



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

03 mai 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	OPTIVE , solution stérile pour usage ophtalmique topique
Modèles et références retenus :	Flacon Multidoses de 10 mL
Fabricant :	ALLERGAN Pharmaceuticals Ireland
Demandeur :	ALLERGAN France SAS
Données disponibles :	Une étude ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité d'OPTIVE par rapport à VISMED Multi (solution d'acide hyaluronique inscrite sur le LPPR) est fournie. Cette étude porte sur 82 patients ayant une sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère avec kératite ou kératoconjonctivite objectivée par des tests colorimétriques. A 1 mois, les résultats montrent une amélioration des critères cliniques objectifs d'évaluation de la sécheresse oculaire et une non-infériorité d'OPTIVE par rapport à VISMED Multi.
Service Rendu (SA) :	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. La solution OPTIVE est contre-indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact.
Eléments conditionnant le SA :	
- 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.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport à la solution à base d'acide hyaluronique VISMED MULTI.
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 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**

Boîte d'un flacon.

- **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

Il s'agit d'une seconde demande d'inscription.

Ce dispositif a été évalué par la Commission une première fois en 2008. L'intérêt thérapeutique d'OPTIVE n'avait pu être établi compte tenu des limites méthodologiques des études présentées dans le dossier et de leurs résultats. Ainsi, OPTIVE avait obtenu un service attendu insuffisant.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

- **Marquage CE**

Dispositif médical de classe IIa, notification par le LNE/G-MED (n°0459 - France).

- **Description**

Solution visqueuse à base de carboxyméthylcellulose et de glycérine avec conservateur. La composition qualitative et quantitative d'OPTIVE est la suivante :

Composants	% p/v	Fonction
Carboxyméthylcellulose (7M8SFPH) USP/Ph Eur	0,325%	Agent de viscosité
Carboxyméthylcellulose (7H3SXF) USP/Ph Eur	0,175%	Agent de viscosité
Glycérine, USP/Ph Eur	0,9%	Agent de viscosité
Erythritol, Ph Eur	0,25%	Excipient
Levocarnitine, USP/Ph Eur	0,25%	Excipient
Boric Acid, NF/Ph Eur	0,7%	Tampon
Sodium Borate Decahydrate, NF/Ph Eur	0,02%	Tampon
Sodium Citrate Dihydrate, USP	0,1%	Tampon
Potassium Chloride, USP/Ph Eur	0,14%	Electrolyte
Calcium Chloride Dihydrate, USP/Ph Eur	0,006%	Electrolyte
Magnesium Chloride Hexahydrate, USP/Ph Eur	0,006%	Electrolyte
Purite®	0,01%	Conservateur
Eau purifiée, USP/Ph Eur	qsp 100%	Solvant
pH	7,3	-

■ Fonctions assurées

Les agents visqueux sont destinés à lubrifier et à hydrater la surface oculaire et les excipients sont destinés à rétablir l'osmolarité des larmes.

■ 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 est fondée sur les données déjà fournies en 2008 lors de la première demande d'inscription. Il s'agit de deux études comparatives visant à démontrer la supériorité d'OPTIVE par rapport à d'autres substituts lacrymaux. Compte tenu des nombreux biais méthodologiques de ces essais, la CNEDiMTS avait conclu à un service attendu insuffisant.

Pour cette seconde demande d'inscription sur la LPPR, la firme fournit une nouvelle étude (étude Baudoin MAF-AGN-OPH-DE-011). Cet essai, non publié, est prospectif, multicentrique (12 centres en France), comparatif, randomisé et en simple insu (investigateur en aveugle). Les objectifs étaient d'une part, de démontrer après 1 mois d'utilisation la non-infériorité d'OPTIVE par rapport à VISMED Multi (solution ophtalmique à base d'acide hyaluronique) en termes d'efficacité (diminution des lésions de kératite) chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère avec kératoconjonctivite sèche objectivée par des tests colorimétriques et d'autre part, d'évaluer la sécurité d'OPTIVE après 3 mois de traitement. Les patients porteurs de lentilles de contact n'ont pas été inclus dans l'étude.

Le nombre de patients à inclure a été calculé a priori. Au final, 41 patients par groupe ont été randomisés. Le critère de jugement principal évaluait l'évolution des lésions de kératite au travers du score d'Oxford (score composite incluant l'imprégnation de la fluorescéine de la cornée et l'imprégnation du vert de Lissamine de la conjonctive au niveau temporal et nasal). Après 35 jours d'utilisation, les 2 traitements induisaient une réduction du nombre de lésions de kératite. La non-infériorité d'OPTIVE (n=37) par rapport à VISMED Multi (n=29) a été démontrée sur la population en per protocole. Après 3 mois de traitement, les 2 solutions induisaient une amélioration de l'intensité des symptômes et du score d'imprégnation à la fluorescéine et au vert de Lissamine, sans pour autant mettre en évidence une différence significative entre OPTIVE et VISMED Multi.

Les satisfactions globales du patient et du clinicien étaient comparables pour les 2 produits à l'exception de la facilité d'utilisation qui a été mise en évidence pour OPTIVE. En termes de complications, aucune différence entre les 2 produits testés n'a été soulignée.

Pour le traitement de la sécheresse oculaire, afin de traiter équitablement les dispositifs médicaux par rapport aux médicaments, la CNEDiMTS a calqué son niveau d'exigence sur celui de l'AMM en termes de composition du produit et de données cliniques.

Ces exigences ont été définies dans la mesure où l'évaluation du syndrome de l'œil sec est difficile 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 nouvelle étude fournie permet de répondre aux critères d'exigence émis par la CNEDiMTS.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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

- la correction des facteurs favorisant 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, OPTIVE est proposé après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères), au même titre que VISMED, VISMED MULTI, HYLOVIS et HYLOVIS MULTI.

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

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

Au total, OPTIVE 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.

La solution OPTIVE est contre-indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact.

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, 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).

¹ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

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 ans². Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas³.

2.3 Impact

OPTIVE présente un intérêt en santé publique, compte tenu de la fréquence du syndrome de l'œil sec. OPTIVE 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^{4,5}.

Le Service Attendu d'OPTIVE 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 Attendu

■ 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.

Amélioration du Service Attendu

Les études réalisées rapportent une non-infériorité d'OPTIVE par rapport à VISMED Multi sur des critères cliniques objectivés par des tests colorimétriques.

La CNEDiMTS s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (niveau V) d'OPTIVE par rapport à la solution à base d'acide hyaluronique VISMED MULTI.

² Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly Am J Ophthalmol 1997;124:723-728.

³ Mc Carty CA, Bensal AK, Livingston PM *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998;105:1114-1118.

⁴ Baudouin C, Pisella PJ, De Saint Jean M *et al.* Syndromes secs et surface oculaire. J Fr Ophtalmol 1999;22:893-902.

⁵ Roncin S. L'œil sec. Rev Prat 2001;51:140-147.

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 ans², 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.

Aucune donnée épidémiologique ne permet d'évaluer la proportion de patients porteurs de lentilles de contact atteints du syndrome de l'œil sec dans ses formes modérées à sévères.

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

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude	Etude Baudoin (MAF-AGN-OPH-DE-011, non publiée) → Rapport d'étude fourni. Randomised, controlled, parallel-group, non-inferiority study to compare the safety and efficacy of OPTIVE multi-dose with VISMED Multi for 3 months in the management on dry eye.
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, comparative, de non-infériorité, randomisée, en simple insu (investigateur indépendant en insu).
Date et durée de l'étude	Du 08 décembre 2009 au 30 septembre 2010.
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité d'OPTIVE par rapport à VISMED Multi en termes d'efficacité (diminution des lésions de kératite) chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère avec kératoconjonctivite sèche (objectivé par des tests colorimétriques). Evaluer la sécurité d'OPTIVE après 3 mois d'utilisation.
METHODE	
Critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> - Patient âgé de plus de 18 ans ; - Utilisant des substituts lacrymaux depuis au moins trois mois - Utilisant des substituts lacrymaux sans conservateurs au moins 3 fois par jour en moyenne depuis au moins 2 semaines avant l'inclusion. - Ayant un score de qualité de vie selon l'échelle OSDI⁶ ≥ 18 témoignant de symptômes d'intensité modérée à sévère - Ayant au moins sur un œil les deux conditions suivantes : - o Score global de la coloration de la surface oculaire comprise entre ≥ 4 et ≤ 9 sur l'échelle d'Oxford en 15 points (incluant le diagnostic de la kératoconjonctivite sèche objectivée par des tests colorimétriques) et - o Au moins un des signes objectifs suivants : ▪ Volume lacrymal diminué : test de Schirmer sans anesthésie entre ≥ 3 mm et ≤ 9 mm / 5 min ou ▪ La somme de 3 mesures du temps de rupture du film lacrymal (TBUT) ≤ 30 secondes. <u>Critères de non-inclusion</u> - Meilleure acuité visuelle corrigée < 1/10 - Blépharite modérée ou sévère - Sécheresse oculaire sévère avec l'un des troubles suivants : - o Anomalies de la paupière - o Troubles cornéens - o Métaplasie au niveau de la surface oculaire - o Kératite filamenteuse - o Néovascularisation cornéenne - Antécédents de moins de 3 mois d'un traumatisme oculaire, d'une infection oculaire ou d'une inflammation oculaire - Antécédents de moins d'un an de pathologies allergiques oculaires ou d'herpès oculaire - Antécédents d'ulcère cornéen inflammatoire, d'érosion récurrente ou d'uvéite - Chirurgie de la cataracte, laser in situ keratomileusis, kératectomie photoréfractive et autres chirurgies du limbe ou incision de la cornée dans les 12 derniers mois - Utilisation au cours du mois précédent l'étude ou programmée entre le premier jour et le troisième mois de l'étude : d'isotretinoïde, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, pimecrolimus, bouchons lacrymaux ou cautérisation ou lentilles de contact - Utilisation de produits ophtalmiques au cours des 2 semaines précédentes exceptées les larmes artificielles. Avant le commencement de l'étude, les patients devaient respecter une période de wash-out.
Cadre et lieu de l'étude	12 centres en France : Hôpital des Quinze-Vingt, Hôpital Bichat Claude Bernard, Hôpital Tenon à Paris, Nouvel Hôpital Civil à Strasbourg, Hôpital Bretonneau à Tours, Kremlin Bicêtre, Hôpital Morvan à Brest, Hôpital Avicenne à Bobigny, Centre Saint Victor à Amiens, CHU Dijon, Hôpital Gabriel Montpied à Clermont-Ferrand et CHU Bordeaux.

⁶ L'auto-questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease Index) permet d'évaluer les symptômes d'irritation oculaire dus à un syndrome de sécheresse oculaire et leur impact sur la fonction visuelle. Le score maximum pouvant être obtenu est 100, score corrélé à l'augmentation de la gravité des symptômes et au handicap visuel.

Produits étudiés	OPTIVE vs VISMED Multi. Posologie : 1 goutte dans chaque œil de 3 à 6 fois par jour.
Critère de jugement principal	Comparaison entre OPTIVE et VISMED Multi à J35 des variations moyennes obtenues du score global de coloration de la surface oculaire (composée de la coloration de la cornée par la fluorescéine et des colorations de la conjonctive au niveau temporal et nasal par le vert de Lissamine) coté selon le score d'Oxford de 0 à 15 pour l'œil le plus atteint à J1.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Score global de la coloration de la surface oculaire sur l'échelle en 15 points d'Oxford à 3 mois de l'œil le plus atteint - Score de la coloration de la cornée sur l'échelle en 5 points d'Oxford à J35 et à 3 mois de l'œil le plus atteint - Score de la coloration de la conjonctive au niveau nasal et temporal, sur l'échelle en 5 points d'Oxford à J35 et à 3 mois de l'œil le plus atteint - Evaluation des symptômes liés à la sécheresse oculaire : - o Evaluation de l'OSDI - o Questionnaire d'évaluation sur les symptômes habituels : picotement, brûlure, démangeaisons, sensation de corps étranger, vision trouble, impression de sécheresse, photosensibilité, douleur - o Evaluation de l'efficacité par le patient (en 5 points) - o Evaluation de l'efficacité par l'investigateur (en 5 points) - Test de Schirmer sans anesthésie (à J35) - TBUT (à J35) - Hyperhémie conjonctivale
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires et formulation des hypothèses pour déterminer la non-infériorité d'OPTIVE par rapport à VISMED Multi : - Puissance ($1 - \beta$) = 90% - Risque de première espèce en unilatéral (α) = 0,025% - Borne de non-infériorité : 2 points sur l'échelle d'Oxford de 15 points (avis d'un expert prenant comme référence l'article de Foulks publié dans <i>the Ocular Surface</i> en 2003⁷) - Déviation standard (SD) : 2,5 points sur l'échelle d'Oxford de 15 points (SD documentée à l'aide de précédentes études) Pour tenir compte des éventuelles sorties d'essai (15%), le nombre de patients a été estimé à 80.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 sans précision de la méthode de randomisation.
Méthode d'analyse des résultats	Unité statistique pour le critère de jugement principal : l'œil le plus gravement atteint à l'inclusion. Critère de jugement principal : - Pour la non-infériorité (OPTIVE vs VISMED Multi) : la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence [OPTIVE : J35 – J1] – [VISMED Multi : J35 – J1] devait être inférieure à 2. Critères de jugement secondaires → test t avec un seuil de significativité $\alpha = 0,05$

⁷ Foulks GN, Challenges and Pitfalls in Clinical Trials of Treatments for dry eye. *The Ocular Surface*, 2003-1(1):20-30.

RESULTATS																																																								
Nombre de sujets analysés	82 patients randomisés : - 41 dans le groupe OPTIVE ; - 41 dans le groupe VISMED MULTI Trois populations sont considérées et ont été définies comme suit : ITT (intention de traiter) modifiée → patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, ayant été évalués à J1 et au moins une fois après J1 pour le critère de jugement principal : - 40 dans le groupe OPTIVE ; - 37 dans le groupe VISMED MULTI. PP (per protocole) : - 37 dans le groupe OPTIVE ; - 29 dans le groupe VISMED MULTI.																																																							
Durée du suivi	Durée de suivi de 3 mois avec : - J1 → inclusion (visite) - J8 → données de tolérance (appel téléphonique) - J35 ± 7 jours → mesure du critère de jugement principal (visite) - 3 mois ± 7 jours → visite finale																																																							
Caractéristiques des patients	<table><tr><th>En ITT modifiée</th><th>OPTIVE (n=40)</th><th>VISMED Multi (n=37)</th></tr><tr><td>Genre</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Masculin</td><td>5 (12,5%)</td><td>3 (8,1%)</td></tr><tr><td>Féminin</td><td>35 (87,5%)</td><td>34 (91,9%)</td></tr><tr><td>Age</td><td>58,1 ± 14,1 ans</td><td>55,4,2 ± 13,3 ans</td></tr><tr><td>< 65 ans</td><td>22 (55%)</td><td>27 (73%)</td></tr><tr><td>≥ 65 ans</td><td>18 (45%)</td><td>10 (27%)</td></tr><tr><td>Sjögren associé</td><td>13 (32,5%)</td><td>13 (35,1%)</td></tr><tr><td>Score global de coloration de la surface oculaire (échelle d'Oxford)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>4 ≤ score d'Oxford ≤6 objectivant une kératoconjonctivite sèche d'intensité modérée</td><td>28 (70%)</td><td>26 (70,3%)</td></tr><tr><td>score d'Oxford > 6 objectivant une kératoconjonctivite sèche d'intensité sévère</td><td>12 (30%)</td><td>11 (29,7%)</td></tr><tr><td>Test de Schirmer sans anesthésie</td><td></td><td></td></tr><tr><td>≤ 5 mm/ 5 min</td><td>25 (62,5%)</td><td>23 (62,2%)</td></tr><tr><td>> 5 mm/ 5 min</td><td>15 (37,5%)</td><td>14 (37,8%)</td></tr></table>						En ITT modifiée	OPTIVE (n=40)	VISMED Multi (n=37)	Genre			Masculin	5 (12,5%)	3 (8,1%)	Féminin	35 (87,5%)	34 (91,9%)	Age	58,1 ± 14,1 ans	55,4,2 ± 13,3 ans	< 65 ans	22 (55%)	27 (73%)	≥ 65 ans	18 (45%)	10 (27%)	Sjögren associé	13 (32,5%)	13 (35,1%)	Score global de coloration de la surface oculaire (échelle d'Oxford)			4 ≤ score d'Oxford ≤6 objectivant une kératoconjonctivite sèche d'intensité modérée	28 (70%)	26 (70,3%)	score d'Oxford > 6 objectivant une kératoconjonctivite sèche d'intensité sévère	12 (30%)	11 (29,7%)	Test de Schirmer sans anesthésie			≤ 5 mm/ 5 min	25 (62,5%)	23 (62,2%)	> 5 mm/ 5 min	15 (37,5%)	14 (37,8%)								
En ITT modifiée	OPTIVE (n=40)	VISMED Multi (n=37)																																																						
Genre																																																								
Masculin	5 (12,5%)	3 (8,1%)																																																						
Féminin	35 (87,5%)	34 (91,9%)																																																						
Age	58,1 ± 14,1 ans	55,4,2 ± 13,3 ans																																																						
< 65 ans	22 (55%)	27 (73%)																																																						
≥ 65 ans	18 (45%)	10 (27%)																																																						
Sjögren associé	13 (32,5%)	13 (35,1%)																																																						
Score global de coloration de la surface oculaire (échelle d'Oxford)																																																								
4 ≤ score d'Oxford ≤6 objectivant une kératoconjonctivite sèche d'intensité modérée	28 (70%)	26 (70,3%)																																																						
score d'Oxford > 6 objectivant une kératoconjonctivite sèche d'intensité sévère	12 (30%)	11 (29,7%)																																																						
Test de Schirmer sans anesthésie																																																								
≤ 5 mm/ 5 min	25 (62,5%)	23 (62,2%)																																																						
> 5 mm/ 5 min	15 (37,5%)	14 (37,8%)																																																						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Variations moyennes obtenues du score global de coloration de la surface oculaire coté selon le score d'Oxford de 0 à 15 (résultats pour l'œil le plus atteint à J1) <table><tr><th>En PP</th><th>OPTIVE n=37</th><th>VISMED Multi n=29</th><th>Différence [OPTIVE – VISMED Multi]</th><th>IC_{95%}</th><th>p non-infériorité</th><th>p supériorité</th></tr><tr><td>J1</td><td>5,4 ± 1,59</td><td>5,9 ± 1,47</td><td colspan="4" rowspan="2"></td></tr><tr><td>J35</td><td>3,6 ± 1,98</td><td>4,1 ± 2,56</td></tr><tr><td>J35 – J1 moy ajustée</td><td>-2,0</td><td>-1,7</td><td>-0,3</td><td>[-1,1 – 0,6]</td><td><0,001</td><td>NS</td></tr><tr><td>En ITT modifiée</td><td>OPTIVE</td><td>VISMED Multi</td><td colspan="4" rowspan="5"></td></tr><tr><td>J1</td><td>n=40</td><td>n=37</td></tr><tr><td></td><td>5,6 ± 1,69</td><td>5,8 ± 1,52</td></tr><tr><td>J35</td><td>n=39</td><td>n=36</td></tr><tr><td></td><td>3,8 ± 2,46</td><td>4,3 ± 2,53</td></tr><tr><td>J35 – J1 moy ajustée</td><td>n=39</td><td>n=36</td><td>0</td><td>[-0,8 – 0,7]</td><td><0,001</td><td>NS</td></tr></table>						En PP	OPTIVE n=37	VISMED Multi n=29	Différence [OPTIVE – VISMED Multi]	IC _{95%}	p non-infériorité	p supériorité	J1	5,4 ± 1,59	5,9 ± 1,47					J35	3,6 ± 1,98	4,1 ± 2,56	J35 – J1 moy ajustée	-2,0	-1,7	-0,3	[-1,1 – 0,6]	<0,001	NS	En ITT modifiée	OPTIVE	VISMED Multi					J1	n=40	n=37		5,6 ± 1,69	5,8 ± 1,52	J35	n=39	n=36		3,8 ± 2,46	4,3 ± 2,53	J35 – J1 moy ajustée	n=39	n=36	0	[-0,8 – 0,7]	<0,001	NS
En PP	OPTIVE n=37	VISMED Multi n=29	Différence [OPTIVE – VISMED Multi]	IC _{95%}	p non-infériorité	p supériorité																																																		
J1	5,4 ± 1,59	5,9 ± 1,47																																																						
J35	3,6 ± 1,98	4,1 ± 2,56																																																						
J35 – J1 moy ajustée	-2,0	-1,7	-0,3	[-1,1 – 0,6]	<0,001	NS																																																		
En ITT modifiée	OPTIVE	VISMED Multi																																																						
J1	n=40	n=37																																																						
	5,6 ± 1,69	5,8 ± 1,52																																																						
J35	n=39	n=36																																																						
	3,8 ± 2,46	4,3 ± 2,53																																																						
J35 – J1 moy ajustée	n=39	n=36	0	[-0,8 – 0,7]	<0,001	NS																																																		

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Variations moyennes obtenues du score global de coloration de la surface oculaire coté selon le score d'Oxford de 0 à 15 (résultats pour l'œil le plus atteint à J1)					
	En PP	OPTIVE	VISMED Multi	Différence [OPTIVE – VISMED Multi]	IC_{95%}	p supériorité
	3 mois – J1	n=34	n=28			
	moy ajustée	-2,2	-2,5	-0,3	[-0,8 – 1,4]	NS
	En ITT modifiée	OPTIVE	VISMED Multi	Différence [OPTIVE – VISMED Multi]	IC_{95%}	p supériorité
	3 mois – J1	n=40	n=37			
	moy ajustée	-2,1	-2,0	-0,0	[-1,1 – 1,1]	NS
	Variations moyennes obtenues du score OSDI :					
	En ITT modifiée	OPTIVE	VISMED Multi	Différence [OPTIVE – VISMED Multi]	IC_{95%}	p supériorité
	J1	n=40	n=36			
Complications		49,02 ± 17,05	51,77 ± 19,58			
	3 mois	n=35	n=33			
		31,43 ± 13,62	39,80 ± 20,86			
	3 mois – J1	n=35	n=32			
	moy ajustée	-18,15	-11,99	-6,16	[-13,04 – 0,72]	NS
Autres critères de jugement secondaires :						
Pour OPTIVE et VISMED Multi → amélioration des critères de jugement secondaires à J35 et 3 mois.						
Absence de différence significative entre OPTIVE et VISMED Multi :						
- Sur la variation après 35 jours de traitement : - o du test de Schirmer sans anesthésie - o du temps de rupture du film lacrymal (TBUT) - Après 3 mois de traitement sur : - o le score de la coloration de la cornée de l'œil le plus atteint - o le score de la coloration de la conjonctive au niveau nasal et au niveau temporal de l'œil le plus atteint - o l'évaluation des symptômes habituels (picotement, brûlure, démangeaisons, sensation de corps étranger, vision trouble, impression de sécheresse, photosensibilité, douleur) - o l'évaluation de l'efficacité par le patient - o l'évaluation de l'efficacité par l'investigateur - o l'hyperhémie conjonctivale						
La seule différence mise en évidence entre les deux produits concerne la facilité d'utilisation d'OPTIVE (instillation directe) par rapport à VISMED Multi (système de pompe pour instiller).						
Effets indésirables imputables aux traitements :						
- Groupe OPTIVE → un cas de kératite filamenteuse liée à l'aggravation de la sécheresse oculaire (insuffisance de l'efficacité du traitement) - Groupe VISMED Multi → un cas de douleur à l'instillation du produit						
Ces deux complications ont mené à la sortie d'étude des patients.						

Remarques	- Le double aveugle n'est pas respecté (compte-tenu du mode d'administration). Toutefois l'investigateur ignorait le traitement pris par le patient. - Le protocole de coloration cornéenne et conjonctivale est insuffisamment décrit (variabilité des mesures entre les centres possible). - La méthode de randomisation n'est pas décrite. - Les auteurs ont pris comme population de référence une population ITT modifiée et non la population en ITT. - Les populations étudiées ne sont pas systématiquement superposables aux populations définies a priori ; toutes les données manquantes ne sont pas gérées. - Borne de non-infériorité : absence de borne de non-infériorité validée pour l'échelle d'Oxford dans la littérature. Détermination de la borne de non-infériorité à partir de l'avis d'un expert argumentée à l'aide d'une publication sur la réalisation des essais cliniques dans la sécheresse oculaire. - De nombreux patients sont exclus de l'analyse per protocole (10% dans le groupe OPTIVE, 29% dans le groupe VISMED Multi). - Les patients porteurs de lentilles sont exclus de l'étude - 12 centres pour 82 patients randomisés.
------------------	--