

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

16 mars 2021

*Faisant suite à l’examen du 09/03/2021, la CNEDiMTS a adopté l’avis le 16/03/2021.***CONCLUSIONS****SYSTANE COMPLETE, gouttes oculaires lubrifiantes**

Demandeur : Laboratoires ALCON (France)

Fabricant : ALCON Laboratories (États-Unis)

Flacon multidose avec conservateur

Indication revendiquée :	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l’hygiène palpébrale.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant.

Données analysées :	Un argumentaire d’équivalence technique par rapport à l’émulsion SYSTANE BALANCE est fourni. Les données disponibles sont de nature technique avec une mise en parallèle de la composition qualitative et quantitative de l’émulsion SYSTANE COMPLETE <i>versus</i> de l’émulsion SYSTANE BALANCE. Aucune donnée clinique spécifique documentant l’efficacité de SYSTANE COMPLETE n’est disponible. Des données de matériovigilance spécifiques sur la période 2018-2020 sont fournies.
------------------------	--

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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 multidose stérile avec conservateur.

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte d'un flacon multidose de 10 mL à base de polyéthylène basse densité.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée est la suivante : « *traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale.* »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est : « *SYSTANE BALANCE, gouttes oculaires lubrifiantes* ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une première demande d'inscription sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIa, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

SYSTANE COMPLETE est une émulsion stable stérile. Sa formule est la suivante :

Hydroxypropyl guar	0,15%	
Propylène glycol	0,6%	
Acide borique	1,0%	
Sorbitol	0,7%	
Huile minérale	1,0%	Micelles ayant comme dénomination commerciale « système LIPITECH »
Dimyristoyl phosphatidylglycérol	0,005%	
Stéarate de polyoxyl 40	0,38%	
Tristéarate de sorbitan	0,29%	
Edétate de sodium	0,025%	
Chlorure de polidronium (POLYQUAD®)	0,001%	
Acide chlorhydrique	ajustement du pH	
Hydroxyde de sodium	ajustement du pH	
Eau purifiée qsp	100%	

L'émulsion lipidique brevetée de SYSTANE COMPLETE, ayant comme dénomination commerciale « système LIPITECH », se présente sous forme de micelles associant huile minérale et phospholipides anioniques. L'hydroxypropyl guar et l'acide borique forment une matrice viscoélastique qui contient le propylène glycol (émollient).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Après instillation, l'émulsion SYSTANE BALANCE est destinée à la fois à :

- ▶ mimer le comportement du film lacrymal naturel en formant une matrice viscoélastique,
- ▶ augmenter et stabiliser la couche lipidique du film lacrymal.

03.4. ACTE ET PRESTATION ASSOCIES

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

Aucune donnée non spécifique n'a été fournie.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Seule une étude utilisant des modèles *in vitro* (cultures de cellules épithéliales cornéennes d'origine humaine) et *in vivo* (cornées de lapin) a été fournie¹. Elle n'a pas été retenue car elle ne permettait pas de conclure sur l'efficacité clinique et la sécurité de SYSTANE COMPLETE dans les indications revendiquées.

L'argumentaire repose sur une démonstration d'équivalence technique entre SYSTANE COMPLETE et SYSTANE BALANCE, émulsion avec conservateur inscrite sur la LPPR dans les indications revendiquées :

	SYSTANE COMPLETE	SYSTANE BALANCE
Hydroxypropyl guar	0,15%	0,05%
Propylène glycol		0,6%
Acide borique		1,0%
Sorbitol		0,7%
Huile minérale		1,0%
Dimyristoyl phosphatidylglycérol		0,005%
Stéarate de polyoxyl 40		0,38%
Tristéarate de sorbitan		0,29%
Edétate de sodium		0,025%
Chlorure de polidronium (POLYQUAD®)		0,001%
Acide chlorhydrique		ajustement du pH
Hydroxyde de sodium		ajustement du pH
Eau purifiée qsp		100%
Type d'émulsion	Nanoémulsion (gouttelettes < 100 nm)	Microémulsion

Le fabricant revendique une stricte équivalence qualitative, avec une augmentation par un facteur de 3 pour la concentration d'hydroxypropyl-guar. Par ailleurs, la nature de l'émulsion a été modifiée : une nanoémulsion pour SYSTANE COMPLETE et une microémulsion pour SYSTANE BALANCE. La nanoémulsion est obtenue par un traitement de la phase huileuse à l'aide d'un homogénéisateur à haute pression.

¹ Rangarajan R, Ketelson H. Preclinical evaluation of a new hydroxypropyl-guar phospholipid nanoemulsion-based artificial tear formulation in models of corneal epithelium. J Ocul Pharmacol Ther. 2019;35(1) :32-37.

Par ailleurs, le fabricant revendique que « cette concentration en hydroxypropyl guar dans la formulation SYSTANE COMPLETE reste néanmoins inférieure à celle de SYSTANE ULTRA, favorablement évaluée par la CNEDiMTS [...] et n'est donc pas de nature à modifier le rapport bénéfice / risque ».

Rappelons que SYSTANE ULTRA est une solution (et non une émulsion) inscrite sur la LPPR dans des indications distinctes que celles revendiquées. La formulation de SYSTANE ULTRA est reprise en suivant :

	SYSTANE ULTRA
Hydroxypropyl guar	0,18%
Polyéthylène glycol 400	0,4%
Propylène glycol	0,3%
Acide borique	0,7%
Sorbitol	1,4%
Aminométhylpropanol	0,57%
Chlorure de potassium	0,12%
Chlorure de sodium	0,1%
Chlorure de polidronium (POLYQUAD®)	0,001%
Eau purifiée qsp	100%

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Sans objet.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Sur la période 2018-2020, les taux d'incidence d'événements de matériovigilance spécifiques à SYSTANE COMPLETE ayant été rapportés sont les suivants :

- ▶ Europe : 0,062%. La nature des principaux événements rapportés est : une douleur au niveau de l'œil (n=48), une irritation oculaire (n=47), un problème de qualité du produit (n=38), une hyperémie oculaire (n=26), une augmentation des larmoiements (n=13), une vision floue (n=11) et un œil sec (n=10).
- ▶ Monde : 0,006%. La nature des principaux événements rapportés est : une irritation oculaire (n=335), un problème de qualité du produit (n=205), une douleur au niveau de l'œil (n=157), un produit inefficace (n=150), une vision floue (n=125), une intolérance au produit (n=103), un prurit oculaire (n=75) et de l'inconfort (n=55).

Au total, la demande repose sur une revendication d'équivalence technique entre SYSTANE COMPLETE et SYSTANE BALANCE. Il est noté une stricte identité qualitative entre les deux émulsions. Toutefois, l'impact de l'augmentation de la concentration de l'agent rémanent (passant de 0,05% à 0,15%) associé à la diminution de la taille des gouttelettes sur l'efficacité clinique dans les indications revendiquées n'est pas documenté. Par ailleurs, le profil de sécurité de SYSTANE COMPLETE ne peut être approché au regard de la concentration d'hydroxypropyl guar dans SYSTANE ULTRA (0,18%) considérant que cette solution est de composition qualitative différente de SYSTANE COMPLETE. Au final, l'effet clinique potentiel de la nanoémulsion SYSTANE COMPLETE doit être évalué dans des études cliniques portant sur les indications revendiquées.

Pour rappel, la Commission demande pour tout nouveau dispositif indiqué dans la suppléance lacrymale que soit fournie une étude clinique bien conduite pour déterminer son intérêt clinique. La Commission recommande les exigences suivantes :

- ▶ maximum d'insu possible (l'évaluateur doit être indépendant si le double insu est impossible) ;
- ▶ durée de traitement et de suivi d'au moins 3 mois ;
- ▶ comparateur : sérum physiologique ou produit de référence ;
- ▶ critère de jugement principal identifié et adapté à la sévérité de l'œil sec.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des dysfonctionnements des glandes de Meibomius repose sur les soins d'hygiène des paupières qui consistent en un réchauffement palpébral suivi d'un massage et éventuellement d'une toilette du bord libre. Les soins palpébraux doivent être quotidiens et prolongés. Ils sont toujours associés à des rinçages pluriquotidiens avec du sérum physiologique sans conservateur. Des substituts lacrymaux peuvent également être proposés pour améliorer la stabilité du film lacrymal et compléter la phase lipidique déficiente dans les glandes de Meibomius.

Les données fournies ne permettent pas d'établir la place de SYSTANE COMPLETE dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu de l'absence de donnée clinique spécifique et de l'absence de démonstration de l'équivalence technique entre SYSTANE COMPLETE et SYSTANE BALANCE, l'intérêt de SYSTANE COMPLETE ne peut être établi, dans l'indication revendiquée.

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.

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

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.

constituent également un marqueur de la gravité de la maladie et ne sont pas systématiquement corrélés à la mesure objective de la kératoconjonctivite sèche.

Lorsque la sécheresse oculaire est liée à un dysfonctionnement meibomien, un diagnostic spécifique est réalisé. L'examen du bord libre palpébral est la clé du diagnostic en cas de dysfonctionnement des glandes de Meibomius :

- ▶ aspect du bord palpébral : épaisseur, engorgement vasculaire, présence de télangiectasies, inflammation ;
- ▶ examen des glandes de Meibomius et de leurs sécrétions, notamment le volume, la facilité d'expression et la qualité.

Ces différents critères permettent de calculer un score de gravité.

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.

Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius est décrit comme la cause la plus fréquente de sécheresse oculaire par évaporation.

04.2.3. IMPACT

Le traitement de la sécheresse oculaire présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence.

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

Le traitement de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, a un intérêt pour la santé publique. Toutefois, l'intérêt thérapeutique de la solution à usage ophtalmique topique SYSTANE COMPLETE ne pouvant être établi au regard des données fournies, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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