



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

08 juillet 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	LIPIMIX , microémulsion phospholipidique pour usage ophtalmique
Modèles et références :	Conditionnement de 20 unidoses de 0,3 ml
Fabricant et demandeur :	TUBILUX PHARMA S.p.A. (Italie)
Indications :	Restauration du microenvironnement de la surface oculaire endommagée par augmentation de l'évaporation et instabilité du film lacrymal après chirurgie réfractive ou autre chirurgie oculaire, traumatisme, usage de lentilles de contact.
Données disponibles :	<p>Quatre études (non publiées) visant à comparer LIPIMIX à une solution de hyaluronate de sodium à 0,2% dans des situations cliniques variées :</p> <ul style="list-style-type: none">- Trois études (TBX 024/001-02, TBX 024/003-04, TBX 024/004-04) évaluent LIPIMIX dans des situations pathologiques aiguës (altération de la surface oculaire traumatique ou post-chirurgicale) traitées sur 5 jours. L'absence de groupe contrôle ne permet pas de connaître l'évolution naturelle dans les différentes situations cliniques. Il s'agit d'un facteur de confusion majeur qui limite l'interprétation de ces études.- Une étude (TBX 024/002-03) vise à évaluer, à l'issue de 3 mois de traitement, l'efficacité de LIPIMIX chez des patients ayant une kératoconjonctivite sèche. Dans cette étude, les critères de non inclusion (chirurgie réfractive, porteurs de lentilles de contact) correspondent paradoxalement aux indications réglementaires de LIPIMIX. <p>Dans ces 4 études portant sur des effectifs limités, l'analyse statistique ne met pas en évidence la supériorité de LIPIMIX par rapport au comparateur. L'évolution est néanmoins favorable dans les 2 groupes de traitement sur l'ensemble des critères de jugement : les résultats sur les critères de jugement objectifs et subjectifs sont systématiquement améliorés par rapport à l'état de base.</p> <p>Ces études sont de faible niveau de preuve :</p> <ul style="list-style-type: none">- il s'agit d'études comparatives randomisées de faible puissance statistique : le nombre de sujets nécessaires n'est pas argumenté ; les critères d'évaluation étant multiples et les tests répétés ;- l'évolution naturelle des différents types d'altération de la surface oculaire n'est pas prise en compte ;- l'évaluation est réalisée en ouvert (biais de mesure possible) ;- la méthode de randomisation n'est pas décrite.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt thérapeutique de LIPIMIX ne peut être établi compte tenu des limites des données soutenant le dossier, en termes de puissance et de biais méthodologiques possibles.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

- **Modèles et références** : unidoses de 0,3ml
- **Conditionnement** : boîte de 20 unidoses

- **Applications**

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : restauration du microenvironnement de la surface oculaire endommagée par augmentation de l'évaporation et instabilité du film lacrymal après chirurgie réfractive ou autre chirurgie oculaire, traumatisme, usage de lentilles de contact.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale. Il n'existe pas de ligne générique pouvant correspondre à ce dispositif.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

- **Marquage CE**

Classe IIa, notification par TÜV (0123), Allemagne

- **Description**

Microémulsion phospholipidique pour usage ophtalmique conditionnée en doses uniques de 0,3 ml.

Formulation :

Composants	Quantité % (poids/volume)
Huile de soja	1.25
Triglycérides à chaîne moyenne	1.25
Phospholipides	0.30
Glycérol	2.25
Tocophérol	0.02
EDTA	0.05
Eau purifiée	q.s.p 100ml

Propriétés physico-chimiques :

Apparence	Microémulsion homogène de couleur blanche
Taille moyenne d'une gouttelette d'huile	200 nm
pH	7.2 ±0.5
Osmolarité	250 - 300 mOsm
Viscosité	1.2 cps

- **Fonctions assurées**

Protection de la surface oculaire par formation d'une barrière hydrophobe semblable à la couche lipidique physiologique présente dans le film lacrymal.

- **Acte ou prestation associée** : sans objet

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

La demande repose sur 4 études (non publiées) visant à comparer LIPIMIX à une solution de hyaluronate de sodium à 0,2% dans des situations cliniques variées.

Etude	Critères d'inclusion	Durée de traitement / suivi	Nombre de patients inclus	Critère	Résultats
TBX 024/001-02	Erosion cornéenne non infectieuse	5 jours	30 analysés (LIPIMIX 15 / HY DROP 15)	Érosion cornéenne	Guérison \leq J4 Différence non significative
TBX 024/003-04	Chirurgie réfractive par kératectomie	5 jours	9		
TBX 024/004-04	Chirurgie réfractive par kératectomie	5 jours	20		
TBX 024/002-03	Kérato-conjonctivite sèche	90 jours	51(LIPIMIX 24 / HY DROP 27)	Symptômes (critères multiples)	Significatif pour 1/5 symptômes

Trois études (TBX 024/001-02, TBX 024/003-04, TBX 024/004-04) évaluent LIPIMIX dans des situations pathologiques aiguës (altération de la surface oculaire traumatique ou post-chirurgicale) traitées sur 5 jours. L'absence de groupe contrôle ne permet pas de connaître l'évolution naturelle dans les différentes situations cliniques. Il s'agit d'un facteur de confusion majeur qui limite l'interprétation de ces études.

La dernière étude (TBX 024/002-03) vise à évaluer, à l'issue de 3 mois de traitement, l'efficacité de LIPIMIX chez des patients ayant une kératoconjonctivite sèche. Dans cette étude, les critères de non inclusion (chirurgie réfractive, porteurs de lentilles de contact) correspondent paradoxalement aux indications réglementaires de LIPIMIX.

Dans ces 4 études portant sur des effectifs limités, l'analyse statistique ne met pas en évidence la supériorité de LIPIMIX par rapport au comparateur. L'évolution est néanmoins favorable dans les 2 groupes de traitement sur l'ensemble des critères de jugement : les résultats sur les critères de jugement objectifs et subjectifs sont systématiquement améliorés par rapport à l'état de base.

Dans ces différentes études, le critère de jugement principal est pertinent pour l'évaluation de l'altération de la surface oculaire. Ces études sont néanmoins de faible niveau de preuve :

- il s'agit d'études comparatives randomisées de faible puissance statistique : le nombre de sujets nécessaires n'est pas argumenté, les critères d'évaluation étant multiples et les tests répétés ;
- l'évolution naturelle des différents types d'altération de la surface oculaire n'est pas prise en compte ;
- l'évaluation est réalisée en ouvert (biais de mesure possible) ;
- la méthode de randomisation n'est pas décrite.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les altérations de la surface oculaire peuvent donner lieu à une sécheresse oculaire dont la prise en charge repose d'emblée 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) ; en cas d'échec, les solutions de hyaluronate de sodium à 0.18% peuvent être proposées.

Les altérations de la surface oculaire peuvent nécessiter un traitement spécifique qui dépend de leur étiologie et de leur sévérité.

Au vu des données fournies, la Commission estime que les données sont insuffisantes pour établir l'intérêt thérapeutique de LIPIMIX dans les altérations de la surface oculaire.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les indications revendiquées par la firme correspondent à des altérations de la surface oculaire d'étiologies variées et de sévérité allant de la simple gêne à des situations réellement pathologiques (kératites, ulcères).

Ces altérations de la surface oculaire peuvent donner lieu à une sécheresse oculaire, syndrome sur lequel est argumenté la demande.

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 oculaire¹. Les symptômes de la sécheresse oculaire peuvent être une douleur, démangeaison, sensation de corps étranger, brûlure, photophobie et inconfort général. La sécheresse oculaire, quelle que soit son étiologie, peut être à l'origine d'une kératite et/ou d'une conjonctivite.

Il n'existe pas de consensus pour définir la gravité du syndrome sec oculaire. 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 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.

2.2 Epidémiologie 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 ans².

2.3 Impact

LIPIMIX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Le traitement du syndrome de l'œil sec a un intérêt pour la santé publique compte tenu de la fréquence de cette pathologie. Néanmoins, au vu des données fournies, l'intérêt de santé publique de LIPIMIX ne peut être établi.

Au total, la Commission considère que le service attendu de LIPIMIX est insuffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les altérations de la surface oculaire.

¹ Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. CLAO J 1995 ; 21(4) : 221-232

² Schein OD *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly. Am J Ophthalmol 1997 ; 124(6) : 723-728

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RUBRIQUE	DESCRIPTION		
Référence	Rolando M. (étude non publiée) étude TBX 024/001-02		
Type de l'étude	Etude monocentrique prospective comparative (groupes parallèles) randomisée en simple aveugle		
Date et durée de l'étude	2003 (4 mois)		
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de LIPIMIX chez des patients ayant une érosion cornéenne		
Critères d'inclusion	Erosion cornéenne non infectieuse (≥ 2 mm – examen réalisé avec la lampe à fente) Exclusion : kératites allergiques		
Cadre et lieu de l'étude	Gênes (Italie)		
Produits étudiés	LIPIMIX versus HY DROP (solution stérile de hyaluronate de sodium 0,2%) 1 gouttes dans les culs-de-sac 4 fois par jour.		
Critère de jugement principal	Evaluation objective de l'érosion cornéenne : taille de l'érosion (test colorimétrique) et délai de régénération		
Critère de jugement secondaire	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes (évaluation subjective par échelle semi-quantitative) : larmoiement, sensation de corps étranger, photophobie - Symptomatologie clinique (échelle visuelle analogique) : hyperémie et œdème conjonctive, œdème des paupières. - Efficacité globale du traitement d'après l'investigateur (échelle visuelle analogique à la fin des 5 jours de traitement). - Tolérance : évaluation par le patient (échelle semi-quantitative), par le clinicien (échelle visuelle analogique), recueil des effets secondaires 		
Taille de l'échantillon	30 patients (Nombre de sujets nécessaires : 20)		
Méthode de randomisation	Non renseignée		
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter Comparaison des différences (variables qualitatives et semi-quantitatives) : test ANOVA non paramétrique pour les mesures répétées Comparaison à l'état de base : test Student (variables paramétriques indépendantes), test de Mann-Whitney (variables non paramétriques)		
Nombre de sujets analysés	30 analysés (LIPIMIX 15 / HY DROP 15)		
Durée du suivi	5 jours		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Sex ratio Age Diamètre de l'érosion : - 2 à 4mm - >4mm	LIPIMIX 8/7 35,5 \pm 7,1 ans 9 6	HY DROP 9/6 38,9 \pm 13,1ans 11/4
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Délais de disparition de l'érosion cornéenne : au 4 ^e jour, disparition de toute coloration pour l'ensemble des patients dans les 2 groupes. Temps moyen de guérison dans le groupe TBX024 a été de 59,2 heures (20,0 SD) versus 64,0 (25,1 SD*) heures dans le groupe HY-DROP. <i>*SD = déviation standard</i>		
Résultats inhérents au critère de jugement secondaire	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes subjectifs : réduits de manière analogue et assez rapidement dans les deux groupes L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 traitements. - Jugement global de l'efficacité d'après l'investigateur : score moyen (absence d'analyse statistique) Groupe TBX024 86,5 (SD 9,1) Groupe HY DROP 85,8 (SD 8,7) 		
Effets secondaires	La tolérance globale jugée par l'investigateur a été semblable dans les 2 groupes avec une légère supériorité du HY-DROP non statistiquement significative. La tolérance globale jugée par le patient : excellente chez tous les patients, sauf 2 (1 par groupe) l'ayant jugée bonne.		

RUBRIQUE	DESCRIPTION					
Référence	Rolando M. (étude non publiée) - étude TBX 024/002-03					
Type de l'étude	Etude multicentrique prospective comparative randomisée en simple aveugle					
Date et durée de l'étude	Avril 2004-janvier 2006					
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de LIPIMIX chez des sujets ayant une kératoconjonctivite sèche					
Critères d'inclusion	Kératoconjonctivite sèche Critères de non-inclusion : chirurgie réfractive, porteurs de lentilles de contact, inflammation liée à une infection					
Cadre et lieu de l'étude	3 centres italiens (Gêne, Rome, Messina)					
Produits étudiés	LIPIMIX versus HY DROP (solution stérile de hyaluronate de sodium 0,2%) 1 gouttes dans les culs-de-sac \geq 3 fois par jour.					
Critère de jugement principal	Perception des symptômes (évaluation subjective par échelle semi-quantitative) : douleur/brûlure, acuité visuelle, sensation de corps étranger, photophobie					
Critère de jugement secondaire	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de rupture du film lacrymal (BUT) - Evaluation clinique (échelle visuelle analogique) : hyperémie et œdème conjonctive, œdème des paupières. - Efficacité globale du traitement d'après l'investigateur (échelle visuelle analogique) - Tolérance : évaluation par le patient (échelle semi-quantitative), par le clinicien (échelle visuelle analogique), recueil des effets secondaires 					
Taille de l'échantillon	Calculé : 40 / Inclus : 51 (LIPIMIX 24 / HY DROP 27)					
Méthode de randomisation	Non renseignée					
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en per-protocole (1 patient sorti de l'étude dans le groupe HY DROP) Différence par rapport à l'état de base : test de Wilcoxon Différence entre les groupes : test de Mann-Whitney Mesure de l'effet : Analyse multivariée Remplacement des données manquantes (méthode LOCF= Last observation carried forward)					
Nombre de sujets analysés	50					
Durée du suivi	Durée du traitement : 90 jours					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Sex ratio	LIPIMIX 4/20		HY DROP 2/25		
	Age	54,0 \pm 13,8 ans		57,1 \pm 14,3 ans		
	Test de Schirmer :					
	- Œil droit	4,1 \pm 2,0		4,5 \pm 2,4		
	- Œil gauche	4,8 \pm 3,2		6,0 \pm 5,8		
	Photophobie (score)	1,4 \pm 0,9		1,5 \pm 0,9		
	Sensation de brûlure (score)	1,5 \pm 0,8		2,1 \pm 0,7		
	Sensation de corps étranger (score)	2,0 \pm 0,8		2,0 \pm 0,8		
	Hyperémie conjonctivale	45,8 \pm 18,2		48,7 \pm 23,6		
	Œdème conjonctival	23,4 \pm 19,0		25,6 \pm 20,6		
	Œdème palpébral	22,1 \pm 21,9		23,4 \pm 21,3		
	Imprégnation cornéenne au test colorimétrique (score)	1,8 \pm 0,8		2,0 \pm 1,1		
	Temps de rupture du film lacrymal (BUT)	4,3 \pm 1,6		4,2 \pm 1,9		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Symptômes - douleur/brûlure - photophobie - troubles visuels - Sensation de corps étranger - symptômes globaux	LIPIMIX Différence J90-J0		HY DROP Différence J90-J0		Différence entre les groupes Non significative (NS) NS NS <0,01 NS
			p		p	
		-68%	<0,01	-55%	<0,01	
		-44%	<0,05	-38%	<0,05	
		-83%	<0,01	-52%	<0,05	
		-83%	<0,01	-50%	<0,01	
-70%	<0,01	-49%	<0,01			
Résultats inhérents au critère de jugement secondaire	Examen clinique - hyperémie conj, - œdème conjonctival - œdème paupières - signes cliniques globaux - score de fluorescéine - temps de rupture du film lacrymal	LIPIMIX Différence J90-J0		HY DROP Différence J90-J0		Différence entre les groupes NS NS NS NS NS NS
			p		p	
		-74%	<0,01	-48%	<0,01	
		-85%	<0,01	-53%	<0,01	
		-91%	<0,01	-55%	<0,05	
		-81%	<0,01	-51%	<0,01	
-62%	<0,01	-49%	<0,05			
12%	<0,05	9%	NS			
	Efficacité globale du traitement d'après l'investigateur (Score médian /100)	71,8 (SD 23,2)		43,0 (SD 25,6)		p<0,01
Effets secondaires	Aucun Tolérance : aucune différence mise en évidence entre les 2 traitements.					

RUBRIQUE	DESCRIPTION																																																																												
Référence	Rolando M. (étude non publiée) - étude TBX 024/003-04																																																																												
Type de l'étude	Etude monocentrique prospective comparative (groupes parallèles) randomisée en simple aveugle																																																																												
Date et durée de l'étude	Janvier 2005- janvier 2006																																																																												
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de LIPIMIX chez des patients ayant subi une chirurgie réfractive par kératectomie (PRK)																																																																												
Critères d'inclusion	Patients ayant subi une chirurgie réfractive par kératectomie (PRK) bilatérale Critère de non-inclusion : différence réfractive entre les 2 yeux >3 dioptries																																																																												
Cadre et lieu de l'étude	Gênes (Italie)																																																																												
Produits étudiés	LIPIMIX versus HY DROP (solution stérile de hyaluronate de sodium 0,2%) 1 gouttes dans les culs-de-sac 4 fois par jour. Traitement associé : traitement antibiotique standard																																																																												
Critère de jugement principal	Critère principal non différencié : - Imprégnation cornéenne au test colorimétrique à la fluorescéine (score) - Délai de régénération de la surface cornéenne																																																																												
Critère de jugement secondaire	- Symptômes (évaluation subjective par échelle semi-quantitative) : larmoiement, douleur/brûlure, sensation de corps étranger, photophobie - Symptomatologie clinique (échelle visuelle analogique) : hyperémie et œdème conjonctive, œdème des paupières. - Efficacité globale du traitement d'après l'investigateur (échelle visuelle analogique) - Tolérance : évaluation de la sensation de brûlure lors de l'instillation par le patient (échelle semi-quantitative), tolérance globale par le clinicien (échelle visuelle analogique) et par le patient (échelle semi-quantitative), recueil des effets secondaires																																																																												
Taille de l'échantillon	Calculé : 10 (calcul réalisé sur le critère de délai de régénération de la surface cornéenne) Inclus : 9																																																																												
Méthode de randomisation	Non renseignée																																																																												
Méthode d'analyse des résultats	Test non paramétriques : ▪ analyse des différences par rapport à l'état basal : test de Friedman ▪ analyse des différences entre les groupes : test de Wilcoxon (test non adapté pour les séries indépendantes)																																																																												
Nombre de sujets analysés	9																																																																												
Durée du suivi	5 jours																																																																												
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	5 hommes (30,1±8,9 ans) / 4 femmes (33,0±5,3 ans)																																																																												
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Score de fluorescéine</th> <th>LIPIMIX</th> <th>HY DROP</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>J1</td> <td>33,20 ± 23,91</td> <td>37,44 ± 29,54</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>J2</td> <td>12,92 ± 15,47</td> <td>14,41 ± 15,07</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>J3</td> <td>0,46 ± 0,75</td> <td>1,25 ± 1,57</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>J4</td> <td>0,00 ± 0,00</td> <td>0,00 ± 0,00</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>J5</td> <td>0,00 ± 0,00</td> <td>0,00 ± 0,00</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table>	Score de fluorescéine	LIPIMIX	HY DROP	p	J1	33,20 ± 23,91	37,44 ± 29,54	NS	J2	12,92 ± 15,47	14,41 ± 15,07	NS	J3	0,46 ± 0,75	1,25 ± 1,57	NS	J4	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	NS	J5	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	NS																																																				
	Score de fluorescéine	LIPIMIX	HY DROP	p																																																																									
J1	33,20 ± 23,91	37,44 ± 29,54	NS																																																																										
J2	12,92 ± 15,47	14,41 ± 15,07	NS																																																																										
J3	0,46 ± 0,75	1,25 ± 1,57	NS																																																																										
J4	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	NS																																																																										
J5	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	NS																																																																										
Différence non significative quel que soit le jour de suivi sur les 5 jours de traitement (répétition des tests).																																																																													
Résultats inhérents au critère de jugement secondaire	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Evolution par rapport à l'état de base</th> <th colspan="2">J1</th> <th colspan="2">J2</th> <th colspan="2">J3</th> </tr> <tr> <th>LIPIMIX</th> <th>HY DROP</th> <th>LIPIMIX</th> <th>HY DROP</th> <th>LIPIMIX</th> <th>HY DROP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Symptômes</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- photophobie</td> <td>-35%</td> <td>-18%</td> <td>-61%</td> <td>-50%</td> <td>-87%</td> <td>-73%</td> </tr> <tr> <td>- douleur/brûlure</td> <td>-29%</td> <td>-25%</td> <td>-58%</td> <td>-63%</td> <td>-92%</td> <td>-83%</td> </tr> <tr> <td>- larmoiement</td> <td>-22%</td> <td>-32%</td> <td>-61%</td> <td>-59%</td> <td>-91%</td> <td>-68%</td> </tr> <tr> <td>- sensation de corps étranger</td> <td>-33%</td> <td>-18%</td> <td>-58%</td> <td>-55%</td> <td>-83%</td> <td>-68%</td> </tr> <tr> <td>Examen clinique</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- hyperémie conjonctivale</td> <td>-42%</td> <td>-48%</td> <td>-71%</td> <td>-79%</td> <td>-93%</td> <td>-92%</td> </tr> <tr> <td>- œdème conjonctival</td> <td>-42%</td> <td>-56%</td> <td>-73%</td> <td>-85%</td> <td>-92%</td> <td>-94%</td> </tr> <tr> <td>- œdème paupières</td> <td>-30%</td> <td>-51%</td> <td>-71%</td> <td>-81%</td> <td>-89%</td> <td>-92%</td> </tr> </tbody> </table>	Evolution par rapport à l'état de base	J1		J2		J3		LIPIMIX	HY DROP	LIPIMIX	HY DROP	LIPIMIX	HY DROP	Symptômes							- photophobie	-35%	-18%	-61%	-50%	-87%	-73%	- douleur/brûlure	-29%	-25%	-58%	-63%	-92%	-83%	- larmoiement	-22%	-32%	-61%	-59%	-91%	-68%	- sensation de corps étranger	-33%	-18%	-58%	-55%	-83%	-68%	Examen clinique							- hyperémie conjonctivale	-42%	-48%	-71%	-79%	-93%	-92%	- œdème conjonctival	-42%	-56%	-73%	-85%	-92%	-94%	- œdème paupières	-30%	-51%	-71%	-81%	-89%	-92%
	Evolution par rapport à l'état de base		J1		J2		J3																																																																						
LIPIMIX		HY DROP	LIPIMIX	HY DROP	LIPIMIX	HY DROP																																																																							
Symptômes																																																																													
- photophobie	-35%	-18%	-61%	-50%	-87%	-73%																																																																							
- douleur/brûlure	-29%	-25%	-58%	-63%	-92%	-83%																																																																							
- larmoiement	-22%	-32%	-61%	-59%	-91%	-68%																																																																							
- sensation de corps étranger	-33%	-18%	-58%	-55%	-83%	-68%																																																																							
Examen clinique																																																																													
- hyperémie conjonctivale	-42%	-48%	-71%	-79%	-93%	-92%																																																																							
- œdème conjonctival	-42%	-56%	-73%	-85%	-92%	-94%																																																																							
- œdème paupières	-30%	-51%	-71%	-81%	-89%	-92%																																																																							
Efficacité globale du traitement d'après l'investigateur : Différence non significative entre les 2 traitements																																																																													
Effets secondaires	Aucun Tolérance : aucune différence mise en évidence entre les 2 traitements																																																																												

RUBRIQUE	DESCRIPTION				
Référence	Caporossi A, (étude non publiée) - étude TBX 024/004-04				
Type de l'étude	Etude monocentrique prospective comparative intra-patient (œil droit <i>versus</i> œil gauche) randomisée en simple aveugle				
Date et durée de l'étude	Juin 2004 - juillet 2006				
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de LIPIMIX chez des patients ayant subi une chirurgie réfractive par kératectomie (PRK)				
Critères d'inclusion	Patients ayant subi une chirurgie réfractive par kératectomie (PRK) bilatérale simultanée différence réfractive entre les 2 yeux <3 dioptries				
Cadre et lieu de l'étude	Sienne (Italie)				
Produits étudiés	LIPIMIX versus HY DROP (solution stérile de hyaluronate de sodium 0,2%) 1 goutte dans les culs-de-sac 4 fois par jour, Traitement associé : traitement antibiotique standard				
Critère de jugement principal	Critère principal non différencié : - Imprégnation cornéenne au test colorimétrique à la fluorescéine (score) - Délai de régénération de la surface cornéenne				
Critère de jugement secondaire	- Symptômes (évaluation subjective par échelle semi-quantitative) : larmoiement, douleur/brûlure, sensation de corps étranger, photophobie - Symptomatologie clinique (échelle visuelle analogique) : hyperémie et œdème conjonctive, œdème des paupières, - Efficacité globale du traitement d'après l'investigateur (échelle visuelle analogique) - Tolérance : évaluation de la sensation de brûlure lors de l'instillation par le patient (échelle semi-quantitative), tolérance globale par le clinicien (échelle visuelle analogique) et par le patient (échelle semi-quantitative), recueil des effets secondaires				
Taille de l'échantillon	Calculé= 20 patients / inclus = 20				
Méthode de randomisation	Non renseignée				
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des différences : test de Student (séries appariées) Analyse multivariée : test de Hotelling				
Nombre de sujets analysés	20				
Durée du suivi	5 jours				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	8 hommes (33,1±6,3 ans) / 12 femmes (34,6±5,7 ans)				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Erosion cornéenne (marquage fluorescéine en mm ²)	LIPIMIX	HY DROP	Test t (séries appariées)	
	J0	72,25	72,25	NS	
	J1	7,43 ± 5,84	7,93 ± 4,52	NS	
	J2	4,10 ± 5,33	3,98 ± 1,96	NS	
	J3	0,60 ± 0,75	1,11 ± 1,01	NS	
	J4	0,00 ± 0,00	0,05 ± 0,22	NS	
J5	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	NS		
Comparaison des différences : différence non significative sur l'érosion					
Résultats inhérents au critère de jugement secondaire	Evolution par rapport à l'état de base	J1	J2		
	Symptômes	LIPIMIX	HY DROP	LIPIMIX HY DROP	
	- photophobie	-24%	-28%	-64%	-63%
	- douleur/brûlure	-29%	-27%	-68%	-61%
	- larmoiement	-36%	-29%	-73%	-64%
	- sensation de corps étranger	-29%	-30%	-71%	-57%
Examen clinique					
- hyperémie conjonctivale	-43%	-51%	-89%	-90%	
-œdème conjonctival	-67%	-62%	-100%	-100%	
- œdème paupières	-62%	-59%	-95%	-97%	
Effets secondaires	Aucun Tolérance : aucune différence mise en évidence entre les 2 traitements				