

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 juillet 2020

Faisant suite à l'examen du 21/07/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 21/07/2020.

CONCLUSIONS**SYSTANE ULTRA**, solution stérile pour usage ophtalmique topique

Demandeur : LABORATOIRES ALCON (France)

Fabricant : ALCON LABORATORIES INC (Etats-Unis)

Flacon multidoses de 10 mL **avec conservateur** (code ACL : 3401051631033)

Indication retenue :	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 (type carbomères). L'utilisation de SYSTANE ULTRA n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	Autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Par rapport à l'avis du 27/01/2015, aucune nouvelle donnée clinique spécifique n'a été fournie. Les données de matériovigilance ont été actualisées.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SR:	
– Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– 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 la lampe à fente. ▶ Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. A l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. ▶ Après ouverture du flacon, SYSTANE ULTRA peut être utilisé pendant 6 mois.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à une fourchette comprise entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France. En effet, cette estimation ne concerne que les patients de plus de 75 ans alors que l'indication retenue s'adresse également à des patients plus jeunes.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELE ET REFERENCE

Flacon multidoses de 10 mL en polyéthylène basse densité avec conservateur (code ACL : 3401051631033).

01.2. CONDITIONNEMENT

Flacon multidoses de 10 mL.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée concerne 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* ».

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est : « *l'ensemble des substituts lacrymaux remboursés au même stade de la stratégie thérapeutique* ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

SYSTANE ULTRA a été évalué pour la première fois par la Commission en 2015 [\[lien\]](#). Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 03/12/2015 (Journal officiel du 08/12/2015).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par TÜV SÜD PRODUCT SERVICE GmbH (n°0123, Allemagne).

03.2. DESCRIPTION

SYSTANE ULTRA est une solution stérile. La composition qualitative et quantitative du dispositif est la suivante :

Composant	Quantité par mL
Hydroxypropyl guar	0,18%
Polyéthylène glycol 400	0,40%
Propylène glycol	0,30%
Acide borique	0,70%
Sorbitol	1,40%
Aminométhylpropanol	0,57%
Chlorure de potassium	0,12%
Chlorure de sodium	0,10%
Chlorure de polidronium (POLYQUAD)	0,001%
Eau purifiée	qsp 100%

¹ Arrêté 03/12/2015 portant inscription de la solution pour usage ophtalmique SYSTANE ULTRA des laboratoires ALCON SAS au titre I^{er} 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 08/12/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 01/09/2020]

Les interactions moléculaires établies entre l'hydroxypropyl guar et l'acide borique entraînent la formation d'une matrice viscoelastique, qui contient le polyéthylène glycol et le propylène glycol (émollients).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Hydratation et lubrification de la surface oculaire.

03.4. ACTE OU PRESTATION ASSOCIEE

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

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 DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 27 janvier 2015, la Commission avait attribué un service attendu suffisant à SYSTANE ULTRA. L'argumentaire pour SYSTANE ULTRA reposait sur 4 études contrôlées randomisées ayant inclus 276 patients au total :

- ▶ « L'étude M-12-040 (94 patients) a démontré la non-infériorité de SYSTANE ULTRA par rapport à OPTIVE sur la base du changement du score de coloration cornéenne totale représentatif du degré d'ulcération cornéenne, entre l'état basal et J35, chez des patients adultes avec sécheresse oculaire objectivée, notamment, par des tests colorimétriques.
- ▶ L'étude Torkildsen, 2009 (48 patients) a comparé l'effet de SYSTANE ULTRA et OPTIVE sur le maintien de l'acuité visuelle entre les clignements et le taux de lecture chez des patients ayant une sécheresse oculaire après une administration unique.
- ▶ L'étude Kading, 2010 (45 patients) a comparé la tolérance de SYSTANE ULTRA chez les patients porteurs de lentilles de contact (sans sécheresse oculaire) à celle d'une solution aqueuse isotonique de faible viscosité, indiquée pour l'humidification des lentilles de contact.
- ▶ L'étude McDonald, 2014 (89 patients) a évalué l'efficacité et la tolérance de SYSTANE ULTRA chez des sujets porteurs de lentilles de contact journalières, par rapport à l'absence de traitement. »

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Aucune nouvelle donnée non spécifique n'a été fournie.

04.1.1.3. NOUVELLE DONNEES SPECIFIQUES

Aucune nouvelle donnée spécifique n'a été fournie.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données de matériovigilance rapportées regroupent les données de l'ensemble des collyres à base de polyéthylène glycol 400 et de propylène glycol (gamme SYSTANE et OPTI FREE PRO). Sur la période 2015-2020, un taux d'incidence de 0,0001% d'événements de matériovigilance ont été rapportés. La principale complication recensée est l'hypersensibilité dont le suivi est en cours.

Au total, par rapport au précédent avis de la Commission en date du 27/01/2015, aucune nouvelle étude clinique n'est disponible. Les données de matériovigilance ont été actualisées et ne remettent pas en cause le profil de sécurité et d'efficacité du dispositif SYSTANE ULTRA.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

De façon générale 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, SYSTANE ULTRA est proposé en cas de sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche 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 mêmes indications.

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

SYSTANE ULTRA est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données disponibles montrent l'intérêt du dispositif SYSTANE ULTRA 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 (type carbomères).

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 oculaire².

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. »³

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.

² Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

³ 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.

Le diagnostic du stade de la sécheresse oculaire 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, quel que soit son stade, 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 2015⁴ ;
- ▶ entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017⁵.

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 et permettent d'évaluer la prévalence de la sécheresse oculaire de grade modéré à sévère 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%⁶ ;
- ▶ 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 cliniques de 34,5%. Parmi ces patients, 33,3% présentaient une sécheresse de grade modéré et 1,2% une sécheresse de grade sévère⁷.

04.2.3. IMPACT

Le traitement de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence. SYSTANE ULTRA 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...).

La solution à usage ophtalmique SYSTANE ULTRA répond à un besoin déjà couvert par les autres substituts lacrymaux déjà inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

⁴ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Ferrero A, Alassane S, Binguet C, Bretillon 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.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Du fait de son mode d'action, le dispositif SYSTANE ULTRA a un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire et du caractère de gravité des lésions de kératite ou de kératoconjonctivite sèche.

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 retient les indications suivantes : 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 (type carbomères).

L'utilisation de SYSTANE ULTRA n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.

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 :

- ▶ La prescription doit être faite par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente.
- ▶ Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. A l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription.

Il est en effet noté que des médecins de spécialité⁸ autre que l'ophtalmologie sont prescripteurs (analyse des données du système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie – SNIIRAM) :

	Ophtalmologie	Médecine générale	Spécialité non codée	Autres spécialités
2017	63%	14%	19%	4%
2018	62%	15%	19%	4%
2019	61%	15%	21%	3%

Dans le cadre d'un renouvellement de prescription, cela peut s'expliquer par la difficulté d'accès à un ophtalmologiste ainsi que des situations cliniques particulières pouvant induire une sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche.

Après ouverture du flacon, SYSTANE ULTRA peut être utilisé pendant 6 mois.

⁸ Pour rappel, dans l'indication admise au remboursement, la primo-prescription et le renouvellement sont réservés aux seuls ophtalmologistes.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREURS RETENUS

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

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.

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 dans les mêmes indications.

07 ÉTUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 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. En ce qui concerne la prévalence du syndrome de l'œil sec d'intensité modérée à sévère, les études MONTRACHET et ALIENOR l'estiment entre 34,5⁷ et 44,9%⁶ de la population âgée de plus de 75 ans en France. Cette tranche de population 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 codes⁹ 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 inscrit sur la LPPR dans les indications admises ou non remboursement s'élève à :

- ▶ 1 657 891 pour l'année 2016 ;
- ▶ 2 101 461 pour l'année 2017 ;
- ▶ 2 335 985 pour l'année 2018 ;
- ▶ 2 650 499 pour l'année 2019.

⁹ Codes LPPR concernés : 1100028, 1100650, 1109259, 1113976, 1115171, 1119750, 1128239, 1129003, 1130124, 1130160, 1132471, 1135498, 1136925, 1144617, 1146190, 1159257, 1163922, 1164956, 1165507, 1165660, 1167400, 1168581, 1180263, 1192020.

Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à une fourchette comprise entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France. En effet, cette estimation ne concerne que les patients de plus de 75 ans alors que l'indication retenue s'adresse également à des patients plus jeunes.