

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

13 avril 2021

Faisant suite à l'examen du 13/04/2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 13/04/2021.

CONCLUSIONS

THEALOSE, Solution stérile pour usage ophtalmique

Demandeur : THEA PHARMA (France)

Fabricant : LABORATOIRES THEA (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf page 3).

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 (type carbomères). L'utilisation de THEALOSE n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.
Service Rendu (SR) :	Suffisant.
Comparateurs retenus :	Aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Aucune nouvelle donnée clinique spécifique ou non n'a été fournie. Les données de matériovigilance ont été actualisées.

<p>Éléments conditionnant le SR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation : 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <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. A l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. <p>Par ailleurs, après ouverture du flacon multidose, THEALOSE peut être utilisé pendant 3 mois.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.</p>
<p>Population cible :</p>	<p>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.</p>

Avis 1 définitif

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. MODELES ET REFERENCES

Flacon multidose ABAK stérile sans conservateur :

- ▶ flacon de 10 mL, code ACL : 3662042003295
- ▶ flacon de 15 mL, code ACL : 3662042005664

01.2. CONDITIONNEMENT

Deux conditionnements possibles :

- ▶ boîte de 1 flacon multidose ABAK de 10 mL,
- ▶ 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. 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. COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est : « *VISMED, solution stérile pour usage ophtalmique.* »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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'arrêté du 07/09/2016 (Journal officiel du 13/09/2017, [[lien](#)]).

THEALOSE en flacon de 15 mL a été évalué pour la première fois par la Commission en 2019 [[lien](#)]. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 04/09/2019 (Journal officiel du 06/09/2019, [[lien](#)]).

Par ailleurs, la solution en unidoses THEALOSE UD a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2018 [[lien](#)]. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 01/06/2018 (Journal officiel du 05/06/2018, [[lien](#)]).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par LNE/G-Med (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

THEALOSE est une solution stérile. 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.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Hydratation et lubrification de la surface oculaire.

03.4. ACTE OU PRESTATION ASSOCIEE

Sans objet.

04 SERVICE RENDU

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

Lors de la demande d'inscription du flacon multidose THEALOSE de 10 mL le 21 juillet 2015, la CNEDiMts avait octroyé une ASA de niveau V par rapport à VISMED au regard d'une étude clinique, contrôlée randomisée (LT2762-PIII-0813) ayant inclus 105 patients. Cette étude avait pour objectif de 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.

Lors de la demande d'inscription de THEALOSE UD le 20 février 2018, la CNEDiMts a conclu à l'équivalence technique entre THEALOSE UD et THEALOSE en flacon de 10 mL. Seul le conditionnement était différent. Les compositions qualitative et quantitative des deux dispositifs étant identiques, les données cliniques spécifiques à THEALOSE (étude T2762-PIII-0813 publiée par Chiambaretta *et al.*¹) ont été extrapolées à THEALOSE UD.

Lors de la demande d'inscription du flacon multidose THEALOSE de 15 mL le 18 juin 2019, aucune nouvelle donnée clinique n'avait été retenue par la Commission. S'agissant d'un complément de gamme avec un nouveau conditionnement, la Commission avait octroyé une ASA de niveau V par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans la même indication.

¹ Chiambaretta F, Doan S, Labetouille M, Rocher N, Fekih L, 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

Par rapport aux trois avis rendus sur la gamme THEALOSE ([THEALOSE flacon 10 mL](#), [THEALOSE flacon 15 mL](#), [THEALOSE UD](#)), aucune nouvelle donnée non spécifique n'a été fournie.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Sans objet.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance rapportées pour THEALOSE en flacon multidose concernent la période :

- ▶ du 01 décembre 2012 au 30 novembre 2020, en France (flacons de 10 mL et de 15 mL), avec un taux d'incidence de 0,005%. Les principales occurrences concernent une sous-dose prescrite (n=54), des irritations oculaires (n=16) et des douleurs oculaires (n=14).
- ▶ du 01 décembre 2012 au 30 novembre 2020, au niveau mondial (flacons de 5 mL, 10 mL et 15 mL), avec un taux d'incidence de 0,007%. Les principales occurrences concernent des irritations oculaires (n=144), des hyperhémies oculaires (n=112), des douleurs oculaires (n=103) et des prurits oculaires (n=51).

Au total, aucune nouvelle donnée clinique n'est disponible. Les données de matériovigilance ont été actualisées et ne remettent pas en cause le profil de sécurité et d'efficacité de THEALOSE.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE / DIAGNOSTIQUE / DE COMPENSATION DU HANDICAP

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, THEALOSE 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.

THEALOSE 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 ne remettent pas en cause l'intérêt du dispositif 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 (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.

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. 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 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 :

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.

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.

- ▶ 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. 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...).

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Du fait de son mode d'action, THEALOSE (en flacon) 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 Rendu 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 THEALOSE 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.

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.

- 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) :

	Ophthalmologie	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.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS 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

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

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 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.

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.