

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

OXERVATE (cénégermine), forme recombinante du facteur de croissance des cellules nerveuses humain

 **Intérêt clinique important dans le traitement des kératites neurotrophiques et progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge habituelle**

L'essentiel

- ▶ OXERVATE a une AMM dans le traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez les adultes.
- ▶ Sa supériorité par rapport au placebo (excipient lubrifiant) a été démontrée sur le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète après 8 semaines de traitement.
- ▶ C'est un traitement de première intention chez les patients pour lesquels les mesures initiales conventionnelles (notamment éviction des produits toxiques et lubrification) ont été insuffisantes.

Stratégie thérapeutique

- Il n'existe pas de traitement spécifique de la kératite neurotrophique, ni de traitement à visée curative de la maladie.
Quel que le soit le stade auquel le diagnostic est réalisé, on commencera par l'éviction de tout collyre considéré comme toxique pour la surface oculaire et par l'administration d'agents lubrifiants sans conservateur.
Le traitement non médical des kératites neurotrophiques de stade 2 ou 3 s'appuie sur différentes stratégies non standardisées : membranes amniotiques, recouvrement conjonctival, tarsorrhaphie, verres scléaux. Aucune de ces techniques ne cible l'origine de la maladie. Elles sont à utiliser en dernier recours car elles sont invasives, provoquent des baisses d'acuité visuelle, de l'opacification, des cicatrices et ont des risques de complications infectieuses ou sont très inesthétiques.
En pratique, il est fait recours aussi aux sérums autologues, toutefois, les données cliniques sont insuffisantes pour valider leur utilisation.
Un dispositif médical à base de polycarboxyméthylglucose sulfate, CACICOL, est commercialisé dans le traitement des défauts épithéliaux persistants et des ulcères neurotrophiques. Toutefois, aucune donnée clinique ne permet de valider son utilisation dans les kératites neurotrophiques modérées à sévères.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
OXERVATE est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients adultes atteints de kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez lesquels les mesures initiales conventionnelles (notamment éviction des produits toxiques et lubrification) ont été insuffisantes.

Données cliniques

- L'évaluation de l'efficacité de la cénégermine dans la kératite neurotrophique modérée ou sévère, repose sur deux études (de phase I/II ou phase II), randomisées en double aveugle versus placebo, en termes de pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète chez 204 patients adultes.
La formulation de la cénégermine a été différente dans ces deux études : présence de L-méthionine dans une étude (formulation de l'AMM) et absence de l'excipient dans l'autre étude.
Le critère de jugement principal a été le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète après 4 semaines (une étude) ou 8 semaines (autre étude) de traitement, celle-ci étant évaluée par un examen à la lampe à fente avec coloration à la fluorescéine.

La cicatrisation a été considérée comme complète lorsque le plus grand diamètre de la coloration cornéenne par la fluorescéine, dans la zone de la LEP ou de l'ulcère cornéen, était inférieur à 0,5 mm.

Les patients inclus avaient une kératite neurotrophique de stade 2 (lésion épithéliale persistante LEP) ou 3 (ulcère cornéen) : 48,7 % et 51,3 % respectivement dans l'étude de phase I/II et 68,8 % et 31,3 % respectivement dans l'étude de phase II.

Dans les deux études, le pourcentage de patients ayant eu une cicatrisation complète a été supérieur dans le groupe cénégermine 20 µg/ml par rapport au placebo (population ITT) :

- étude de phase I/II : 58,0 % (29/50) versus 19,6 % (10/51) respectivement après 4 semaines de traitement, soit une différence de 38,4 % ($p < 0,001$) et 74,0 % (37/50) versus 43,1 % (22/51) après 8 semaines de traitement, soit une différence de 30,9 % ($p < 0,001$).
- étude de phase II : 69,6 % (16/23) versus 29,2 % (7/24) après 8 semaines de traitement, soit une différence de 40,4 % ($p = 0,006$).

On ne dispose pas de données comparatives au-delà de 8 semaines, ce qui limite actuellement le traitement à 8 semaines, or un nombre non négligeable de patients n'a pas obtenu la cicatrisation après 8 semaines de traitement.

- Aucun risque important n'a été identifié. Les effets indésirables les plus fréquents observés avec la cénégermine sont une douleur oculaire (11,1 %), une inflammation oculaire (8,3 %) pouvant inclure une inflammation de la chambre antérieure et un hyphéma, une augmentation de la sécrétion lacrymale (5,6 %) associés à des symptômes tels qu'un écoulement oculaire, une douleur palpébrale (5,6 %) et une sensation de corps étranger dans l'œil (5,6 %).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par OXERVATE est important.
- OXERVATE apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans l'indication de l'AMM.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 10 janvier 2018 (CT-16456) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »