie connue aux traitements étudiés, des infections concomitantes des voies respiratoires supérieures, une sinusite, une polypose nasale, des troubles oculaires et des atteintes sévères de la fonction rénale et hépatique. Les patients ayant été traités par des corticostéroïdes topiques et/ou systémiques au cours des deux derniers mois, du cromoglycate de sodium ou des antihistaminiques au cours des sept derniers jours ou ayant reçu une immunothérapie ont également été exclus.

Les patients ont été randomisés dans un des 4 groupes de traitement (1:1:1:1) et traités pendant 14 jours par : solution d'hydrocortisone à 0,1 %, solution d'ASA à 1 %, solution de piroxicam à 0,5 % ou un placebo sous forme de gouttes ophtalmiques à la posologie d'une goutte dans chaque œil quatre fois par jour. A noter que la posologie par hydrocortisone est différente de la posologie de SOFTACORT qui est de deux gouttes deux à quatre fois par jour dans l'œil affecté.

Les réponses au traitement ont été évaluées par le clinicien après 14 jours de traitement et par les patients quotidiennement par calcul d'un score clinique évaluant la sévérité de la conjonctivite par la somme des scores de quatre symptômes oculaires (hyperhémie, chémosis, larmoiement et gonflement des paupières)¹¹. Ce score clinique à 14 jours a été comparé au score à l'inclusion.

Le calcul du nombre de patients nécessaires dans cette étude n'a pas été précisé.

L'analyse statistique des résultats a été réalisée par un test des rangs signés de Wilcoxon pour les données appariées afin de tester les différences intra-groupes, et par un test de Mann-Whitney pour les données indépendantes afin de tester les différences inter-groupes.

► Résultats

Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans les quatre groupes de traitement étaient similaires. Les patients étaient âgés de 18 à 55 ans (moyenne d'âge : 35 ans) et la durée moyenne de l'affection était de 6 ans. La durée moyenne de l'épisode en cours de conjonctivite allergique était de 28 jours.

⁹ Kreft, W. W. (1957). "Soluble hydrocortisone and prednisolone in ophthalmology." *Ill Med J* 112(3): 109-110.

¹⁰ Leibowitz HM, Pratt MV, Flagstad IJ et al. Human conjunctivitis. II. Treatment. *Arch Ophthalmol.* 1976 Oct ; 94 (10) : 1752-6.

¹¹ Le clinicien évaluait chaque symptôme (hyperhémie, chémosis, larmoiement et gonflement des paupières) sur une échelle de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence de symptômes, 1 à des symptômes légers, 2 à des symptômes modérés et 3 à des symptômes sévères. Le score clinique correspondait à la somme de ces scores et était donc compris entre 0 et 12.

A l'inclusion, le score clinique total¹² des patients de chaque groupe évalué par les cliniciens a été de 88 dans le groupe hydrocortisone 0,1 %, 90 dans le groupe ASA 1 %, 86 dans le groupe piroxicam 0,5 % et 87 dans le groupe placebo.

Après 14 jours de traitement, les scores cliniques totaux de chaque groupe ont été de 16 (soit une réduction relative du score de 82 %, $p < 0,001$) dans le groupe hydrocortisone 0,1 %, 27 (soit une réduction relative du score de 70 %, $p < 0,001$) dans le groupe ASA 1 %, 31 (soit une réduction du score relative de 64 % ; $p < 0,001$) dans le groupe piroxicam 0,5 % et 64 (soit une réduction relative du score de 27 % ; NS) dans le groupe placebo. Une différence significative a été observée entre les trois groupes de traitements actifs et le placebo ($p < 0,001$), alors qu'aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitements actifs.

Les scores cliniques évalués quotidiennement par les patients suggèrent une amélioration rapide et significative des symptômes cliniques au cours de la première semaine de traitement dans le groupe hydrocortisone (72 %) en comparaison aux groupes ASA, piroxicam et placebo (respectivement 48 %, 42 % et 18 % d'amélioration).

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude clinique

Dans l'étude Ciprandi (1992), aucun effet indésirable grave n'a été observé au cours de la période de traitement de 14 jours, hormis des picotements et des sensations de brûlures transitoires et légères après instillation de gouttes chez certains patients (trois patients traités par hydrocortisone, cinq traités par piroxicam, six par acide acétylsalicylique et cinq sous placebo).

8.2.2 Données issues du RCP

« Les effets indésirables rapportés sous traitement par hydrocortisone ont été de fréquence indéterminée : brûlures, picotements. Ces manifestations sont généralement modérées, de courte durée et n'ont aucune conséquence.

Les effets indésirables survenus avec d'autres corticoïdes locaux ont également été de fréquence indéterminée : réactions allergiques et d'hypersensibilité, retard de cicatrisation, cataracte capsulaire postérieure*, infections opportunistes (infection par le virus *Herpes simplex*, infections fongiques, voir rubrique 4.4¹³), glaucome*, mydriase, ptosis, uvéite induite par les corticoïdes, variations de l'épaisseur de la cornée*, kératopathie cristalline.

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients présentant une altération significative de la cornée.

Il a été montré que l'utilisation prolongée de corticoïdes peut causer une hypertension oculaire ou un glaucome (en particulier chez les patients présentant des antécédents d'augmentation de la pression intra-oculaire suite à la prise de corticoïdes ou présentant une pression intra-oculaire élevée préexistante ou un glaucome, ou des antécédents familiaux de PIO élevée ou de glaucome) ou également à la formation d'une cataracte. Les enfants et les patients âgés peuvent être particulièrement sensibles à l'augmentation de la pression intra-oculaire induite par les corticoïdes (voir rubrique 4.4¹³).

L'augmentation de la pression intra-oculaire induite par un traitement topique corticoïde a été généralement observée au cours des 2 premières semaines de traitement (voir rubrique 4.4¹³).

¹² Le score clinique total correspondait à la somme des scores cliniques des patients de chaque groupe. Pour rappel, le nombre de patients par groupe était de 10.

¹³ Du RCP.

Les diabétiques sont également plus susceptibles de développer une cataracte sous-capsulaire suite à l'administration de corticoïde topique.

Dans les maladies provoquant un amincissement de la cornée, l'utilisation topique de corticoïdes peut conduire dans certains cas à une perforation (voir rubrique 4.4¹³). »

8.2.3 Données issues de l'EPAR

SOFTACORT fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation du phosphate sodique d'hydrocortisone qui sont :

- risques identifiés importants :
 - o réactivation de l'infection par l'herpès simplex virus
 - o infections oculaires (bactériennes et fongiques)
 - o utilisation prolongée ou surdosage : hypertension oculaire et glaucome
 - o calcification de la cornée (risque lié aux phosphates)
- risques potentiels importants :
 - o utilisation prolongée : cataracte sous-capsulaire postérieure, guérison retardée,
 - o perforations en cas d'amincissement de la cornée et de la sclère
 - o inhibition de la fonction corticosurrénale chez le fœtus, retard de croissance intra-utérine en cas d'utilisation pendant la grossesse
 - o insuffisance surrénalienne, réponse hypertensive oculaire, glaucome ou cataracte en cas d'utilisation dans la population pédiatrique
 - o réponse hypertensive oculaire, glaucome et cataracte en cas d'utilisation chez les personnes âgées
 - o inhibition de la fonction corticosurrénale chez le nourrisson allaité
- informations manquantes : aucune

08.3 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les corticoïdes sont largement utilisés dans les pathologies inflammatoires de la surface oculaire. Ils agissent de manière non spécifique contre les inflammations oculaires quelle que soit l'étiologie de l'inflammation. Dans les inflammations conjonctivales dont l'origine est une maladie immunologique systémique, le traitement local oculaire est associé au traitement systémique étiologique.

Dans sa recommandation de 2009, l'EMA a conclu 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.

SOFTACORT, de par son conditionnement unidose sans conservateur, fait partie des corticoïdes oculaires à privilégier et constitue un traitement de première intention dans le traitement local des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

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

010.1 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.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention dans le traitement local des maladies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), SOFTACORT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SOFTACORT est important dans l'indication de l'AMM.

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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que SOFTACORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les autres collyres à base de corticoïdes.

010.3 Population cible

La population-cible de SOFTACORT est constituée par les patients ayant un diagnostic de pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

La conjonctivite ayant des étiologies très diverses, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la population cible de SOFTACORT.