

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 mai 2019

Faisant suite à l'examen du 23/04/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 23/04/2019. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 21/05/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 21/05/2019.

CONCLUSIONS**CATIONORM en flacon multidose, émulsion pour usage ophtalmique**

Demandeur : SANTEN SAS (France)

Fabricant : SANTEN SAS (France)

Flacon multidose stérile de 10 mL sans conservateur.

Indications retenues :	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Dans cette indication, le port de lentilles de contact n'est pas indiqué.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique (amélioration de la symptomatologie de l'œil sec) ; – l'intérêt de santé publique (compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire).
Comparateur retenu :	Aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie.
Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Sans objet.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type : - prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente. - Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. - Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Par ailleurs, après ouverture du flacon multidose, CATIONORM peut être utilisé pendant 3 mois.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Entre 2,1 et 2,7 millions (estimation basse concernant les patients âgés de plus de 75 ans).

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Flacon multidose sans conservateur.

01.2. CONDITIONNEMENT

Flacon multidose stérile de 10 mL.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées concernent le traitement des symptômes de la sécheresse oculaire avec kératite ou kérato-conjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Solution à usage ophtalmique VISMED.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La dernière évaluation de l'émulsion CATIONORM par la Commission date du 19/11/2013¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 23/09/2014 (Journal officiel du 25/09/2014).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb stérile, notification par LNE/GMED (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

CATIONORM est une émulsion ophtalmique hypotonique, stérile, sans conservateur dont la formulation est résumée dans le tableau suivant :

Composant	% p/v	Fonction
Phase huileuse		
Huile minérale lourde	0.500%	Agent huileux
Huile minérale légère	0.500%	Agent huileux
Tyloxapol	0.300%	Tensio-actif non ionique
Chlorure de cétalkonium	0.002%	Tensio-actif cationique

¹ Avis de la Commission du 19/11/2013 relatif à CATIONORM, émulsion à usage ophtalmique. HAS ; 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

² Arrêté du 23/09/2017 relatif à l'inscription de CATIONORM de la société SANTEN SAS au chapitre 1^{er} du titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 25/09/2014. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 08/04/2019]

Phase aqueuse		
Poloxamer 188	0.100%	Tensio-actif non ionique
Glycérol	1.600%	Agent osmotique
Trométhamine	0.006%	Tampon
Tris hydrochlorure	0.071%	Tampon
Eau ppi	q.s. 100%	Diluant

Les principales propriétés physico-chimiques de l'émulsion sont répertoriées en suivant :

Apparence	Aspect laiteux
Taille des gouttelettes	100 – 300 nm
pH	6.0 – 8.0
Osmolarité	150 - 300 mOsmol/kg

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM est destinée à stabiliser le film lacrymal, hydrater, lubrifier et protéger la surface oculaire.

03.4. ACTE

Sans objet.

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La CNEDiMITS a attribué un service attendu :

- insuffisant à l'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM le 3 mars 2009³ au motif de l'insuffisance de preuves cliniques soutenant la demande. Une étude clinique portant sur 79 patients avec un syndrome sec (léger à modéré) utilisant déjà des substituts lacrymaux était fournie. Cette étude multicentrique, comparative, randomisée, ouverte visait à comparer la tolérance et l'efficacité de CATIONORM par rapport à REFRESH (solution à base de povidone et d'acide polyvinylique non remboursée en France). Cette étude était de faible puissance au vu de la répétition des tests et de l'absence de calcul du nombre de patients nécessaires et l'analyse de l'évolution avant-après des patients ne permettait aucune conclusion, dans le contexte de sécheresse oculaire où l'effet placebo (ou l'effet lié à l'excipient) est démontré.
- Suffisant à l'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM le 19 novembre 2013⁴ au regard de l'étude NOSIKA NOSIKA (85 patients randomisés). Cette étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée et en simple insu avait pour objectif de montrer après 28 jours d'utilisation la non infériorité de l'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM en unidoses par rapport à la solution à usage ophtalmique VISMED en unidoses en termes d'efficacité (diminution du nombre de lésions de kératoconjonctivite) chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère avec kératoconjonctivite sèche objectivée par des tests colorimétriques et d'autre

³ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/cepp-1904_cationorm_2009-03-11_17-54-48_807.pdf
[consulté le 08/04/2019]

⁴ [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4510_CATIONORM_19_novembre_2013_\(4510\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4510_CATIONORM_19_novembre_2013_(4510)_avis.pdf)
[consulté le 08/04/2019]

part, d'évaluer la sécurité de CATIONORM en unidoses après 84 jours de traitement. Le critère de jugement principal était l'évaluation de l'évolution du score d'Oxford.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Aucune nouvelle donnée clinique spécifique à l'émulsion ophtalmique CATIONORM n'est disponible. L'étude NOSIKA retenue en 2013 a fait depuis l'objet d'une publication⁵.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Sur la période 2014-2018, près de 10 millions d'unités de l'émulsion CATIONORM ont été vendues dans le monde (toutes présentations confondues). Sur cette même période, 671 incidents de matériovigilance ont été rapportés dont plus de la moitié étaient des événements du type irritation, douleur et prurit.

Au total, par rapport à la précédente évaluation :

- aucune nouvelle donnée clinique n'est disponible ;
- les données de matériovigilance ont été actualisées.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la sécheresse oculaire repose sur :

- la correction des facteurs favorisant autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;
- un traitement substitutif par larmes artificielles (chlorure de sodium), collyres ou gels ophtalmiques (carbomères, carmellose, hypromellose, povidone, chondroïtine sulfate).

Compte tenu de ses caractéristiques physico-chimiques, CATIONORM est proposé après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères), au même titre que les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.

Dans les cas sévères, à ces substituts lacrymaux peuvent être associés des inserts ou l'obstruction des points lacrymaux par des clous méatiques.

CATIONORM est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission constate l'absence de nouvelles données cliniques disponibles. L'actualisation des données de matériovigilance ne remet pas en cause l'intérêt de CATIONORM en flacon multidose dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'œil sec est décrit comme un désordre du film lacrymal dû au déficit ou à l'évaporation excessive de larmes entraînant des altérations de la surface oculaire dans l'aire de la fente palpébrale et s'accompagnant de symptômes d'inconfort oculaire⁶.

⁵ Robert PY, Cochener B, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Pisella PJ, *et al.* Efficacy and safety of a cationic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease: a randomized controlled study. Eur J Ophthalmol. 2016;26(6):546-55.

⁶ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

La sécheresse oculaire a été redéfinie en 2017 par le Dry Eye WorkShop II, un groupe d'experts internationaux, comme « une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire ainsi que des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques. »⁷

Les symptômes de la sécheresse oculaire peuvent être une douleur, une démangeaison, une sensation de corps étranger, une brûlure, une photophobie et un inconfort général.

La sécheresse oculaire, quelle que soit son étiologie, peut être à l'origine d'une kératite et/ou d'une conjonctivite.

Le diagnostic repose sur un faisceau de présomptions englobant le test de Schirmer (quantification de la sécrétion lacrymale), le temps de rupture du film lacrymal (évaluant la stabilité du film lacrymal), l'imprégnation des structures oculaires par un colorant visant à évaluer les altérations de la surface oculaire (fluorescéine, rose Bengale ou vert de Lissamine).

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

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée :

- entre 3,9 et 93% selon les études retenues dans le rapport de la société française d'ophtalmologie de 2015⁸ ;
- entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017⁹.

Ces fortes disparités dépendent des populations étudiées (données épidémiologiques variant selon l'origine ethnique des patients, prévalence plus élevée chez la femme...), de leur âge (augmentation de la prévalence avec l'âge) et principalement des critères qui ont été retenus pour définir la sécheresse oculaire et les examens diagnostics qui ont été utilisés pour la caractériser.

Deux études épidémiologiques françaises ont été réalisées chez des patients âgés :

- l'étude ALIENOR mettant en évidence chez des patients de plus de 73 ans une prévalence de l'œil sec objectivée par un temps de rupture du film lacrymal < 5 secondes de 44,9%¹⁰ ;
- l'étude MONTRACHET mettant en évidence chez des patients d'âge moyen de 82 ans une prévalence de sécheresse oculaire objectivée par la présence d'au moins 2 signes

⁷ Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. Ocul Surf. 2017;15(3):276-283.

⁸ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

⁹ Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Na KS et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017;15(3) :334-365.

¹⁰ Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor study. Acta Ophthalmol. 2014;82(6):e429-36.

cliniques de 34,5%. Parmi ces patients, 33,3% présentaient une sécheresse de grade modéré et 1,2% une sécheresse de grade sévère¹¹.

04.2.3. IMPACT

Le traitement de la sécheresse oculaire présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence. CATIONORM élargit l'arsenal thérapeutique du traitement substitutif de la sécheresse oculaire dont les causes sont multiples (involution sénile de la glande lacrymale, déficit hormonal, traitement médicamenteux, maladies générales telles que le Gougerot-Sjögren...). Des facteurs environnementaux peuvent favoriser la sécheresse oculaire (climatisation, travail intensif sur écran, pollution atmosphérique, fumée, poussière). Dix pourcents des patients souffrant de sécheresse oculaire instilleraient des collyres substitutifs régulièrement^{12, 13}.

L'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire et du caractère de gravité des lésions de kératite ou de keratoconjonctivite, CATIONORM a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission maintient l'inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kérato-conjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Dans cette indication, le port de lentilles de contact n'est pas indiqué.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type :

- prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente.
- Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement.
- Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.

Par ailleurs, après ouverture du flacon multidose, CATIONORM peut être utilisé pendant 3 mois.

¹¹ Ferrero A, Alassane S, Binguet C, Breillon L, Acar N, Arnould L, *et al.* Dry eye disease in the elderly in a French population-based study (the Montrachet study: Maculopathy, Optic Nerve, nutrition, neurovascular and HEArT diseases): prevalence and associated factors. *Ocul Surf*;2018;16(1);112-119.

¹² Baudouin C, Pisella PJ, De Saint Jean M *et al.* Syndromes secs et surface oculaire. *J Fr Ophtalmol* 1999;22:893-902.

¹³ Roncin S. L'œil sec. *Rev Prat* 2001;51:140-147.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Les comparateurs retenus sont les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.

06.2. NIVEAU D'ASR

Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un substitut lacrymal par rapport à un autre. Aucune donnée clinique spécifique ne précise l'intérêt de CATIONORM par rapport aux autres produits inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Les données épidémiologiques relatives à la prévalence de l'œil sec sont disparates. Aucune étude épidémiologique n'a été retrouvée sur la population générale française. Néanmoins, la prévalence du syndrome de l'œil sec d'intensité modérée à sévère est estimée entre 34,5¹¹ et 44,9%¹⁰ de la population âgée de plus de 75 ans en France, ce qui représente **entre 2,1 et 2,7 millions de personnes**. Cette estimation est **une estimation basse** car elle ne concerne que les patients âgés de plus de 75 ans.

Par ailleurs, une estimation de la population rejointe a été réalisée après analyse des données du système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) concernant la prescription des codes¹⁴ relatifs aux substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR. Au total, le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement (au moins une ordonnance) pour un substitut lacrymal s'élève à :

- 1 657 476 pour l'année 2016 ;
- 2 097 460 pour l'année 2017.

La spécialité des prescripteurs¹⁵ de ces dispositifs est reprise dans le tableau suivant :

	Ophtalmologie	Médecine générale	Spécialité non codée	Autres spécialités
2016	64%	13%	21%	2%
2017	63%	14%	21%	2%

Au total, la population cible est estimée entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France (estimation basse concernant les patients âgés de plus de 75 ans).

¹⁴ Codes LPPR concernés : 1100028, 1109259, 1113976, 1115171, 1119750, 1128239, 1130124, 1130160, 1132471, 1136925, 1144617, 1146190, 1163922, 1164956, 1165507, 1165660, 1168581, 1180263, 1192020.

¹⁵ Pour rappel, dans l'indication admise au remboursement, la primo-prescription et le renouvellement sont réservés aux seuls ophtalmologistes.