

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****CATIONORM en flacon
multidoses**

Emulsion pour usage ophtalmique topique

Renouvellement d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 7 mai 2024**

Faisant suite à l'examen du 7 mai 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 7 mai 2024.

Demandeur / Fabricant : SANTEN SAS (France)

Flacon multidoses stérile de 10 mL sans conservateur, code ACL7 : 9798867, code ACL/CIP 13: 3401097988672, code IUD-ID : 03401097988672.

L'essentiel

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). Dans cette indication, l'utilisation de CATIONORM n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Aucune nouvelle donnée clinique documentant l'efficacité ou la sécurité de CATIONORM n'est fournie. Une actualisation des données de matériovigilance est disponible.
Éléments conditionnant le Service rendu (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. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. Après ouverture du flacon multidoses, CATIONORM peut être utilisé pendant 3 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 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

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Acte et prestation associés	6
4. Service rendu (SR)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	8
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	10
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	10
5.1 Spécifications techniques minimales	10
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	10
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	10
6.1 Comparateurs retenus	10
6.2 Niveau d'ASR	10
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	11
8. Durée d'inscription proposée	11
9. Population cible	11

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mai 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Flacon multidoses sans conservateur.

Code ACL7 : 9798867, code ACL/CIP 13: 3401097988672.

Code IUD-ID : 03401097988672

1.3 Conditionnement

Flacon stérile de 10 mL.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

« *Traitement des symptômes de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.* »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont « *les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR* ».

1.4.3 ASR revendiquée

Le demandeur revendique une absence d'amélioration du service rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.

2. Historique du remboursement

La dernière évaluation de l'émulsion CATIONORM en flacon multidoses par la Commission date du 21 mai 2019¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 12 juillet 2019 (Journal officiel du 16 juillet 2019)².

¹ Avis de la Commission du 21 mai 2019 relatif à CATIONORM en unidoses, émulsion pour usage ophtalmique topique. HAS ; 2019. <http://www.has-sante.fr> [consulté le 07/05/2024]

² Arrêté du 12 juillet 2019 portant renouvellement d'inscription de l'émulsion pour usage ophtalmique CATIONORM unidoses et flacon multidoses de la société SANTEN inscrite au titre I de la liste de 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 16/07/2019. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 07/05/2024]

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE (notification par GMED (n°0459), France) dont l'échéance initiale est le 26/05/2024.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues à l'amendement (EU) 2023/607 au règlement (EU) 2017/745, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745.

3.2 Description

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

Composants	% 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
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	Qsp 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

3.3 Fonctions assurées

Lubrification oculaire.

3.4 Acte et prestation associés

Sans objet.

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué CATIONORM à plusieurs reprises :

	Avis du 03/03/2009 ³ :
Indications revendiquées	Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.
SA	Insuffisant
Données fournies	Une étude clinique non publiée, multicentrique, comparative, randomisée en ouvert comparant CATIONORM à REFRESH chez 79 patients suivis 1 mois. Les critères de jugement principaux étaient multiples.

	Avis du 19/11/2013 ⁴ :
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.
SA	Suffisant
ASA/Comparateurs	ASA V / solution à usage ophtalmique topique VISMED.
Données fournies	Etude NOSIKA, prospective, multicentrique, comparative, randomisée et en simple insu ayant pour objectif de montrer après 28 jours d'utilisation la non infériorité de CATIONORM unidoses par rapport à VISMED unidoses en termes de diminution du nombre de lésions de kératoconjonctivite chez 85 patients avec un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère avec kératoconjonctivite sèche objectivée par des tests colorimétriques. Les patients étaient suivis jusqu'à 84 jours.
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations

³ Avis de la Commission du 03/03/2009 relatif à CATIONORM, émulsion pour usage ophtalmique topique. HAS ; 2009. <http://www.has-sante.fr> [consulté le 07/05/2024]

⁴ Avis de la Commission du 19/11/2013 relatif à CATIONORM, émulsion pour usage ophtalmique topique. HAS ; 2013. <http://www.has-sante.fr> [consulté le 07/05/2024]

	Avis du 21/05/2019 ⁵ :
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.
SR	Suffisant
ASR/Comparateurs	ASR V / autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.
Données fournies	Aucune nouvelle donnée clinique fournis.
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations

4.1.1.2 Données non spécifiques

Aucune donnée non spécifique n'a été fournie.

4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune donnée spécifique n'a été fournie.

4.1.1.4 Événements indésirables

Matéiovigilance

Les données de matéiovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour l'émulsion CATIONORM concernent la période 2019 – 2023 :

- France : incidence 0,0026%. La nature des principales occurrences observées concerne : des cas de vision floue (n=20), des douleurs oculaires (n=14) et des cas d'irritation oculaire (n=13).
- Europe (dont France) : incidence 0,0024%. La nature des principales occurrences observées concerne : des irritations oculaires (n=77) et des cas de vision floue (n=64).
- Monde (hors Europe) : incidence 0,0027%. La nature des principales occurrences observées concerne : des irritations oculaires (n=26), des douleurs oculaires (n=23), des hyperémies (n=17), des prurits oculaires (n=17), des cas de vision floue (n=14) et des gonflements oculaires (n=10).

4.1.1.5 Bilan des données

Par rapport à la précédente évaluation, aucune nouvelle donnée clinique documentant l'efficacité ou la sécurité de CATIONORM n'a été fournie. L'actualisation des données de matéiovigilance ne remet pas en cause l'intérêt de CATIONORM 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 (de type carbomères).

⁵ Avis de la Commission du 21/05/2019 relatif à CATIONORM en flacon multidoses, émulsion pour usage ophtalmique topique. HAS ; 2019. <http://www.has-sante.fr> [consulté le 07/05/2024]

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

De façon générale, la prise en charge de la sécheresse oculaire repose sur :

- la correction des facteurs favorisants 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).

CATIONORM 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.

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles montrent l'intérêt du dispositif CATIONORM 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).

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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.

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 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).

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

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.

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.

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

4.2.3 Impact

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

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

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.

¹¹ Ferrero A, Alassane S, Binguet C, Bretilon 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.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Du fait de leur mode d'action, les substituts lacrymaux, dont CATIONORM fait partie, ont 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.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de CATIONORM sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante :

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). Dans cette indication, l'utilisation de CATIONORM n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 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. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription.

Après ouverture du flacon multidoses, CATIONORM peut être utilisé pendant 3 mois.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

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

6.2 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) de CATIONORM par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

7. 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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. 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%¹⁰ 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 traitée a été réalisée après analyse des données du SNDS concernant la prescription des codes relatifs aux substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications. 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 :

- 2 700 710 pour l'année 2019 ;
- 2 835 554 pour l'année 2020 ;
- 3 230 108 pour l'année 2021 ;
- 3 590 322 pour l'année 2022 ;
- 4 054 816 pour l'année 2023.

A noter que pour 2023, les chiffres peuvent être sous-estimés par rapport aux années précédentes en raison d'un recul moins important sur la mise à disposition des données de remboursement (prise en compte de 6 mois de remboursement au-delà de la date de fin de soin pour les années 2019 à 2022 et de 3 mois pour 2023 en raison d'une requête effectuée en avril).

Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à 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.

CATIONORM, 7 mai 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr