



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

03 mars 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	CATIONORM , solution stérile pour usage ophtalmique topique
Modèles et références :	Boîte de 30 unidoses de 0.4 mL
Fabricant	NOVAGALI Pharma S.A.
Demandeur :	NOVAGALI Pharma S.A.
Indications :	Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.
Données disponibles :	Une étude clinique portant sur 79 patients avec un syndrome sec (léger à modéré) utilisant déjà des substituts lacrymaux. Cette étude multicentrique, comparative, randomisée, ouverte vise à comparer la tolérance et l'efficacité de CATIONORM par rapport à REFRESH (solution à base de povidone et d'acide polyvinyle). Cette étude est de faible puissance compte tenu de la répétition des tests statistiques et de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. Parmi les multiples critères de jugement principaux, seuls l'érythème des paupières et la sensation subjective de sécheresse oculaire sont significativement diminuée à 28 jours dans le groupe CATIONORM par rapport au groupe REFRESH. Les résultats des autres critères de jugement principaux ne mettent pas en évidence de différence significative entre les deux groupes de traitement. Cette étude est de faible puissance au vu de la répétition des tests et de l'absence de calcul du nombre de patients nécessaires. Au total, l'étude soutenant la demande rapporte une évolution favorable des patients traités dans les deux groupes. L'analyse de l'évolution avant-après des patients ne permet aucune conclusion, dans le contexte de sécheresse oculaire où l'effet placebo (ou l'effet lié à l'excipient) est démontré.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt thérapeutique de CATIONORM ne peut être établi compte tenu des limites méthodologiques des études soutenant le dossier et de leurs résultats. La composition de CATIONORM et son mode d'action revendiqués permettraient d'élargir l'arsenal thérapeutique des produits disponibles pour pallier la sécheresse oculaire. Des études cliniques bien conduites permettront de déterminer son intérêt clinique.

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, références et conditionnement

Boîte de 30 unidoses de 0.4 mL

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec.

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

■ Description

Emulsion ophtalmique hypotonique, stérile, sans conservateur, conditionnée en unidoses (0.4 mL), à usage unique. Formulation :

Composant	% p/v	Fonction
<u>Phase huileuse</u>		
Huile minérale lourde	0.500%	Agent huileux
Huile minérale légère	0.500%	Agent huileux
Tyloxapol	0.300%	Tensio-actif non ionique
Chlorure de cétalkonium	0.002%	Tensio-actif cationique
<u>Phase aqueuse</u>		
Poloxamer 188	0.100%	Tensio-actif non ionique
Glycérol	1.600%	Agent osmotique
Trométhamine	0.006%	Tampon
Tris hydrochlorure	0.071%	Tampon
Eau ppi	q.s. 100%	Diluant

pH = 6.0 – 8.0

■ Fonctions assurées

CATIONORM assurerait la stabilisation du film lacrymal, l'hydratation, la lubrification et la protection de la surface oculaire.

■ 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

- o CATIONORM a fait l'objet d'une étude de faisabilité évaluant son effet sur la stabilité du film lacrymal et le confort ressenti par le patient à l'issue d'une administration unique.

Etude	Nombre de patients	Produits étudiés	Méthodologie
ID 08-03 (Non publiée)	24 patients inclus Age moyen = 50.1 ans $\pm$ 14.8 15 femmes / 9 hommes	CATIONORM (NOVA23041, Formulation Z01EM264) <i>versus</i> VISMED	Etude randomisée, monocentrique, en double insu, en cross over. Administration unique standardisée de chacun des deux traitements à deux dates différentes <u>Critères de jugement principaux :</u> -Détermination du taux d'évaporation du film lacrymal -Confort oculaire ressenti par le patient Mesures à 0, 30, 60, 120, 180 et 240 minutes après une instillation unique de chaque produit.

L'analyse statistique a été faite, non pas globalement, mais pour chaque temps.

A T240, il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes de traitement en termes de taux d'évaporation des larmes, de confort, du temps de rupture du film lacrymal et de symptomatologie oculaire.

- o En termes d'études cliniques, la demande repose sur trois études :
 - Une étude clinique visant à évaluer l'efficacité de 2 doses de ciclosporine chez des patients présentant une kérato-conjonctivite sèche (N09F0502),
 - Une étude clinique dont le but est d'étudier l'efficacité de 3 doses de ciclosporine chez des patients présentant une kérato-conjonctivite vernale (NVG05L101),
 - Une étude clinique de phase II comparant CATIONORM à REFRESH (NVG07F105).

➤ Etudes N09F0502 et NVG05L101

Etude	Produits étudiés	Méthodologie
N09F0502 (Non publiée)	4 groupes parallèles : solution cationique de ciclosporine (NOVA23041, Formulation Z01EM134) à 4 concentrations de ciclosporine - 0% - 0.025% - 0.05% - 0.1%	Etude de phase II, multicentrique, randomisée, en double insu. Analyse en ITT Effectif : 53 patients Durée de suivi : 29 jours ± 3 Objectif principal de l'étude : évaluation de l'efficacité d'une émulsion cationique de ciclosporine à 0.025%, 0.05% et 0.1% chez des patients présentant une un syndrome de Gougerot-Sjögren associé à une kérato-conjonctivite sèche sévère.
NVG05L101 (Non publiée)	3 groupes parallèles : solution cationique de ciclosporine (NOVA23041, Formulation Z01EM141) à 3 concentrations de ciclosporine : - 0% - 0.05% - 0.1%	Etude multicentrique, randomisée, en double insu comprenant 2 phases : -période I : 4 semaines, 3 groupes parallèles -période II : 2 groupes (ciclosporine 0,05% et 1%) Effectif : 118 patients Objectif principal de l'étude : évaluation de l'efficacité d'une émulsion cationique de ciclosporine à 0.05 et 0.1% chez des patients présentant une kérato-conjonctivite vernale.

Ces deux études visent à évaluer l'effet additionnel de la ciclosporine sur l'émulsion cationique seule. Les patients traités par CATIONORM seul constituant les groupes contrôle, ces études ne permettent pas d'évaluer l'effet de CATIONORM seul par rapport à un traitement de référence.

De plus, les formulations utilisées pour le véhicule (NOVA23041, Formulations Z01EM134 et Z01EM141) sont différentes de la formulation visée par la demande d'inscription (NOVA23041, Formulation Z01EM264).

Etude (NVG07F105)

Une étude clinique de phase II portant sur 79 patients avec un syndrome d'œil sec déjà traité sur une période d'au moins 3 mois est fournie (résumé tabulé en ANNEXE). Il s'agit d'une étude multicentrique, comparative, randomisée, ouverte visant à comparer l'efficacité de CATIONORM par rapport à REFRESH (povidone et alcool polyvinylique, statut de médicament).

Etude	Nombre de patients	Produits étudiés	Méthodologie
NVG07F105 (Non publiée) Cf résumé tabulé en ANNEXE	79 patients inclus Age moyen : Groupe CATIONORM → 61.3 ans Groupe REFRESH → 61.9 ans 68 femmes / 11 hommes	CATIONORM (NOVA23041, Formulation Z01EM264) <i>versus</i> REFRESH (Povidone et alcool polyvinylique, statut de médicament)	Etude clinique de phase II multicentrique, comparative, randomisée et ouverte. Administration d'une goutte dans chaque œil, 4 fois par jour pendant 29 ± 3 jours.

Les patients sont traités et suivis sur une période de 28 jours. L'analyse a été faite sur la population totale (critère de jugement principal) mais également sur la population en intention de traiter (critères de jugement secondaires).

Parmi les multiples critères de jugement principaux, seuls deux sont significativement améliorés pour les patients du groupe CATIONORM par rapport au groupe REFRESH après 28 jours de traitement :

- diminution de l'érythème des paupières
- diminution de la sécheresse oculaire (non liée à l'instillation).

La Commission souligne que ces deux critères de jugement sont peu spécifiques de la sécheresse oculaire.

Les autres critères de jugement principaux (imprégnation cornéenne à la fluorescéine, obstruction des glandes de Meibomius, érythème conjonctival, chémosis conjonctival, présence de débris dans le film lacrymal, symptômes oculaires subjectifs liés à l'instillation et symptômes oculaires subjectifs non liés à l'instillation – à l'exception de la sécheresse oculaire) ne montrent pas de différences significatives entre les deux groupes de traitement. Les résultats montrent néanmoins une amélioration des symptômes et des critères cliniques objectifs d'évaluation de la sécheresse oculaire dans les deux groupes.

Cette étude est de faible puissance au vu de la répétition des tests et de l'absence de calcul du nombre de patients nécessaires. Les patients inclus dans l'étude sont seulement atteints d'œil sec léger à modéré.

La difficulté d'évaluation du syndrome de l'œil sec doit être soulignée, compte tenu notamment de l'absence de placebo réellement utilisable dans cette pathologie et des critères multiples utilisés pour l'évaluation clinique de la sécheresse oculaire.

La composition de CATIONORM et son mode d'action revendiqués permettraient d'élargir l'arsenal thérapeutique des produits disponibles pour pallier la sécheresse oculaire. Des études cliniques bien conduites permettront de déterminer son intérêt clinique.

La commission recommande les exigences suivantes :

- o **produit sans conservateur ;**
- o **étude cliniques de supériorité ou de non-infériorité ;**
- o **maximum d'insu possible (l'évaluateur doit être indépendant si le double insu est impossible) ;**
- o **durée de traitement et de suivi d'au moins 3 mois ;**
- o **comparateur : sérum physiologique ou produit de référence ;**
- o **critère de jugement principal identifié et adapté à la sévérité de l'œil sec.**

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge du syndrome de l'œil sec repose d'emblée sur :

- o la correction des facteurs favorisants autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;
- o 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 CATIONORM dans les altérations de la surface oculaire.

2. Intérêt de santé publique attendu

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 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.

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

L'interprétation des données épidémiologiques disponibles est délicate compte tenu de l'hétérogénéité des critères diagnostiques utilisés dans les différentes études. La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans². Les formes modérées et sévères ciblées par la demande (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) pourraient représenter 25 à 30% des cas³.

2.3 Impact

CATIONORM 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 CATIONORM ne peut être établi.

Au total, la Commission considère que le service attendu de CATIONORM 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

³ Mc Carty CA *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998 ; 105(6) : 1114-1119

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Tableau 1

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Etude NVG07F105 - NON PUBLIEE.
Type d'étude	Etude clinique de phase II multicentrique (15 centres), comparative, randomisée, ouverte.
Date et durée de l'étude	Octobre 2007 – Janvier 2008 (sur 85 jours).
Objectif de l'étude	Evaluation de la tolérance oculaire (objective et subjective), de la sécurité (objectifs principaux) et de l'efficacité (objectif secondaire) de CATIONORM chez des patients ayant un syndrome d'œil sec bilatéral d'intensité légère à modérée <i>versus</i> REFRESH.
METHODE	
Critères d'inclusion	- ≥18 ans. - Patients traités depuis au moins 3 mois pour un syndrome d'œil sec bilatéral d'intensité modérée. - Patients ayant au moins 2 symptômes de sécheresse oculaire bilatérale (brûlure/picotement, sécheresse oculaire, démangeaison, douleur, sensation d'œil collé, sensation de corps étranger, sensation de sable dans l'œil, photophobie) avec un score > 1 et au moins 3 des 4 paramètres suivants dans chaque œil (temps de rupture du film lacrymal (BUT) ≤ 10 secondes, test de Schirmer ≤10 mm d'humidification / 5 minutes, score de la coloration à la fluorescéine > 1 (score d'Oxford), score de coloration au Vert de Lissamine ≥ 3 (score de Van Bijsterveld)). Critères de non-inclusion : - Hypertension oculaire (IOP > 21 mm Hg) ou glaucome. - Patients ayant eu un traumatisme oculaire au cours des 3 derniers mois. - Infection oculaire ou inflammation non liée. - Inflammation oculaire définie par le score de Tyndall > 0. - Patients ayant une anomalie oculaire pouvant interférer avec la surface oculaire et notamment la cornée. - Antécédent d'allergie oculaire. - Antécédent d'allergie systémique sévère. - Patients ayant un œil mal voyant ou une acuité visuelle corrigée ≤ 2. - Syndrome d'œil sec d'intensité sévère. - Patients porteurs de lentilles de contact pendant l'étude. - Anormalité de l'appareil de drainage nasolacrymal. - Patients utilisant un traitement oculaire topique pendant l'étude. - Chirurgie réfractive au cours des 6 derniers mois et/ou chirurgie/traitement laser au cours des 3 derniers mois. - Intervention sur la zone lacrymale.
Cadre et lieu de l'étude	15 centres (France)
Produits étudiés	CATIONORM et REFRESH (povidone et alcool polyvinylique, statut de médicament). Posologie : une goutte dans chaque œil, 4 fois par jour pendant 29 ± 3 jours.
Critère de jugement principal	- Tolérance oculaire objective. Evaluation des différentes structures oculaires à la lampe à fente : glandes de Meibomius, paupières, conjonctive, film lacrymal, chambre antérieure, cristallin, imprégnation cornéenne à la fluorescéine. - Tolérance oculaire subjective : symptômes oculaires liés et non liés à l'instillation de l'émulsion. Tolérance locale globale évaluée par le patient et le médecin. - Sécurité oculaire dans les 2 yeux : acuité visuelle, pression intra oculaire et événements indésirables. - Sécurité systémique : événements indésirables.

Critères de jugement secondaires	Evaluation de l'efficacité sur la base des critères : temps de rupture du film lacrymal (BUT), évaluation des lésions cornéennes (test au Vert de Lissamine), quantification de la sécrétion lacrymale (test de Schirmer), évaluation de l'efficacité globale réalisée par l'investigateur.																				
Taille de l'échantillon	Effectif : 79 patients inclus – Calcul du nombre de sujet nécessaire non réalisé.																				
Méthode de randomisation	Randomisation par bloc de 6, chaque bloc comprenant 3 numéros relatifs à chaque traitement.																				
Méthode d'analyse des résultats	Trois populations ont été prises en compte pour l'analyse des résultats : - La population pour l'évaluation de la sécurité (traitement réellement reçu) - La population en ITT - La population en PP L'analyse de la tolérance et de la sécurité a été réalisée sur la population pour l'évaluation de la sécurité. L'analyse de l'efficacité était prévue en ITT et en PP. Seule l'analyse en ITT est présentée. Seuil de significativité $\alpha = 0.05$ Un patient randomisé dans le groupe REFRESH a reçu le traitement CATIONORM. Ce patient a été analysé dans le groupe CATIONORM pour l'analyse de la tolérance et de la sécurité et dans le groupe REFRESH pour l'analyse de l'efficacité. L'analyse statistique a été répétée pour chaque visite (inflation du risque α). Seuls les résultats à J28 sont repris en suivant. Mode de traitement des perdus de vue : non renseigné.																				
RESULTATS																					
Nombre de sujets analysés	- Population totale : 79 patients (45 patients avec CATIONORM, 34 patients avec REFRESH) - Population en intention de traiter (ITT) : 79 patients (44 patients avec CATIONORM, 35 patients avec REFRESH)																				
Durée de suivi	29 jours $\pm$ 3. visites à J0 (état initial : les patients étaient traités par des NaCl 0.9% (UNILARM, 1 goutte 4 fois par jour) au moins 7 jours avant le commencement de l'étude), J7, J28.																				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>CATIONORM</td><td>REFRESH</td></tr><tr><td>N (68 femmes / 11 hommes)</td><td>44</td><td>35</td></tr><tr><td>Age</td><td>61.3 ans</td><td>61.9 ans</td></tr><tr><td>Appartenance démographique</td><td colspan="2">Similaire</td></tr><tr><td>Etat de base</td><td colspan="2">Similaire</td></tr><tr><td>Antécédent de phacoémulsification</td><td>13.6% des patients</td><td>0% des patients</td></tr></table>				CATIONORM	REFRESH	N (68 femmes / 11 hommes)	44	35	Age	61.3 ans	61.9 ans	Appartenance démographique	Similaire		Etat de base	Similaire		Antécédent de phacoémulsification	13.6% des patients	0% des patients
	CATIONORM	REFRESH																			
N (68 femmes / 11 hommes)	44	35																			
Age	61.3 ans	61.9 ans																			
Appartenance démographique	Similaire																				
Etat de base	Similaire																				
Antécédent de phacoémulsification	13.6% des patients	0% des patients																			

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Les résultats rapportés prennent comme unité statistique l'œil.				
	L'analyse est effectuée sur la population totale.				
	Variable		CATIONORM	REFRESH	p (comparaison entre les 2 groupes)
	1. Signes objectifs de tolérance et de sécurité Variation entre J0 (état de base) et J28 (avant et après instillation)				
	Imprégnation cornéenne à la fluorescéine	Etat de base	1.62 ± 0.51 (N=90)	1.72 ± 0.45 (N=68)	NS
		Avant instillation	-0.64 ± 0.73 (N=88)	-0.54 ± 0.84 (N=68)	NS
		Après instillation	-0.61 ± 0.79 (N=88)	-0.59 ± 0.85 (N=68)	NS
	Obstruction des glandes de Meibomius	Etat de base	0.50 ± 0.69 (N=90)	0.57 ± 0.63 (N=68)	NS
		Avant instillation	-0.24 ± 0.53 (N=88)	-0.15 ± 0.43 (N=68)	NS
		Après instillation	-0.24 ± 0.55 (N=88)	-0.15 ± 0.43 (N=68)	NS
	Gonflement des paupières	Etat de base	0.30 ± 0.46 (N=90)	0.51 ± 0.56 (N=67)	NS
		Avant instillation	-0.18 ± 0.47 (N=88)	-0.15 ± 0.44 (N=67)	NS
		Après instillation	-0.15 ± 0.42 (N=88)	-0.18 ± 0.39 (N=67)	NS
	Erythème conjonctival	Etat de base	1.66 ± 0.66 (N=90)	1.63 ± 0.67 (N=68)	NS
		Avant instillation	-0.36 ± 0.57 (N=88)	-0.22 ± 0.69 (N=68)	NS
		Après instillation	-0.38 ± 0.57 (N=88)	-0.25 ± 0.68 (N=68)	NS
	Erythème des paupières	Etat de base	0.69 ± 0.73 (N=90)	0.63 ± 0.64 (N=68)	NS
		Avant instillation	-0.39 ± 0.76 (N=88)	-0.10 ± 0.35 (N=68)	0.023
		Après instillation	-0.42 ± 0.77 (N=88)	-0.10 ± 0.35 (N=68)	0.016
	Chémosis conjonctival	Etat de base	0.11 ± 0.32 (N=90)	0.21 ± 0.41 (N=68)	NS
		Avant instillation	-0.02 ± 0.15 (N=88)	-0.09 ± 0.38 (N=68)	NS
		Après instillation	-0.05 ± 0.21 (N=88)	-0.12 ± 0.41 (N=68)	NS
	Opacification du cristallin	Etat de base	0.26 ± 0.55 (N=90)	0.06 ± 0.25 (N=68)	0.0228
		Avant instillation	-0.08 ± 0.38 (N=88)	0.00 ± 0.00 (N=68)	0.1346 NS
		Après instillation	-0.09 ± 0.36 (N=88)	0.00 ± 0.00 (N=68)	0.0776 NS
	Débris dans le film lacrymal	Etat de base	0.29 ± 0.50 (N=90)	0.35 ± 0.54 (N=68)	NS
		Avant instillation	-0.17 ± 0.63 (N=88)	-0.18 ± 0.46 (N=68)	NS
		Après instillation	-0.19 ± 0.64 (N=88)	-0.21 ± 0.48 (N=68)	NS

2. Symptômes oculaires subjectifs liés à l'instillation (à J28)

Brûlure	30 min. après l'instillation	0.24 ± 0.53 (N=88)	0.26 ± 0.56 (N=68)	NS
Sécheresse oculaire	30 min. après l'instillation	0.05 ± 0.21 (N=88)	0.15 ± 0.50 (N=67)	NS
Prurit	30 min. après l'instillation	0.09 ± 0.29 (N=88)	0.03 ± 0.17 (N=68)	NS
Douleur	30 min. après l'instillation	0.06 ± 0.38 (N=88)	0.09 ± 0.38 (N=68)	NS
Sensation de grain de sable	30 min. après l'instillation	0.07 ± 0.25 (N=88)	0.12 ± 0.41 (N=68)	NS
Variable		CATIONORM	REFRESH	p (comparaison entre les 2 groupes)
Sensation d'œil collé	30 min. après l'instillation	0.09 ± 0.29 (N=88)	0.09 ± 0.29 (N=68)	NS
Sensation de corps étranger	30 min. après l'instillation	0.05 ± 0.21 (N=90)	0.16 ± 0.56 (N=68)	NS
Vision trouble	30 min. après l'instillation	0.20 ± 0.41 (N=88)	0.24 ± 0.55 (N=68)	NS

3. Symptômes oculaires subjectifs non liés à l'instillation (à J28)

Variation entre J0 (état de base) et J28

Brûlure	Etat de base	1.51 ± 0.80 (N=90)	1.46 ± 0.70 (N=68)	NS
	J28	-0.88 ± 0.79 (N=88)	-0.56 ± 0.74 (N=68)	NS
Sécheresse oculaire	Etat de base	1.38 ± 0.86 (N=90)	1.26 ± 0.99 (N=68)	NS
	J28	-0.61 ± 0.79 (N=88)	-0.28 ± 0.64 (N=68)	0.037
Prurit	Etat de base	0.73 ± 0.93 (N=90)	0.74 ± 0.82 (N=68)	NS
	J28	-0.45 ± 0.80 (N=88)	-0.35 ± 0.54 (N=68)	NS
Douleur	Etat de base	0.68 ± 0.83 (N=90)	0.50 ± 0.66 (N=68)	NS
	J28	-0.42 ± 0.66 (N=88)	-0.26 ± 0.51 (N=68)	NS
Sensation de grain de sable	Etat de base	1.09 ± 0.93 (N=90)	1.06 ± 0.88 (N=68)	NS
	J28	-0.49 ± 0.73 (N=88)	-0.31 ± 0.67 (N=68)	NS
Sensation d'œil collé	Etat de base	0.38 ± 0.74 (N=90)	0.54 ± 0.78 (N=68)	NS
	J28	-0.20 ± 0.71 (N=88)	-0.15 ± 0.65 (N=68)	NS
Sensation de corps étranger	Etat de base	0.90 ± 0.99 (N=90)	0.84 ± 0.89 (N=68)	NS
	J28	-0.41 ± 0.74 (N=88)	-0.16 ± 0.51 (N=68)	NS
Vision trouble	Etat de base	0.90 ± 0.90 (N=90)	1.21 ± 1.06 (N=68)	NS
	J28	-0.22 ± 0.63 (N=88)	-0.21 ± 0.48 (N=68)	NS

	4. Sécurité oculaire																																																																																																
	Acuité visuelle	Etat de Base	0.89 ± 0.20 (N= ?)	0.90 ± 0.16 (N= ?)	Non renseigné																																																																																												
		J28	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné																																																																																												
	Pression intraoculaire	Etat de base	14.91 ± 2.66 (N=45)	14,44 ± 1.91 (N=34)	NS																																																																																												
		J28 (- état de base)	0.23 ± 1.63 (N=44)	0.47 ± 1.24 (N=34)	NS																																																																																												
	5. Evaluation de la sécurité systémique																																																																																																
	Peu d'évènements indésirables ont été rapportés : - 3/45 patients dans le groupe CATIONORM et 2/34 patients du groupe REFRESH ont eu au moins un évènement indésirable. - Dans chacun des groupes, au moins un évènement indésirable était lié au traitement (1/45 dans le groupe CATIONORM et 1/34 dans le groupe REFRESH). - Un patient du groupe CATIONORM a eu un œdème de la paupière et des picotements liés au traitement, ce qui a entraîné sa sortie de l'étude. Aucun évènement indésirable sévère lié au traitement.																																																																																																
Résultats inhérents au critère de jugement secondaire	Evaluation de l'efficacité																																																																																																
	L'analyse est effectuée en ITT																																																																																																
	<table><tr><th colspan="2">Variable</th><th>CATIONORM</th><th>REFRESH</th><th>p (comparaison entre les 2 groupes)</th></tr><tr><td colspan="5">1. Temps de rupture du film lacrymal (BUT)</td></tr><tr><td colspan="5"><i>Variation entre J0 (état de base) et J28 (avant et après instillation)</i></td></tr><tr><td rowspan="3">BUT</td><td>Etat de base</td><td>5.75 ± 1.69 (N=88)</td><td>5.87 ± 1.74 (N=70)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Avant instillation</td><td>1.66 ± 2.40 (N=86)</td><td>0.59 ± 1.80 (N=70)</td><td>0.0154</td></tr><tr><td>Après instillation</td><td>2.00 ± 2.80 (N=86)</td><td>1.16 ± 2.03 (N=70)</td><td>NS</td></tr><tr><td colspan="5">2. Evaluation des lésions cornéennes (test au Vert de Lissamine)</td></tr><tr><td colspan="5"><i>Variation entre J0 (état de base) et J28 (avant et après instillation)</i></td></tr><tr><td rowspan="3">Score du test au Vert de Lissamine</td><td>Etat de base</td><td>3.36 ± 1.15 (N=88)</td><td>3.51 ± 1.43 (N=70)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Avant instillation</td><td>-1.42 ± 1.21 (N=86)</td><td>-0.91 ± 1.18 (N=70)</td><td>0.0461</td></tr><tr><td>Après instillation</td><td>-1.44± 1.20 (N=86)</td><td>-0.94 ± 1.17 (N=70)</td><td>0.0433</td></tr><tr><td colspan="5">3. Quantification de la sécrétion lacrymale (test de Schirmer)</td></tr><tr><td colspan="5"><i>Variation entre J0 (état de base) et J28 (avant et après instillation)</i></td></tr><tr><td rowspan="2">Score du test de Schirmer</td><td>Etat de base</td><td>6.85 ± 2.41 (N=88)</td><td>6.80 ± 2.88 (N=70)</td><td>NS</td></tr><tr><td>J28</td><td>1.88± 3.71 (N=86)</td><td>1.27 ± 3.05 (N=70)</td><td>NS</td></tr><tr><td colspan="5">4. Evaluation de l'efficacité globale par l'investigateur</td></tr><tr><td></td><td>Très satisfait</td><td>32.6% (14/43)</td><td>0% (0/35)</td><td rowspan="4">p<0.001</td></tr><tr><td></td><td>Satisfait</td><td>48.8% (21/43)</td><td>40.0% (14/35)</td></tr><tr><td></td><td>Peu satisfait</td><td>16.3%(7/43)</td><td>42.9% (15/35)</td></tr><tr><td></td><td>Insatisfait</td><td>2.3% (1/43)</td><td>17.1% (6/35)</td></tr></table>					Variable		CATIONORM	REFRESH	p (comparaison entre les 2 groupes)	1. Temps de rupture du film lacrymal (BUT)					<i>Variation entre J0 (état de base) et J28 (avant et après instillation)</i>					BUT	Etat de base	5.75 ± 1.69 (N=88)	5.87 ± 1.74 (N=70)	NS	Avant instillation	1.66 ± 2.40 (N=86)	0.59 ± 1.80 (N=70)	0.0154	Après instillation	2.00 ± 2.80 (N=86)	1.16 ± 2.03 (N=70)	NS	2. Evaluation des lésions cornéennes (test au Vert de Lissamine)					<i>Variation entre J0 (état de base) et J28 (avant et après instillation)</i>					Score du test au Vert de Lissamine	Etat de base	3.36 ± 1.15 (N=88)	3.51 ± 1.43 (N=70)	NS	Avant instillation	-1.42 ± 1.21 (N=86)	-0.91 ± 1.18 (N=70)	0.0461	Après instillation	-1.44± 1.20 (N=86)	-0.94 ± 1.17 (N=70)	0.0433	3. Quantification de la sécrétion lacrymale (test de Schirmer)					<i>Variation entre J0 (état de base) et J28 (avant et après instillation)</i>					Score du test de Schirmer	Etat de base	6.85 ± 2.41 (N=88)	6.80 ± 2.88 (N=70)	NS	J28	1.88± 3.71 (N=86)	1.27 ± 3.05 (N=70)	NS	4. Evaluation de l'efficacité globale par l'investigateur						Très satisfait	32.6% (14/43)	0% (0/35)	p<0.001		Satisfait	48.8% (21/43)	40.0% (14/35)		Peu satisfait	16.3%(7/43)	42.9% (15/35)		Insatisfait	2.3% (1/43)	17.1% (6/35)
	Variable		CATIONORM	REFRESH	p (comparaison entre les 2 groupes)																																																																																												
	1. Temps de rupture du film lacrymal (BUT)																																																																																																
	<i>Variation entre J0 (état de base) et J28 (avant et après instillation)</i>																																																																																																
	BUT	Etat de base	5.75 ± 1.69 (N=88)	5.87 ± 1.74 (N=70)	NS																																																																																												
		Avant instillation	1.66 ± 2.40 (N=86)	0.59 ± 1.80 (N=70)	0.0154																																																																																												
		Après instillation	2.00 ± 2.80 (N=86)	1.16 ± 2.03 (N=70)	NS																																																																																												
	2. Evaluation des lésions cornéennes (test au Vert de Lissamine)																																																																																																
	<i>Variation entre J0 (état de base) et J28 (avant et après instillation)</i>																																																																																																
	Score du test au Vert de Lissamine	Etat de base	3.36 ± 1.15 (N=88)	3.51 ± 1.43 (N=70)	NS																																																																																												
		Avant instillation	-1.42 ± 1.21 (N=86)	-0.91 ± 1.18 (N=70)	0.0461																																																																																												
		Après instillation	-1.44± 1.20 (N=86)	-0.94 ± 1.17 (N=70)	0.0433																																																																																												
	3. Quantification de la sécrétion lacrymale (test de Schirmer)																																																																																																
	<i>Variation entre J0 (état de base) et J28 (avant et après instillation)</i>																																																																																																
	Score du test de Schirmer	Etat de base	6.85 ± 2.41 (N=88)	6.80 ± 2.88 (N=70)	NS																																																																																												
J28		1.88± 3.71 (N=86)	1.27 ± 3.05 (N=70)	NS																																																																																													
4. Evaluation de l'efficacité globale par l'investigateur																																																																																																	
	Très satisfait	32.6% (14/43)	0% (0/35)	p<0.001																																																																																													
	Satisfait	48.8% (21/43)	40.0% (14/35)																																																																																														
	Peu satisfait	16.3%(7/43)	42.9% (15/35)																																																																																														
	Insatisfait	2.3% (1/43)	17.1% (6/35)																																																																																														
Effets secondaires	cf la rubrique « Résultats inhérents au critère de jugement principal, 4. Evaluation de la sécurité »																																																																																																