



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

07 décembre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	VISMED MULTI , solution stérile de hyaluronate de sodium à 0,18% pour usage ophtalmique topique.
Modèles et références retenus :	Flacon multidoses de 10 mL.
Fabricant :	TRB CHEMEDICA AG (Allemagne)
Demandeur :	HORUS PHARMA (France)
Données disponibles :	VISMED MULTI et VISMED ont une composition chimique quantitative et qualitative strictement équivalente. Dans les études cliniques est employée la dénomination commerciale VISMED. Lors de la première demande d'inscription, une étude pilote et trois études cliniques comparant l'efficacité de VISMED par rapport à des substituts lacrymaux utilisés dans la prise en charge de l'œil sec étaient fournies. Les résultats de ces études rassemblant plus de 370 patients étaient concordants et en faveur de l'utilisation de VISMED. Sur la base de ces études, la Commission avait attribué un Service Attendu suffisant. Pour le renouvellement d'inscription, deux nouvelles études cliniques et une étude déjà présentée lors de la première demande d'inscription sont fournies. Elles ont pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de VISMED par rapport à des substituts lacrymaux utilisés dans la prise en charge de l'œil sec. Ces études rassemblent près de 900 patients ayant une sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite objectivée par des tests colorimétriques. Les résultats des études réalisées avec VISMED sont concordants et montrent une amélioration des symptômes et des critères cliniques objectifs d'évaluation de la sécheresse oculaire.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , compte tenu de : - l'intérêt thérapeutique (amélioration de la symptomatologie de l'œil sec) - l'intérêt de santé publique (compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire).
Indications :	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.

Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Après ouverture du flacon, VISMED MULTI peut être utilisé pendant 3 mois.
Amélioration du SR :	ASR de niveau V par rapport aux autres substituts lacrymaux.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
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

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement 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**

Flacon multidoses de 10 mL.

■ **Conditionnement**

Flacon en polyéthylène haute densité.

■ **Applications**

La demande d'inscription concerne le 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.

Historique du remboursement

Par son avis du 11 juillet 2007, la Commission avait attribué à VISMED MULTI un service attendu suffisant avec une absence d'amélioration du service attendu (V) par rapport à VISMED en conditionnement unidoses. VISMED MULTI est admis au remboursement depuis l'arrêté du 08 janvier 2008.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ **Marquage CE**

Dispositif médical de classe IIb, notification par TÜV SÜD PRODUCT SERVICE GmbH (n°123 - Allemagne).

■ **Description**

Solution stérile hypotonique (150 mOsmol/L) de hyaluronate de sodium à 0,18% sans conservateurs. La composition qualitative et quantitative de VISMED MULTI est la suivante :

Composants	Quantité par millilitre
Substance active	
Hyaluronate de sodium	1,80 mg
Excipients	
- chlorure de sodium	2,79 mg
- chlorure de potassium	1,03 mg
- chlorure de calcium, 2 H ₂ O	0,089 mg
- chlorure de magnésium, 6 H ₂ O	0,092 mg
- monohydrogénophosphate disodique, 12 H ₂ O	3,22 mg
- Citrate de sodium	0,26 mg
- acide hydrochlorique 10%	Qsp pH=7,2-7,4
- eau p.p.i	Qsp 1mL

L'acide hyaluronique, de poids moléculaire de l'ordre de 1,2 MDa, est obtenu par fermentation bactérienne. Le milieu de culture de ces bactéries est dénué de dérivés d'origine animale.

Le flacon multidoses est muni d'une valve doseuse équipée de filtres et d'une bille d'argent destinés à garantir la stérilité de la solution malgré l'absence de conservateur.

■ **Fonctions assurées**

Lubrifiant oculaire.

■ **Acte ou prestation associée**

Sans objet.

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Dans les études cliniques est employée la dénomination commerciale VISMED (VISMED MULTI et VISMED étant des solutions de composition chimique strictement identique).

Lors de la première demande d'inscription, une étude pilote et trois études cliniques comparant l'efficacité de VISMED par rapport à des substituts lacrymaux utilisés dans la prise en charge de l'œil sec étaient fournies. Les résultats de ces études rassemblant plus de 370 patients étaient concordants et en faveur de l'utilisation de VISMED. Sur la base de ces données, la Commission avait attribué à VISMED un Service Attendu (SA) suffisant, une amélioration du SA mineure (de niveau IV) par rapport aux autres substituts lacrymaux et avait assorti son avis d'une demande d'actualisation des données cliniques et de matériovigilance.

Dans sa demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR, le demandeur fournit trois études :

- l'étude de Baudoin SVS20-99-04 présentée lors de la première demande d'inscription ;
- l'étude de Vogel RP001 ;
- l'étude de Baudoin SVS20-EUR-06-01.

■ **Etude Baudoin SVS20-99-04**

L'étude SVS20-99-04 est une étude prospective, multicentrique (17 centres en France), comparative, randomisée et en double insu. Cette étude de phase III n'est pas publiée. L'objectif était de démontrer l'efficacité et la sécurité de VISMED par rapport à une solution de chlorure de sodium 0,9% chez 151 patients. Les critères de jugement principaux évaluaient l'évolution du score du test d'imprégnation de la fluorescéine et du score global relatif à l'intensité des symptômes ressentis entre l'état basal et 28 jours d'utilisation. Après 1 mois d'utilisation, les 2 traitements induisaient une amélioration de l'intensité des symptômes et du score d'imprégnation à la fluorescéine sans pour autant mettre en évidence une différence significative entre VISMED et la solution saline. En termes de complications, aucune différence entre les 2 produits testés n'a été mise en évidence.

▪ Etude de Vogel¹ RP001

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (15 centres aux Etats-Unis), comparative, randomisée et en double aveugle ayant fait l'objet d'une publication en 2010. L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité et la sécurité de VISMED par rapport à son véhicule (*ie* sans hyaluronate de sodium). Cette étude portait sur un total de 444 patients (221 dans le groupe VISMED, 223 dans le groupe véhicule) suivis jusqu'à 2 semaines. Les critères de jugement principaux évaluaient l'évolution du score du test au vert de Lissamine et du score global relatif à la fréquence des symptômes entre l'état basal et 7 jours d'utilisation. A J14, étaient évaluées les colorations au vert de Lissamine et à la fluorescéine ainsi que le test de Schirmer. Les résultats des différents critères de jugement étaient améliorées quel que soit le produit utilisé. A J7, les deux critères de jugement principaux ont atteint la significativité en faveur de VISMED. Toutefois, à J14 aucune différence n'a été notée entre VISMED et le véhicule en termes d'amélioration des symptômes. Les principaux effets secondaires notés dans les deux groupes étaient : une sensation de sécheresse oculaire, une sensation de corps étranger et des douleurs.

▪ Etude de Baudoin SVS20-EUR-06-01

Il s'agit d'une étude non publiée, prospective, multicentrique (45 centres), comparative, randomisée de phase III visant à démontrer la supériorité de VISMED sur une solution de chlorure de sodium 0,9% et sa non-infériorité par rapport à une solution de carbomère (LACRIVISC) sur un critère de jugement principal relatif à la fréquence de symptômes ressentis. Cette étude portait sur un total de 304 patients randomisés (106 dans le groupe VISMED, 101 dans le groupe solution de chlorure de sodium 0,9% et 97 dans le groupe LACRIVISC). Le double insu pouvait être respecté pour la solution de chlorure de sodium 0,9% et pour VISMED mais pas pour LACRIVISC compte tenu de sa viscosité. Le critère de jugement principal était évalué à 1 mois et le suivi des patients allait jusqu'à 3 mois. La supériorité de VISMED sur la solution de chlorure de sodium 0,9% sur le critère de jugement principal et sa non-infériorité par rapport à LACRIVISC étaient atteints après 1 mois de suivi. Cependant, à 3 mois aucune différence significative n'était retrouvée entre la solution saline et VISMED en termes de fréquence et d'intensité des symptômes ressentis, de coloration au vert de Lissamine et à la fluorescéine. La comparaison des résultats relatifs aux critères de jugement secondaires entre VISMED et LACRIVISC ne peut être réalisée. Aucune différence entre les produits n'a été mise en évidence concernant les effets indésirables rencontrés.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge du syndrome de l'œil sec 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, VISMED MULTI est proposé après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères).

Dans les cas sévères, à ces substituts lacrymaux peuvent être associés des inserts (LACRISERT) ou l'obstruction des points lacrymaux par des clous méatiques.

¹ Vogel R, Crockett RS, Order N *et al.* Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0,18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (Vismed, Rejena). Am J Ophthalmol 2010;149: 594-601.

VISMED MULTI est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

Au total, VISMED MULTI présente un intérêt thérapeutique 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.

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 oculaire².

Les symptômes de la sécheresse oculaire peuvent être une douleur, une démangeaison, une sensation de corps étranger, une brûlure, une photophobie et un inconfort général.

La sécheresse oculaire, quelle que soit son étiologie, peut être à l'origine d'une kératite et/ou d'une conjonctivite.

Le diagnostic repose sur un faisceau de présomptions englobant le test de Schirmer (quantification de la sécrétion lacrymale), le temps de rupture du film lacrymal (évaluant la stabilité du film lacrymal), l'imprégnation des structures oculaires par un colorant visant à évaluer les altérations de la surface oculaire (fluorescéine, rose Bengale ou vert de Lissamine).

La gravité de la sécheresse oculaire repose sur l'importance des lésions de kératoconjonctivite sèche objectivées par un test colorimétrique (l'ulcération cornéenne étant un facteur de gravité) et l'importance de la composante inflammatoire associée. Les symptômes oculaires constituent également un marqueur de la gravité de la maladie et ne sont pas systématiquement corrélés à la mesure objective de la kératoconjonctivite sèche.

Le syndrome de l'œil sec entraîne une altération de la qualité de vie.

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 ans³. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas⁴.

2.3 Impact

VISMED MULTI présente un intérêt en santé publique, compte tenu de la fréquence du syndrome de l'œil sec. VISMED MULTI élargit l'arsenal thérapeutique du traitement substitutif de la sécheresse oculaire dont les causes sont multiples (involution sénile de la glande lacrymale, déficit hormonal, traitement médicamenteux, maladies générales telles que le Gougerot-Sjögren...). Des facteurs environnementaux peuvent favoriser la sécheresse oculaire (climatisation, travail intensif sur écran, pollution atmosphérique, fumée, poussière). Dix pourcents des patients souffrant de sécheresse oculaire instilleraient des collyres substitutifs régulièrement^{5, 6}.

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

³ Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM *et al*. Prevalence of dry eye among the elderly Am J Ophthalmol 1997;124:723-728.

⁴ Mc Carty CA, Bensal AK, Livingston PM *et al*. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998;105:1114-1118.

⁵ Baudouin C, Pisella PJ, De Saint Jean M *et al*. Syndromes secs et surface oculaire. J Fr Ophtalmol 1999;22:893-902.

⁶ Roncin S. L'œil sec. Rev Prat 2001;51:140-147.

Le Service Rendu de VISMED MULTI 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 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.

Eléments conditionnant le Service Rendu

- **Spécifications techniques minimales**

Sans objet.

- **Modalités d'utilisation et de prescription**

Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente.

Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.

Après ouverture du flacon, VISMED MULTI peut être utilisé pendant 3 mois.

Amélioration du Service Rendu

Les éléments de preuve fournis par le demandeur montrent, quels que soient la solution ophtalmique utilisée, une amélioration des critères objectifs ainsi que de la fréquence et de l'intensité des symptômes.

Au vu des études fournies, il n'existe aucun argument permettant de confirmer le niveau d'Amélioration du Service Attendu initialement attribué.

La CNEDiMTS s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (niveau V) de VISMED MULTI par rapport aux autres substituts lacrymaux.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

- **Conditions de renouvellement**

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

- **Durée d'inscription proposée**

5 ans.

Population cible

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans³, 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 cas, soit 1 million de personnes susceptibles d'être traitées.

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

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude	Etude Baudoin (SVS-20-99-04, non publiée) Rapport d'étude fourni
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double insu.
Date et durée de l'étude	du 13 octobre 2000 au 24 avril 2002.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité de VISMED par rapport à une solution de chlorure de sodium 0,9% chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire bilatéral et modéré.
METHODE	
Critères d'inclusion et de non-inclusion	Critères d'inclusion - Patient âgé de plus de 18 ans ; - Patients ayant depuis au moins 3 mois des manifestations modérées du syndrome de l'œil sec objectivé par : - o Au moins 2 symptômes bilatéraux fréquents (démangeaison, brûlure, sensation de sécheresse ou de corps étranger) évalués à une valeur ≥ 40 mm sur une échelle visuelle analogique ; - o Au moins 3 des 4 critères objectifs suivants : ▪ Test de Schirmer ≤ 10 mm / 5 min pour chaque œil ; ▪ Temps de rupture du film lacrymal (Break Up Time, BUT) ≤ 10 s pour chaque œil ; ▪ Score de fluorescéine ≥ 3 pour chaque œil (échelle cotée de 0 à 12) ; ▪ Score au vert de Lissamine ≥ 3 pour chaque œil (échelle cotée de 0 à 12). Critère de non-inclusion - Syndrome sec sévère. - Antécédent de chirurgie oculaire. - Syndrome de sécheresse oculaire unilatérale. - Port de lentilles de contact. Avant le commencement de l'étude, les patients devaient respecter une période sans traitement.
Cadre et lieu de l'étude	17 centres en France.
Produits étudiés	VISMED vs solution de chlorure de sodium 0,9% sans conservateur. Posologie : 1 goutte dans chaque œil 3 fois par jour.
Critère de jugement principal	Deux critères de jugement principaux ont été choisis (voir infra § « Taille de l'échantillon ») Evolution : - du score total de l'intensité des symptômes entre J0 et J28. Les symptômes étudiés étaient la douleur, la sensation de corps étranger, la sécheresse, la brûlure et la démangeaison cotés individuellement sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 100 mm. Le score total était compris entre 0 et 500 ; - du score d'imprégnation de fluorescéine entre J0 et J28 (échelle de 0 à 12).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Fréquence de 5 symptômes (la douleur, la sensation de corps étranger, la sécheresse, la brûlure et la démangeaison) cotés individuellement sur une échelle de 0 à 3. Le score global était compris entre 0 et 15 ; - Score global sur la fréquence et l'intensité des symptômes (échelle graduée de 0 à 1500) ; - Retentissement sur les paramètres de confort suivants : travail sur écran, télévision, lecture, conduite automobile. Ces paramètres sont cotés individuellement sur une échelle de 0 à 3. Le score global était compris entre 0 et 12 ; - Confort après instillation (coté de 0 à 2) ; - Examen à la lampe à fente ; - Hauteur du ménisque lacrymal (entre 0,5 et 3 mm) ; - Test de Schirmer ; - Temps de rupture du film lacrymal (Break-Up Time, BUT) ; - Score d'imprégnation du vert de Lissamine (échelle de 0 à 12) ; - Sur 20 patients dans 3 centres → prélèvement de cellules pour passage en cytométrie en flux (marqueurs inflammatoires, marqueurs de protection) ; - Tolérance avec l'examen des annexes oculaires, de l'acuité visuelle corrigée, effets indésirables.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires déterminé à partir d'une étude de phase II avec VISMED dans une population similaire. Ce nombre a été établi à 120 pour déterminer la supériorité de VISMED par rapport à la solution saline avec une puissance d'au moins 98%. Ce nombre a été

	élevé à 136 patients par groupe pour tenir compte des écarts au protocole.																						
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 par bloc de 4.																						
Méthode d'analyse des résultats	Test unilatéral de Wilcoxon Mann Whitney avec un seuil de significativité fixé à alpha =0,025 sur la population en ITT et en PP.																						
RESULTATS																							
Nombre de sujets analysés	151 patients randomisés dont 74 dans le groupe VISMED et 77 dans le groupe chlorure de sodium 0,9%. Un patient du groupe VISMED a été exclu compte tenu de l'absence de documentation des symptômes à l'inclusion.																						
	3 patients dans chaque groupe ont arrêté prématurément l'essai (effets indésirables, inefficacité).																						
	2 populations considérées : en intention de traiter (ITT) et en per protocole (PP).																						
Durée du suivi	J0, J7 et J28																						
Caractéristiques des patients	<table><tr><td></td><td>VISMED (n=73)</td><td>Chlorure de sodium 0,9% (n=77)</td><td></td></tr><tr><td>Genre</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Masculin</td><td>13</td><td></td><td>12</td></tr><tr><td> Féminin</td><td>60</td><td></td><td>65</td></tr><tr><td>Age</td><td>61,4 ± 14 ans</td><td></td><td>61,7 ± 12,5 ans</td></tr></table>				VISMED (n=73)	Chlorure de sodium 0,9% (n=77)		Genre				Masculin	13		12	Féminin	60		65	Age	61,4 ± 14 ans		61,7 ± 12,5 ans
		VISMED (n=73)	Chlorure de sodium 0,9% (n=77)																				
	Genre																						
	Masculin	13		12																			
	Féminin	60		65																			
Age	61,4 ± 14 ans		61,7 ± 12,5 ans																				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Sur la population en ITT.																						
	Pourcentage de variation entre J0 et J28 :																						
		VISMED	Chlorure de sodium 0,9%	p																			
	Intensité des symptômes, (échelle visuelle)	-33,98 ± 32,0	-31,23 ± 32,68	NS																			
	Fluorescéine	-43,44 ± 47,21	-30,21 ± 44,75	NS																			

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Seuls les résultats à J28 sur la population en ITT sont rapportés dans ce tableau.		
	Pourcentage de variation entre J0 et J28 :		
		VISMED	Chlorure de sodium 0,9%
			p
	Fréquence des symptômes	-34,9 ± 26,4	-22,8 ± 34,7
	Score composite de la fréquence et de l'intensité des symptômes	-53,6 ± 30,9	-33,9 ± 57,3
	Répercussion sur les paramètres de confort	-33,1 ± 33,5	-17,5 ± 42,9
	Lampe à fente	-39,2 ± 43,8	-25,2 ± 57,4
	Hauteur du ménisque lacrymal	20,5 ± 63,4	22,7 ± 72,3
	Test de Schirmer	32,1 ± 104,3	14,3 ± 66,6
	Temps de rupture du film lacrymal	15,7 ± 38,4	16,7 ± 44,3
	Vert de Lissamine	-41,2 ± 31,2	-23,0 ± 39,6
	Confort après instillation à J 28 :		
		VISMED	Chlorure de sodium 0,9%
			p
	Bon	83,10%	70,27%
	Moyen	15,49%	13,51%
	Mauvais	1,41%	16,22%
Complications	Cytométrie en flux :		
	Mise en évidence d'une augmentation des marqueurs de protection (MUC5AC, CD44, CD63, UIC2) et d'une diminution concomitante des marqueurs de l'inflammation (HLA DR). Absence de différence signification entre les 2 groupes de traitement.		
Remarques	Aucune différence mise en évidence entre les 2 groupes.		
	Les effets secondaires probablement imputables à la solution utilisée sont les suivants : - 1 cas de brûlure oculaire dans le groupe VISMED ; - 1 kératite d'intensité modérée, 1 conjonctivite et 1 vertige dans le groupe chlorure de sodium 0,9%.		
	- Multiplicité des critères de jugement. - Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas explicite.		

Etude	R. Vogel, R. Stephens Crockett, N. Oden et al. Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophtalmic solution (Vismed, Rejena). Am J Ophthalmol 2010;149:594-601. Publication + rapport d'étude fournis
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double insu.
Date et durée de l'étude	Du 13 septembre 2006 au 22 mai 2008.
Objectif de l'étude	Démontrer l'efficacité et la sécurité d'une solution d'hyaluronate de sodium 0,18% (VISMED) par rapport à son véhicule dans l'amélioration des signes fonctionnels et des symptômes liés au syndrome de sécheresse oculaire.
METHODE	
Critères d'inclusion et de non-inclusion	Eligibilité des patients à la sélection et à l'inclusion : <u>Critères d'inclusion</u> - Patient âgé de plus de 18 ans ; - Syndrome de sécheresse oculaire bilatérale depuis au moins 3 mois (sécheresse simple, kératoconjonctivite sèche, syndrome de Sjögren) ; - A la visite de sélection et d'inclusion : - o Avoir au moins 2 symptômes de sécheresse oculaire (douleur, brûlure, démangeaison, sécheresse, sensation de corps étranger). Ces symptômes doivent être : ▪ ressentis souvent ; ▪ évalués à une longueur ≥ 50 mm sur une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100 mm. Cette échelle est le reflet de l'intensité des symptômes ; - o Avoir des scores d'imprégnation aux tests de la fluorescéine et du vert de Lissamine ≥ 3. <u>Critères de non-inclusion</u> - Chirurgie oculaire ou traumatisme oculaire dans les 4 mois qui ont précédé la visite de sélection ; - Inflammation oculaire sans lien avec une kératoconjonctivite sèche ; - Appareil lacrymal anormal. De la visite de sélection à la visite d'inclusion (J-7/5 à J0), les patients devaient arrêter l'utilisation de larmes artificielles. Les patients utilisant une solution ophtalmique à base de ciclosporine devaient arrêter le traitement 4 semaines avant la phase de sélection. Les patients devaient respecter une période sans traitement qui consistait en l'instillation d'une solution saline de substitution (1 à 2 gouttes dans chaque œil de 3 à 6 fois par jour).
Cadre et lieu de l'étude	15 centres aux Etats-Unis.
Produits étudiés	VISMED vs véhicule (solution d'excipients composant VISMED). Posologie : 1 à 2 gouttes dans chaque œil de 3 à 6 fois par jour.
Critère de jugement principal	Deux critères de jugement principaux ont été choisis (voir infra § « Taille de l'échantillon »). Evolution : - du score d'imprégnation de vert de Lissamine (échelle cotée de 0 à 12) entre J0 et J7 ; - du score liés à la fréquence des symptômes (échelle de 0 à 15) : chaque symptôme (douleur, brûlure, démangeaison, sécheresse, sensation de corps étranger) étant gradés de 0 à 3 en fonction de leur fréquence entre J0 et J7.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Evolution : - du score au test du vert de Lissamine (échelle cotée de 0 à 12) entre J0 et J14 ; - du score liés aux symptômes (échelle de 0 à 15) : chaque symptôme (douleur, brûlure, démangeaison, sécheresse, sensation de corps étranger) étant gradés de 0 à 3 en fonction de leur intensité entre J0 et J14 ; - de l'imprégnation cornéenne (échelle cotée de 0 à 12) entre J0, J7 et J14 ; - du test de Schirmer entre J0, J7 et J14 ; - de la qualité de vie (échelle graduée de 0 à 3) ; - de la tolérance (acuité visuelle, confort après instillation, examen à la lampe à fente, examen des annexes oculaire, pression intra-oculaire, fond d'œil, effets indésirables) Les effets indésirables étaient également évalués à J21 par entretien téléphonique.

	Calcul du nombre de sujets nécessaires réalisé à partir des hypothèses formulées sur l'étude de Baudoin (SVS-99-04) pour l'évolution des symptômes entre J0 et J7. La taille initiale de l'échantillon a été évaluée à 128 patients par groupe et a été augmenté à 150 patients par groupe (300 patients au total) pour tenir compte des éventuelles sorties d'étude.															
Taille de l'échantillon	Le calcul du nombre de sujets nécessaires a également été réalisé sur le second critère de jugement principal (test au vert de Lissamine). Ce calcul a mis en évidence un nombre de sujets moindre à inclure. Après avoir inclus 211 patients, une analyse intermédiaire prévue au protocole a permis de réévaluer la taille de l'échantillon à 440 patients (220 par groupe) pour cause d'une trop grande variabilité des résultats obtenus.															
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 par bloc de 4.															
Méthode d'analyse des résultats	Unité statistique : - Pour les critères objectifs (colorations) : œil ayant obtenu le plus bas score au test de Schirmer à l'état basal (si les deux yeux obtiennent un score équivalent, l'œil droit est choisi). - Pour les critères subjectifs (symptômes) : le patient Analyses statistiques : - Critères de jugement principaux (demande de la FDA) - o Population en intention de traiter (ITT) en LOCF et en per protocole (PP) - o Test des rangs de Wilcoxon - o Test t de Student - Critères de jugement secondaires : - o Test t de Student Seuil de significativité alpha = 0,05															
RESULTATS																
Nombre de sujets analysés	556 patients sélectionnés 444 patients randomisés : 221 dans le groupe VISMED et 223 dans le groupe véhicule. <table><tr><td></td><td>VISMED (n=221)</td><td>Véhicule (n=223)</td></tr><tr><td>Nombre de patients ayant arrêté l'étude précocement</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td>Absence de signature du consentement éclairé</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>Perdus de vue</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Effets secondaires</td><td>2</td><td>1</td></tr></table>		VISMED (n=221)	Véhicule (n=223)	Nombre de patients ayant arrêté l'étude précocement	4	4	Absence de signature du consentement éclairé	1	2	Perdus de vue	1	1	Effets secondaires	2	1
		VISMED (n=221)	Véhicule (n=223)													
Nombre de patients ayant arrêté l'étude précocement	4	4														
Absence de signature du consentement éclairé	1	2														
Perdus de vue	1	1														
Effets secondaires	2	1														
	4 populations considérées : - ITT → tous les patients randomisés ; - Tolérance → tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement ; - ITT modifiée (mITT) → tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement avec au moins une évaluation après l'inclusion - PP → patients de la population mITT sans déviation majeure au protocole.															
Durée du suivi	J0, J7 et J14 jusqu'à J21 pour la tolérance															
Caractéristiques des patients	<table><tr><td></td><td>VISMED (n=221)</td><td>Véhicule (n=223)</td></tr><tr><td>Genre</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Masculin</td><td>49</td><td>62</td></tr><tr><td>Féminin</td><td>172</td><td>161</td></tr><tr><td>Age</td><td>60,7 ± 12,6 ans</td><td>62,2 ± 14,8 ans</td></tr></table>		VISMED (n=221)	Véhicule (n=223)	Genre			Masculin	49	62	Féminin	172	161	Age	60,7 ± 12,6 ans	62,2 ± 14,8 ans
		VISMED (n=221)	Véhicule (n=223)													
Genre																
Masculin	49	62														
Féminin	172	161														
Age	60,7 ± 12,6 ans	62,2 ± 14,8 ans														

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Sur la population en ITT en LOCF		VISMED n=221	Véhicule n=223	p test t de Student	p test des rangs de Wilcoxon
	Vert de Lissamine	J0	5,71 ± 2,42	5,52 ± 2,36	NS	NS
		Variation entre J0 et J7	-1,1 ± 2,01	-0,7 ± 1,79	0,029	0,050
	Symptômes (fréquence, score de 0 à 15)	J0	8,33 ± 2,23	8,22 ± 2,47	NS	NS
		Variation entre J0 et J7	-1,7 ± 2,78	-1,1 ± 2,62	0,017	0,050
	Sur la population en PP		VISMED n=218	Véhicule n=219	p test t de Student	p test des rangs de Wilcoxon
	Vert de Lissamine	J0	5,72 ± 2,42	5,54 ± 2,37	NS	NS
		Variation entre J0 et J7	-1,1 ± 2,04	-0,7 ± 1,82	0,026	0,042
	Symptômes (fréquence, score de 0 à 15)	J0	8,33 ± 2,23	8,21 ± 2,47	NS	NS
		Variation entre J0 et J7	-1,8 ± 2,81	-1,2 ± 2,66	0,019	0,057
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Population en ITT en PP ?					
			VISMED	Véhicule	p test t de Student	
	Vert de Lissamine	Variation entre J0 et J14	-1,4 ± ?	-1,1 ± ?	0,024	
	Fluorescéine	Variation entre J0 et J7	NON RENSEIGNE		NS	
		Variation entre J0 et J14	NON RENSEIGNE		NS	
	Schirmer	Variation entre J0 et J7	NON RENSEIGNE		NS	
		Variation entre J0 et J14	NON RENSEIGNE		NS	
	Symptômes	Variation entre J0 et J14	NON RENSEIGNE		NS	
Complications	Aucune différence entre les 2 groupes. Les effets secondaires répertoriés concernaient des sensations de sécheresse, de douleur et de corps étranger.					

Remarques	- Multiplicité des critères de jugement. - Durée de suivi limitée. - A la demande de la FDA, le comparateur de l'étude est le véhicule de la solution VISMED et non pas une solution de chlorure de sodium. - La FDA a guidé le promoteur sur les plans d'analyses statistiques. - Absence de précision sur la population étudiée dans les critères de jugement secondaires. - Absence de résultats chiffrés pour les critères de jugement secondaires. - Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas explicite.
------------------	--

Etude	Etude Baudoin (SVS-EUR-06-01, non publiée) Rapport d'étude fourni.
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double insu.
Date et durée de l'étude	Du 17 décembre 2007 au 2 mars 2010.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité de VISMED par rapport à une solution saline (chlorure de sodium 0,9%, étude en supériorité) et un carbomère (LACRIVISC, étude en non-infériorité) chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire bilatérale d'intensité modérée.
METHODE	
Critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> - Patient âgé de plus de 18 ans ; - Syndrome de sécheresse oculaire bilatérale depuis au moins 3 mois (syndrome primaire ou syndrome de Sjögren) ; - Avoir au moins 2 symptômes de sécheresse oculaire (douleur, brûlure, démangeaison, sécheresse, sensation de corps étranger). Ces symptômes doivent être : - o Ressentis souvent ; - o Evalués à une longueur ≥ 30 mm sur une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100 mm. Cette échelle est le reflet de l'intensité des symptômes ; - Répondre à au moins 3 des 4 paramètres objectifs suivants pour chaque œil : - o Test de Schirmer I ≤ 10 mm / 5 min ; - o Temps de rupture du film lacrymal (BUT) ≤ 10 s ; - o Score total $\geq 3/7$ à la coloration à la fluorescéine ; - o Score total $\geq 3/12$ à la coloration au vert de Lissamine. <u>Critères de non-inclusion</u> - Patient ayant un syndrome d'œil sec d'intensité modérée unilatéral ; - Sécheresse oculaire sévère objectivée ; - Chirurgie réfractive pendant les 12 mois précédant la visite de sélection ; - Chirurgie oculaire ou trauma dans les 4 mois précédant la visite de sélection. Avant le commencement de l'étude, les patients devaient respecter une période sans traitement.
Cadre et lieu de l'étude	45 centres en France et au Royaume-Uni.
Produits étudiés	VISMED vs chlorure de sodium 0,9% vs LACRIVISC. Posologie : 1 goutte dans chaque de 2 à 4 fois par jour.
Critère de jugement principal	Evolution du score du score total de la fréquence des symptômes entre J0 et J28 (somme des scores pour la sécheresse oculaire, la brûlure, la sensation de corps étranger, douleur et démangeaison gradés de 1 à 3 pour un maximum de 15 points).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Evolution entre J56 et J84 du score de fréquence des symptômes ; - Variation du pourcentage entre J0 et J28, J56 et J84 pour le score de fréquence des symptômes ; - Evolution et variation du pourcentage entre J0 et J28, J56 et J84 pour : - o L'intensité des symptômes - o L'impact des symptômes sur les activités de la vie quotidienne ; - o Examen à la lampe à fente ; - o Coloration au vert de Lissamine ; - o Coloration cornéenne à la fluorescéine, - o Test de Schirmer I ; - o Temps de rupture du film lacrymal (BUT) ; - o Acuité visuelle ; - o Examen ophtalmique ; - A J28, J56 et J84, évaluation du nombre moyen d'instillations et de l'efficacité globale de la solution utilisée. - En termes de sécurité : évaluation du confort, des annexes oculaires et des effets secondaires.

Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires en prenant comme référence 2 études précédentes (la première : solution saline vs carbomère vs VISMED, la seconde : solution saline vs VISMED, Baudoin SVS20-99-04). Formulation des hypothèses : - L'amélioration cliniquement pertinente du score de la fréquence des symptômes entre J0 et J28 a été fixée à 2,9 dans le groupe VISMED, 1,8 dans le groupe chlorure de sodium 0,9% et 2,9 dans le groupe LACRIVISC. - Pour déterminer la supériorité de VISMED par rapport à la solution de chlorure de sodium 0,9% : - o $\alpha = 0,05$ (unilatéral) - o Puissance = 90% → 70 patients par groupe - Pour déterminer la non-infériorité de VISMED par rapport à LACRIVISC : - o $\alpha = 0,05$ (unilatéral) - o Puissance = 90% - o Borne de non-infériorité 0,8 - o Hypothèse pour la supériorité : borne de 0,2 → 84 patients par groupe Pour tenir compte des éventuelles sorties d'essai, le nombre de patients par groupe a été fixé à 100.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1:1 par bloc de 3.
Méthode d'analyse des résultats	Unité statistique pour le critère de jugement principal : le patient. Critère de jugement principal : - Pour la supériorité (VISMED vs chlorure de sodium 0,9%) : test de Wilcoxon - Pour la non-infériorité (VISMED vs LACRIVISC) : la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence [LACRIVISC : J0 – J28] – [VISMED : J0 – J28] devait être supérieure à -0,8. Critères de jugement secondaires : - Pour la supériorité (VISMED vs chlorure de sodium 0,9%) : test de Wilcoxon - Pour la non-infériorité sur la fréquence des symptômes (VISMED vs LACRIVISC) : la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence [LACRIVISC : J0 – J28] – [VISMED : J0 – J28] devait être supérieure à -0,8. Pour les autres critères de jugement secondaires visant à comparer VISMED à LACRIVISC, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% a été calculée sans conclusion possible.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	304 patients randomisés : - 106 dans le groupe VISMED ; - 101 dans le groupe chlorure de sodium 0,9% ; - 97 dans le groupe LACRIVISC. Trois populations sont considérées et ont été définies comme suit : <u>ITT (intention de traiter)</u> → patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement alloué, ayant été évalués à J0 : - 106 dans le groupe VISMED ; - 101 dans le groupe chlorure de sodium 0,9% ; - 96 dans le groupe LACRIVISC. <u>FAS (full analysis set)</u> → patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement alloué, ayant été évalués à J0 et au moins une fois après J0 pour le critère de jugement principal : - 100 dans le groupe VISMED ; - 96 dans le groupe chlorure de sodium 0,9% ; - 91 dans le groupe LACRIVISC. <u>PP (per protocole)</u> → population FAS sans les déviations majeures au protocole : - 96 dans le groupe VISMED ; - 95 dans le groupe chlorure de sodium 0,9% ; - 89 dans le groupe LACRIVISC.
Durée du suivi	Suivi à J0, J28, J56 et J84

Caractéristiques des patients	En FAS (voir § « nombre de sujets analysés »)	VISMED (n=100)	Chlorure de sodium 0,9% (n=96)	LACRIVISC (n=91)
	Genre			
	Masculin	13	18	11
	Féminin	87	78	80
	Age	57,7 ± 16,1 ans	60,2 ± 13,9 ans	60,0 ± 14,9 ans
Résultats inhérents au critère de jugement principal	DONNEES CONFIDENTIELLES A LA DEMANDE DE LA FIRME			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	DONNEES CONFIDENTIELLES A LA DEMANDE DE LA FIRME			
Complications	DONNEES CONFIDENTIELLES A LA DEMANDE DE LA FIRME			
Remarques	- L'aveugle n'était pas respecté avec le LACRIVISC compte tenu de sa viscosité (influence sur la caractérisation des symptômes par le patient). Toutefois l'investigateur ignorait le traitement pris par le patient. - Les critères de jugement sont multiples. - Les auteurs ont pris comme population de référence pour tous les résultats la population FAS et non la population en ITT comme il l'est présenté dans ce document. - Le risque statistique de conclure à tort est important (alpha = 0,05 en unilatéral pour démontrer la supériorité et la non-infériorité). - Population en ITT : les caractéristiques des patients pour cette population ne sont pas fournies. - 45 centres pour 304 patients randomisés. - Gestion des données manquantes non décrite.			