

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

18 juin 2019

*Faisant suite à l'examen du 18 juin 2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 18 juin 2019.***CONCLUSIONS****THEALOSE**, solution stérile pour usage ophtalmique

Demandeur : LABORATOIRE THEA PHARMA (France)

Fabricant : LABORATOIRES THEA (France)

Flacon multidose stérile de 15 mL sans conservateur. Code ACL : 3662042005664

Indications retenues :	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. Dans cette indication, le port de lentilles de contact n'est pas indiqué.
Service Attendu (SA) :	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).
Comparateurs retenus :	Aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	Jusqu'au 15 juillet 2021 (date de fin de prise en charge de THEALOSE sans conservateur en flacon de 10 mL).

Données analysées :	Par rapport aux avis de la commission spécifiques à : - THEALOSE sans conservateur en conditionnement de 10 mL du 21 juillet 2015 ; - THEALOSE UD sans conservateur en unidoses du 20 février 2018 ; aucune nouvelle donnée clinique n'a été retenue.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
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 la lampe à fente. - Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. - Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Par ailleurs, après ouverture du flacon multidose, THEALOSE peut être utilisé pendant 3 mois.
Etudes 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 :	Entre 2,1 et 2,7 millions (estimation basse concernant les patients âgés de plus de 75 ans).

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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). Il s'agit d'une extension de gamme avec l'ajout d'un nouveau conditionnement (flacon de 15 mL).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Flacon multidose ABAK stérile sans conservateur.
Code ACL : 3662042005664

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte de 1 flacon multidose ABAK de 15 mL. Le dispositif ABAK (breveté) permet de délivrer les gouttes à travers une membrane filtrante de porosité 0,2 µm, afin d'éviter la contamination de la solution stérile contenue dans le flacon.

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. COMPAREUR REVENDIQUE

Solution pour usage ophtalmique THEALOSE sans conservateur en conditionnement de 10 mL.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le dispositif THEALOSE en flacon de 10 mL 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 07/09/2016 (Journal Officiel du 13/09/2017).

L'évaluation du dispositif THEALOSE UD en unidoses par la Commission date du 20/02/2018 [\[lien\]](#). Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 01/06/2018 (Journal officiel du 5 juin 2018).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

¹ Arrêté du 07/09/2016 relatif à l'inscription de THEALOSE des Laboratoires THEA France au 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 13/09/2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 18/06/2019].

² Arrêté du 01/06/2018 relatif à l'inscription de THEALOSE UD des Laboratoires THEA France au 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 05/06/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 18/06/2019]

03.2. DESCRIPTION

THEALOSE est une solution ophtalmique aqueuse, hypotonique, stérile, sans conservateur avec un pH neutre. Sa formule est la suivante :

Tréhalose	3,000 g
Hyaluronate de sodium	0,150 g
Chlorure de sodium	0,260 g
Trometamol	0,121 g
Acide chlorhydrique	jusqu'à pH 7,2
Eau pour préparations injectables, qsp	100 mL

Le tréhalose (disaccharide) et le hyaluronate de sodium (polysaccharide) ont, tous les deux, une fonction de lubrifiant et d'agent hydratant.

La référence citée correspond à un complément de la gamme THEALOSE. Les compositions qualitative et quantitative de la solution ophtalmique restent inchangées, seule la taille du conditionnement est différente. Le flacon de 15 mL est doté des mêmes équipements destinés à garantir la stérilité que le flacon de 10 mL déjà pris en charge.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La solution à usage ophtalmique THEALOSE est destinée à stabiliser le film lacrymal, hydrater, lubrifier et protéger la surface oculaire.

03.4. ACTE

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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La CNEDiMTS a attribué un service attendu :

- suffisant à la solution stérile pour usage ophtalmique THEALOSE (flacon multidose sans conservateur de 10 mL) le 21 juillet 2015 [\[lien\]](#) au regard de l'étude T2762-PIII-0813, ayant inclus 105 patients suivis jusqu'à 84 jours. Cette étude contrôlée randomisée visait à démontrer la non-infériorité de THEALOSE par rapport à VISMED sur la base du changement du score de coloration cornéo-conjonctivale (score d'oxford), 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. Les patients porteurs de lentilles de contact avaient été exclus de l'étude.
- Suffisant à la solution stérile pour usage ophtalmique THEALOSE UD en unidoses le 20 février 2019 [\[lien\]](#). Entre THEALOSE et THEALOSE UD, seul le conditionnement différait. Les compositions qualitative et quantitative des deux dispositifs étaient identiques. Ainsi, les données cliniques spécifiques à THEALOSE étaient extrapolables à THEALOSE UD (l'étude T2762-PII-8013 avait fait l'objet d'une publication³).

³ Chiambaretta F, Doan S, Labetoulle M, Rocher N, Fekih LE, Messaoud R, *et al.* A randomized, controlled study of the efficacy and safety of a new eyedrop formulation for moderate to severe dry eye syndrome. Eur J Ophthalmol. 2017;27(1):1-9.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Trois nouvelles publications ont été soumises et n'ont pas été retenues :

- la publication de Doan *et al.*⁴ au motif qu'il s'agit d'une analyse *post hoc* non prévue au protocole de l'étude T2762-PIII-0813 déjà analysée ;
- les publications de Fondi *et al.*⁵ et Wozniak *et al.*⁶ au motif que les durées de suivi étaient trop courtes (1 mois et 1 jour respectivement *versus* 3 mois selon les recommandations de la Commission).

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les événements de matériovigilance rapportés sont spécifiques à THEALOSE en flacon multidose de 10 mL. Sur la période 2012-2018 :

- 44 notifications ont été rapportées en France sur 3,3 millions d'unités vendues.
- 616 notifications ont été rapportées dans le reste du monde sur 15,1 millions d'unités vendues pour THEALOSE, flacons multidose 5 mL et 10 mL (le flacon de 5 mL n'étant pas inscrit sur la LPPR).

La nature des principaux événements rapportés étaient des irritations oculaires, des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des hypersensibilités et des prurits.

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, THEALOSE 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.

THEALOSE 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

Au total, les données disponibles montrent l'intérêt de THEALOSE 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.

⁴ Doan S, Bremond-Gignac D, Chiambaretta F. Comparison of the effect of a hyaluronate-trehalose solution to hyaluronate alone on Ocular Surface Disease Index in patients with moderate to severe dry eye disease_ Curr Med Res Opin. 2018;34(8):1373-6.

⁵ Fondi K, Bata AM, Luft N, Witkowska KJ, Werkmaister RM, Schmidl D, *et al.* Evaluation of flicker induced hyperemia in the retina and optic nerve head measured by Laser Speckle Flowgraphy. Plos One. 2018;13(11):e0207525.

⁶ Wozniak PA, Schmidl D, Bata AM, Fondi K, Witkowska KJ, Aranha Dos Santos V, *et al.* Effect of different lubricant eye gels on tear film thickness as measured with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Acta Ophthalmol. 2017;95(4):e307-13.

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 oculaire⁷.

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. »⁸

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. ÉPIDEMIOLOGIE 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 2015⁹ ;
- entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017¹⁰.

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%¹¹ ;

⁷ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

⁸ 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.

⁹ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

- 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 sévère¹².

04.2.3. IMPACT

Le traitement de la sécheresse oculaire présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence. THEALOSE 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^{13,14}.

La solution à usage ophtalmique THEALOSE 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 sèche, THEALOSE 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 Attendu est suffisant pour la modification des conditions 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. Dans cette indication, le port de lentilles de contact n'est pas indiqué.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

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 la lampe à fente.
- Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement.
- Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.

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

¹² 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.

¹³ Baudouin C, Pisella PJ, De Saint Jean M *et al.* Syndromes secs et surface oculaire. *J Fr Ophtalmol* 1999;22:893-902.

¹⁴ Roncin S. L'œil sec. *Rev Prat* 2001;51:140-147.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

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

06.2. NIVEAU D'ASA

THEALOSE sans conservateur en conditionnement de 15 mL est une évolution de gamme de THEALOSE sans conservateur en conditionnement de 10 mL. Seul le conditionnement change, les compositions quantitatives et qualitatives restent identiques. 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.

07 ETUDES 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

Jusqu'au 15 juillet 2021 (date de fin de prise en charge de THEALOSE sans conservateur en flacon de 10 mL).

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. Néanmoins, la prévalence du syndrome de l'œil sec d'intensité modérée à sévère est estimée entre 34,5¹² et 44,9%¹¹ 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 codes¹⁵ 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 prescripteurs¹⁶ 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).

¹⁵ Codes LPPR concernés : 1100028, 1109259, 1113976, 1115171, 1119750, 1128239, 1130124, 1130160, 1132471, 1136925, 1144617, 1146190, 1163922, 1164956, 1165507, 1165660, 1168581, 1180263, 1192020.

¹⁶ Pour rappel, dans l'indication admise au remboursement, la primo-prescription et le renouvellement sont réservés aux seuls ophtalmologistes.