

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 juillet 2015

CONCLUSIONS

THEALOSE, Solution stérile pour usage ophtalmique topique

Demandeur : LABORATOIRES THEA (FRANCE)

Fabricant : LABORATOIRES THEA (FRANCE)

*Flacon multidose **sans conservateur***

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.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : <ul style="list-style-type: none"> • l'intérêt thérapeutique (amélioration de la symptomatologie de la sécheresse oculaire) ; • l'intérêt de santé publique (compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire).
Comparateur retenu :	Solution stérile pour usage ophtalmique topique VISMED
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	THEALOSE a été évalué au cours d'une étude contrôlée randomisée (étude T2762-PIII-0813) ayant inclus 105 patients. Cette étude a démontré 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. Il est à noter que les patients porteurs de lentilles de contact ont été exclus de l'étude.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA : Spécifications techniques :	Sans objet.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<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. • Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. <p>Après ouverture du flacon, THEALOSE peut être conservé pendant 3 mois.</p>
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	1 million.

Avis 1 définitif

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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Flacon multidose ABAK stérile sans conservateur.
Code ACL : 3 662042 003295.

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte de 1 flacon multidose ABAK de 10 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 REVENDIQUÉE

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. COMPAREUR REVENDIQUÉ

VISMED, solution stérile pour usage ophtalmique topique.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTÉRISTIQUES 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 ASSURÉES

Hydratation et lubrification de la surface oculaire.

03.4. ACTE ET PRESTATION ASSOCIÉ

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

THEALOSE a été évalué au cours de l'étude T2762-PIII-0813. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée (1:1), en simple-insu (évaluateur en aveugle), en groupes parallèles. Cette étude n'est pas publiée¹. Son objectif était de démontrer la non-infériorité de THEALOSE par rapport à un comparateur sur la base du changement du score de coloration cornéo-conjonctivale 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 ont été exclus de l'étude. L'étude a aussi évalué la tolérance de THEALOSE sur 84 ± 7 jours de traitement.

Le comparateur retenu était la solution stérile pour usage ophtalmique VISMED. VISMED est une solution stérile de hyaluronate de sodium à 0,18%, indiqué 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.

Le calcul du nombre de patients nécessaires a été réalisé a priori. L'étude a inclus 105 patients (52 dans le groupe THEALOSE et 53 dans le groupe VISMED).

Après 35 jours, les deux traitements ont réduit le score moyen de coloration cornéenne totale (score d'oxford) de façon similaire, vérifiant l'hypothèse de non-infériorité de THEALOSE par rapport à VISMED. Aucun événement indésirable grave lié aux traitements n'a été rapporté durant l'étude.

La méthode et les résultats de cette étude sont détaillés dans un tableau en annexe I.

En conclusion, l'étude T2762-PIII-0813 démontre la non-infériorité de THEALOSE par rapport à VISMED sur la base du changement du score de coloration cornéo-conjonctivale 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. Il est à noter que les patients porteurs de lentilles de contact ont été exclus de l'étude.

¹ Le rapport d'étude complet a été fourni par le demandeur.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Aucun évènement indésirable grave n'a été observé au cours de l'étude ayant évalué le produit THEALOSE.

THEALOSE n'étant pas commercialisé en France au moment du dépôt de dossier, aucune donnée de matériovigilance n'est disponible en France.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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 après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères), au même titre que CATIONORM, OPTIVE, VISMED, VISMED MULTI, HYLOVIS, HYLOVIS MULTI et SYSTANE ULTRA.

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'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, les données fournies 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.

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 2007 par le *Dry Eye WorkShop*, un groupe d'experts internationaux, comme « une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui entraîne des symptômes d'inconfort, une perturbation visuelle et une instabilité du film lacrymal avec des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle est accompagnée d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire »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.

² Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

³ Dry Eye WorkShop. Définition et classification de la sécheresse oculaire, *The Ocular Surface*, Avril 2007 ; 5(2) : 76-95.

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. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans⁴. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas⁵.

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 symptomatique de la sécheresse oculaire et répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'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, 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 de THEALOSE est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kérato-conjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet.

⁴ Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly Am J Ophthalmol 1997;124:723-728.

⁵ Mc Carty CA, Bensal AK, Livingston PM *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998;105:1114-1118.

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- La prescription doit être faite par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente.
- La prescription initiale ne peut pas excéder six mois de traitement.
- Le renouvellement est autorisé après examen ophtalmologique.

Après ouverture du flacon, THEALOSE peut être conservé pendant 3 mois.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

Le comparateur retenu est la solution stérile pour usage ophtalmique VISMED. VISMED a servi de comparateur pour l'étude T2762-PIII-0813.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques disponibles mettent en évidence la non-infériorité de THEALOSE comparé à VISMED sur le critère principal de coloration de la surface oculaire après 35 jours de traitement.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport à la solution stérile pour usage ophtalmique VISMED.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans⁴, ce qui représente entre 3,5 et 4,7 millions de personnes en France. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas⁵, soit 1 million de personnes susceptibles d'être traitées.

La population cible susceptible d'être traitée par THEALOSE serait de l'ordre de 1 million de patients.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Etude LT2762-PIII-0813 : Etude de l'efficacité de T2762 (THEALOSE) versus VISMED dans le traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère. (étude non publiée – rapport d'étude complet fourni)
Type de l'étude	Etude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, investigateur-masquée, en deux groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	L'étude s'est déroulée du 13 janvier 2014 (date de la première visite du premier patient) au 2 novembre 2014 (date de la visite du dernier patient). L'étude était constituée d'une période de Run-in de 7 à 10 jours suivi d'une période de traitement de 84±7 jours.
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité de THEALOSE en comparaison avec VISMED sur le critère principal de coloration cornéo-conjonctivale (score d'Oxford) chez des patients souffrant de sécheresse oculaire après 35 jours de traitement. Evaluer la tolérance de THEALOSE après 84 ± 7 jours de traitement.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères de sélection et d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Patients (hommes ou femmes) âgés de 18 ans ou plus. - Présentant un syndrome des yeux secs nécessitant des larmes artificielles au cours des 3 mois précédant la sélection pour l'étude. - Patients ayant utilisés uniquement des larmes artificielles sans conservateur (NaCl 0.9%, Hydrabak[®]) comme traitement oculaire lors de la période de Run-in. - Patients n'ayant pas instillé de gouttes depuis au moins 6 heures avant la visite d'inclusion. - Diagnostic de sécheresse oculaire modérée à sévère définie par un score OSDI (<i>Ocular Surface Disease Index</i>/ index d'atteinte de la surface oculaire) ≥18. - Tous les patients devaient avoir au moins un œil éligible défini par les deux conditions suivantes : coloration oculaire globale (cornéenne et conjonctivale) avec un score d'Oxford ≥ 4 et ≤ 9, et au moins un des signes objectifs suivants : Schirmer test ≥ 3mm/5min et ≤ 9 mm/5 min ou la somme de 3 mesures de temps de rupture du film lacrymal (TBUT) ≤ 30 secondes. - Les patients porteurs de lentilles de contact sont exclus de l'étude.
Cadre et lieu de l'étude	Etude multicentrique en France et en Tunisie
Produits étudiés	T2762 ou THEALOSE (acide hyaluronique + tréhalose) versus VISMED (acide hyaluronique) Chaque traitement est administré à la posologie suivante : 1 goutte dans chaque œil 3 à 6 fois par jour.
Critère de jugement principal	- Evolution de la coloration oculaire globale selon le score d'Oxford dans l'œil le plus atteint entre J0 (inclusion) et J35.
Critères de jugement secondaires	- Evolution du grade de coloration selon le score d'Oxford dans l'œil le plus atteint entre J0 (inclusion) et J84. - Evolution du score OSDI. - Evolution du score de Van Bijsterveld (coloration au vert lissamine) dans l'œil le plus atteint. - Evolution du test de Schirmer dans l'œil le plus atteint. - Evolution du temps de rupture du film lacrymal dans l'œil le plus atteint. - Evolution de l'hyperhémie conjonctivale selon l'échelle photographique de Mc Monnies. - Evolution de la sévérité de la sécheresse oculaire via l'évaluation des principaux symptômes. - Evolution du score total des symptômes. - Evaluation de la performance du traitement par le patient et par l'investigateur.
Méthode de calcul de la	La taille de l'échantillon a été calculée pour démontrer la non-infériorité du THEALOSE par rapport au VISMED en termes de performance sur le critère de jugement principal dans la

taille de l'échantillon	<p>population Per Protocole (PP).</p> <p>Un total de 76 patients (38 dans chacun des groupes) suppose une puissance de 90 % pour établir la comparaison non inférieure basée sur un intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 %, avec un écart-type égal à 2,5 et une limite de non-infériorité fixée à 2 pour l'évolution du score de coloration oculaire global.</p> <p>En considérant un taux de 15 % de patients non-évaluables dans l'analyse PP, il a été initialement planifié d'inclure un total de 90 patients.</p>
Méthode de randomisation	<p>Les traitements ont été attribués en suivant la liste des codes de randomisation établie par la CRO en charge des statistiques.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Trois populations ont été définies :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de tolérance (SAF) : tous les patients randomisés exposés au traitement c'est-à-dire ayant eu au moins une administration du traitement de l'étude. - Population d'analyse intégrale (FAS) : tous les patients randomisés, ayant au moins eu une administration du traitement de l'étude, et pour lesquels une évaluation de performance post-mesure de base existe. - Population per protocole (PPS) : tous les patients de l'ensemble FAS n'ayant pas de déviation majeure au protocole. <p><u>Analyse du critère de jugement principal</u></p> <p>Un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) à deux facteurs a été utilisé, en prenant le traitement comme effet principal et la valeur de base comme covariable. Les moyennes ajustées par traitement ont été présentées, de même qu'une estimation des différences entre les moyennes ajustées.</p> <p>L'hypothèse de non-infériorité du THEALOSE par rapport à VISMED a été testée en calculant l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence (THEALOSE : J35-J0 - VISMED : J35-J0) entre les 2 traitements de l'évolution du score d'Oxford entre J0 et J35.</p> <p>La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence devait être inférieure à 2 pour démontrer la non-infériorité des deux traitements.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires</u></p> <p>Pour ces critères, les différences ont été déclarées statistiquement significatives au seuil de 5 %.</p> <p>Pour les variables quantitatives, les différences entre les deux groupes de traitement ont été déterminées à J35 et J84 en utilisant une analyse ANCOVA (Analyse LOCF à J84).</p> <p>Pour les variables ordinales, les deux groupes de traitements ont été comparés en utilisant un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) avec stratification des valeurs de base et la méthode du score ridit modifié.</p> <p>Les évaluations de la performance globale des dispositifs à l'étude par le patient et par l'investigateur ont été décrites à J35 et J84 et comparées entre groupe en utilisant le test de rang de Wilcoxon.</p>
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>Population FAS et SAF : 105 patients (52 dans le groupe THEALOSE et 53 dans le groupe VISMED)</p> <p>Population PP (PPS): 91 patients (46 (88,5 %) dans le groupe THEALOSE et 45 (84,9 %) dans le groupe VISMED)</p>
Durée du suivi	<p>Durée moyenne du traitement : 83,4 ± 12,2 jours sans différences notables entre les groupes de traitements.</p>
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Age moyen (±SD) : 59,2 ± 12,8 ans ; 81,9 % de femmes et 18,1 % d'hommes ; Diagnostic des yeux secs depuis 6,7 ± 5,7 ans ; Déficience lacrymale sans syndrome de Sjögren dans 46,7 % des cas et déficience des glandes de Meibomius dans 33,3 % des cas ; score de Oxford : 6,0 ± 1,5 ; OSDI score moyen de 45,7 ± 17,9 ; score total de sévérité des symptômes : 11,1 ± 4,6 ; score de Van Bijsterveld 4,2 ± 1,8 ; test de Schirmer : 7,4 ± 5,6 ; TBUT : 5,3 ± 1,7.</p> <p>Aucune différence notable entre les groupes de traitement en ce qui concerne les données démographiques et les caractéristiques à la visite d'inclusion.</p>

Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Dans l'analyse PP, la différence moyenne entre les groupes de traitement (THEALOSE-VISMED) à J35 était de 0,03 ± 0,38 avec un IC à 95% de -0,73 à 0,79.</p> <p>La non-infériorité du THEALOSE par rapport au VISMED est démontrée puisque la limite supérieure de l'IC (0,79) ne dépasse pas la limite supérieure de non-infériorité fixée à 2.</p>
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<p>Dans le FAS, l'évaluation de la <u>performance globale par le patient</u> a montré des pourcentages de patients satisfaits ou très satisfaits de 86,5% à J35 et 92,3% à J84 dans le groupe THEALOSE par rapport à 67,9 % à J35 et 81,1 % à J84 dans le groupe VISMED.</p> <p>Dans le FAS, l'évaluation de <u>la performance globale par l'investigateur</u> a montré des pourcentages d'investigateurs satisfaits ou très satisfaits de 90,3 % à J35 et 90,3% à J84 dans le groupe THEALOSE par rapport à 71,7 % à J35 et 75,5 % à J84 dans le groupe VISMED.</p> <p>Pas de différence statistiquement significatives entre les deux groupes de traitement dans le FAS et le PPS concernant les autres critères de jugements secondaires (Score de Oxford à J84 ; score global de sévérité des symptômes, score OSDI, score de Van Bijsterveld, test de Schirmer, TBUT, score d'hyperémie conjonctivale).</p>
Événements indésirables	<p>Les deux traitements THEALOSE et VISMED ont été bien tolérés, avec 1 patient ayant eu au moins un effet indésirable oculaire dans le groupe THEALOSE et 7 patients dans le groupe VISMED. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.</p> <p>L'acuité visuelle n'a pas été modifiée dans les deux groupes de traitement.</p> <p>La tolérance globale évaluée par l'investigateur n'est pas significativement différente entre les deux groupes de traitement.</p>