

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

AVIS DE LA CNEDiM TS

1 décembre 2020

Faisant suite à l'examen du 01/12/2020, la CNEDiM TS a adopté l'avis le 01/12/2020.

CONCLUSIONS

SYSTANE ULTRA, solution stérile pour usage ophtalmique topique

Demandeur : LABORATOIRES ALCON (France)

Fabricant : ALCON LABORATORIES INC (Etats-Unis)

Flacon multidose de 10 mL **sans conservateur** (code ACL : 300651507317)

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 Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	Autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	SYSTANE ULTRA en flacon multidose sans conservateur est une évolution de gamme par rapport aux deux versions de SYSTANE ULTRA en flacon multidose et en unidoses inscrites sur la LPPR.
Éléments conditionnant le SA:	
– Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 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, SYSTANE ULTRA 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 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 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. MODÈLE ET RÉFÉRENCE

Flacon multidose de 10 mL en polyéthylène basse densité sans conservateur (code ACL : 300651507317).

01.2. CONDITIONNEMENT

Flacon multidose de 10 mL.

01.3. INDICATION REVENDIQUÉE

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. COMPARATEUR REVENDIQUÉ

Le comparateur revendiqué est : « *l'ensemble des substituts lacrymaux remboursables 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* ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une première demande d'inscription pour le flacon multidose SYSTANE ULTRA sans conservateur.

Le flacon multidose SYSTANE ULTRA avec conservateur a été évalué pour la première fois par la Commission en 2015 [\[lien\]](#) ainsi que les unidoses SYSTANE ULTRA UD [\[lien\]](#). Leur 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). La dernière évaluation du flacon multidose SYSTANE ULTRA avec conservateur par la Commission date du 21 juillet 2020 [\[lien\]](#) ainsi que pour les unidoses SYSTANE ULTRA UD [\[lien\]](#).

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

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]

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%
Eau purifiée	qsp 100%

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

Afin d'éviter la contamination bactérienne de l'émulsion, le flacon est doté d'une valve anti-retour et d'un système d'évacuation des contaminants.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Hydratation et lubrification de la surface oculaire.

03.4. ACTE OU PRESTATION ASSOCIÉE

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNÉES SPÉCIFIQUES

SYSTANE ULTRA en flacon multidose sans conservateur est une évolution de gamme par rapport aux deux versions de SYSTANE ULTRA en flacon multidose et en unidoses inscrites sur la LPPR. La solution faisant l'objet de la demande est strictement identique à la version en unidoses et le flacon multidose est dorénavant doté d'une valve anti-retour évitant une contamination bactérienne. Ce changement de conditionnement a pour conséquence une réduction de la durée d'utilisation pour passer de 6 mois pour la solution avec conservateur à 3 mois pour la solution sans conservateur avec le nouveau flaconnage.

Enfin, le flacon multidose sans conservateur SYSTANE ULTRA est destiné à se substituer au flacon multidose avec conservateur.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

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, SYSTANE ULTRA en flacon multidose sans conservateur est une évolution de gamme. Le retrait des conservateurs est de première importance dans le cadre de la sécheresse oculaire et de l'utilisation chronique de ce type de dispositif, notamment au regard d'une toxicité accrue des conservateurs sur la surface oculaire.

04.1.2. 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).

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'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, les données disponibles ne remettent pas en cause 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. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. 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 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'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Du fait de son mode d'action, le flacon multidose SYSTANE ULTRA sans conservateur 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 keratoconjonctivite sèche.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'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 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).

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

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet.

05.2. MODALITÉS 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. À 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 3 mois.

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

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

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

06.2. NIVEAU D'ASA

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 Attendu (ASA V) par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

07 ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À 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 DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

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.

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

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.

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.