AVIS SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX

NEREYA

Solution stérile pour usage ophtalmique

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 24 janvier 2023

Faisant suite à l'examen du 24 janvier 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 24 janvier 2023.

Demandeur : Laboratoire CHAUVIN (France)

Fabricant : Dr Gerhard Mann chem – pharm Fabrik GmbH (Allemagne)

Boîte de 30 et 60 unidoses **sans** conservateur, code ACL 3614790001115 et 3614790001061

L'essentiel

Indications retenues	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères). L'utilisation de NEREYA n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.
Service attendu (SA)	**Suffisant**
Comparateurs retenus	Les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.
Amélioration du Service attendu (ASA)	**ASA de niveau V**
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	**Données spécifiques :** Une étude spécifique a été fournie. L'étude **CBL-2017-01** (protocole et rapport d'étude clinique détaillés fournis) est une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (évaluateur indépendant) visant à démontrer la non-infériorité de la solution NEREYA par rapport à la solution VISMED MULTI sur un critère objectif de quantification des lésions de kératite à 1 mois de suivi. Quatre-vingt-sept patients ont été randomisés et la durée totale de suivi était de 3 mois.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – **Spécifications techniques**	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– **Modalités de prescription et d'utilisation**	Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type : – prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. – prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. A l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. Par ailleurs, après ouverture d'une unidose, NEREYA doit être jeté (utilisation unique).
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à une fourchette comprise entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France. En effet, cette estimation ne concerne que les patients de plus de 75 ans alors que l'indication retenue s'adresse également à des patients plus jeunes.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande 4
1.1 Qualification de la demande 4
1.2 Modèles et références 4
1.3 Conditionnement 4
1.4 Revendications du demandeur 4

2. Historique du remboursement 4

3. Caractéristiques du produit 4
3.1 Marquage CE 4
3.2 Description 5
3.3 Fonctions assurées 5
3.4 Acte et prestation associé 5

4. Service attendu (SA) 5
4.1 Intérêt du produit 5
4.2 Intérêt de santé publique 7
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA) 9

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA) 9
5.1 Spécifications techniques minimales 9
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation 9

6. Amélioration du Service attendu (ASA) 10
6.1 Comparateurs retenus 10
6.2 Niveau d'ASA 10

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription 10

8. Durée d'inscription proposée 10

9. Population cible 11

Annexes 12

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – janvier 2023

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Boîte de 30 unidoses sans conservateur, code ACL 3614790001115

Boîte de 60 unidoses sans conservateur, code ACL 3614790001061

1.3 Conditionnement

Unitaire.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« *Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kérato-conjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels type carbomères*. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont : « *les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans la même indication.* »

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué une « *absence d'amélioration du service attendu (ASA V)* ».

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de NEREYA (unidose).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIa, notification par MDC Medical Device Certification GmbH (n°0483), Allemagne.

3.2 Description

NEREYA est une solution stérile présentée en unidoses sans conservateur. Sa composition qualitative et quantitative est reprise dans le tableau suivant :

Composant	Concentration (mg/g)
Hyaluronate de sodium	2,400
Carbomère 980	[redacted]
Triglycérides	[redacted]
Hydroxyde sodium	[redacted]
Glycérol	[redacted]
Eau PPI	[redacted]

3.3 Fonctions assurées

Hydratation et lubrification de la surface oculaire.

3.4 Acte et prestation associé

Sans objet.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

Sans objet.

4.1.1.2 Données spécifiques

Etude non publiée CBL-2017-01 (protocole et rapport clinique fournis)

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

L'étude CBL-2017-01 non publiée est une étude prospective, multicentrique (16 centres en France), contrôlée, randomisée (1:1), en simple insu (évaluateur indépendant), en groupes parallèles conduite de 2017 à 2020.

Son objectif était de démontrer la non-infériorité de NEREYA par rapport à VISMED MULTI[1] sur la base du changement du score de coloration cornéenne et conjonctivale entre l'état basal et 28 jours

[1] Solution sans conservateur à base d'acide hyaluronique à 0,18% indiquée 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.

de suivi, chez des patients adultes avec kératoconjonctivite sèche modérée à sévère, objectivée notamment par des tests colorimétriques (coloration à la fluorescéine de la surface oculaire, sur une échelle de 0 à 15 selon l'échelle d'Oxford). L'étude a également évalué la tolérance de NEREYA après 3 mois de traitement.

L'étude avait pour objectif d'inclure au moins 84 patients en prenant en compte une perte d'efficacité consentie de 2 points sur l'échelle d'Oxford. Après 28 jours de suivi, les deux traitements ont réduit le score moyen de coloration de la surface oculaire de façon similaire, vérifiant l'hypothèse de non-infériorité de NEREYA par rapport à VISMED MULTI.

Les résultats liés aux critères de jugement secondaires mettent en évidence notamment dans les deux groupes de traitement à 3 mois de suivi une amélioration de la symptomatologie, du TFBUT[2] et du score d'Oxford. Les comparaisons intergroupes sur les critères de jugement secondaires sont intéressantes à titre exploratoire mais ne permettent pas de conclure.

Au regard des indications revendiquées, le critère de jugement principal est cliniquement pertinent et la perte d'efficacité consentie est argumentée.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques - Etude CBL-2017-01

Il y a eu un évènement indésirable grave non imputé aux produits étudiés.

Les événements oculaires recensés au cours de l'étude sont repris en suivant :

	NEREYA (n=47)		VISMED MULTI (n=39)	
	n (évènement)	%	n (évènement)	%
Irritation oculaire	1	2.1	1	2.6
Hémorragie conjonctivale	1	2.1		
Hyperémie conjonctivale	1	2.1		
Sècheresse oculaire	1	2.1		
Prurit de l'œil	1	2.1		
Œdème palpébral	1	2.1		
Orgelet	1	2.1		
Vision trouble	1	2.1		
Sécrétions oculaires anormales			2	5.1
Douleur oculaire			2	
Allergie oculaire			1	
Augmentation de la sécrétion lacrymale			1	
TOTAL (patients)	***6***	***12.8***	***6***	***15.4***

Matériovigilance

Les données de matériovigilance rapportées pour NEREYA concernent la période s'étalant du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2021. Il n'y a pas eu de ventes en France.

[2] Le Tear Film Break-Up Time (TFBUT) est le temps nécessaire pour que la première tâche sèche apparaisse sur la cornée après un clignement complet. La mesure TFBUT est une méthode rapide utilisée pour évaluer la stabilité du film lacrymal. Il s'agit d'une procédure de diagnostic standard dans les cliniques de sécheresse oculaire

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Au niveau mondial, un taux d'incidence de 0.008% a été rapporté pour le dispositif unidose avec 6 évènements graves rapportés pour 3 cas : 1 douleur de la paupière, 1 ptosis, 1 accident, 1 perte de l'indépendance dans les activités quotidiennes, 1 hypertension, 1 atteinte rachidienne.

4.1.1.4 Bilan des données

L'étude CBL-2017-01 démontre la non-infériorité de NEREYA par rapport à VISMED MULTI sur la base du changement du score d'imprégnation oculaire entre l'état basal et 28 jours chez des patients adultes avec kératoconjonctivite sèche modérée à sévère, objectivée notamment par des tests colorimétriques.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

De façon générale, la prise en charge de la sécheresse oculaire repose sur :

- la correction des facteurs favorisants autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;
- un traitement substitutif par larmes artificielles (chlorure de sodium), collyres ou gels ophtalmiques (carbomères, carmellose, hypromellose, povidone, chondroïtine sulfate).

Compte tenu de ses caractéristiques physico-chimiques, NEREYA est proposé en cas de sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères), au même titre que les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

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

NEREYA est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères).

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles montrent l'intérêt du dispositif NEREYA 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 (type carbomères).

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 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 oculaire[3].

La sécheresse oculaire a été redéfinie en 2017 par le Dry Eye WorkShop II, un groupe d'experts internationaux, comme « une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de

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

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire ainsi que des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques. »[4]

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 du stade de la sécheresse oculaire 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, quel que soit son stade, entraîne une altération de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée :

- entre 3,9 et 93% selon les études retenues dans le rapport de la société française d'ophtalmologie de 2015[5]
- entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017[6].

Ces fortes disparités dépendent des populations étudiées (données épidémiologiques variant selon l'origine ethnique des patients, prévalence plus élevée chez la femme…), de leur âge (augmentation de la prévalence avec l'âge) et principalement des critères qui ont été retenus pour définir la sécheresse oculaire et les examens diagnostics qui ont été utilisés pour la caractériser.

Deux études épidémiologiques françaises ont été réalisées et permettent d'évaluer la prévalence de la sécheresse oculaire de grade modéré à sévère chez des patients âgés :

- l'étude ALIENOR mettant en évidence chez des patients de plus de 73 ans une prévalence de l'œil sec objectivée par un temps de rupture du film lacrymal < 5 secondes de 44,9%[7];
- l'étude MONTRACHET mettant en évidence chez des patients d'âge moyen de 82 ans une prévalence de sécheresse oculaire objectivée par la présence d'au moins 2 signes cliniques de 34,5%. Parmi ces patients, 33,3% présentaient une sécheresse de grade modéré et 1,2% une sécheresse de grade sévère[8].

[4] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. Ocul Surf. 2017;15(3):276-283.

[5] Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

[6] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Na KS et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017;15(3) :334-365.

[7] Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor study. Acta Ophthalmol. 2014;82(6):e429-36.

[8] Ferrero A, Alassane S, Binguet C, Bretillon L, Acar N, Arnould L, et al. Dry eye disease in the elderly in a French populationbased study (the Montrachet study: Maculopathy, Optic Nerve, nutrition, neurovascular and HEarT diseases): prevalence and associated factors. Ocul Surf;2018;16(1);112-119.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

4.2.3 Impact

Le traitement de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence. NEREYA 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…).

La solution à usage ophtalmique NEREYA répond à un besoin déjà couvert par les autres substituts lacrymaux déjà inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Du fait de leur mode d'action, les substituts lacrymaux, dont NEREYA fait partie, ont un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire et du caractère de gravité des lésions de kératite ou de kératoconjonctivite sèche.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de NEREYA sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères). L'utilisation de NEREYA n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type :

- prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente ;
- prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription.

Il est en effet noté que des médecins de spécialité autre que l'ophtalmologie sont prescripteurs (analyse des données du système national des données de santé (SNDS) :

Année	Ophtalmologie	Médecine générale	Spécialité non codée	Autres spécialités

2017	63%	14%	19%	4%
2018	62%	15%	19%	4%
2019	61%	15%	21%	3%
2020	68%	26%	0,5%	5,5%
2021	69%	25%	1%	6%

Dans le cadre d'un renouvellement de prescription, cela peut s'expliquer par la difficulté d'accès à un ophtalmologiste ainsi que des situations cliniques particulières pouvant induire une sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche.

Par ailleurs, après ouverture d'une unidose, NEREYA doit être jeté (utilisation unique).

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus sont les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

6.2 Niveau d'ASA

Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un substitut lacrymal par rapport à un autre.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de NEREYA par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

Les données épidémiologiques relatives à la prévalence de l'œil sec sont disparates.

Aucune étude épidémiologique n'a été retrouvée sur la population générale française. En ce qui concerne la prévalence du syndrome de l'œil sec d'intensité modérée à sévère, les études MONTRACHET et ALIENOR l'estiment entre 34,57 et 44,9%[7] de la population âgée de plus de 75 ans en France. Cette tranche de population représente entre 2,1 et 2,7 millions de personnes. Cette estimation est une estimation basse car elle ne concerne que les patients âgés de plus de 75 ans.

Par ailleurs, une estimation de la population rejointe a été réalisée après analyse des données du SNDS concernant la prescription des codes[9] relatifs aux substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR. Au total, le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement (au moins une ordonnance) pour un substitut lacrymal inscrit sur la LPPR dans les indications admises ou non remboursement s'élève à :

- 2 101 461 pour l'année 2017 ;
- 2 335 985 pour l'année 2018 ;
- 2 650 499 pour l'année 2019 ;
- 2 840 603 pour l'année 2020 ;
- 3 248 549 pour l'année 2021.

Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à une fourchette comprise entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France. En effet, cette estimation ne concerne que les patients de plus de 75 ans alors que l'indication retenue s'adresse également à des patients plus jeunes.

[9] Codes LPPR concernés : 1100028, 1100650, 1109259, 1113976, 1115171, 1119750, 1128239, 1129003, 1130124, 1130160, 1132471, 1135498, 1136925, 1144617, 1146190, 1159257, 1163922, 1164956, 1165507, 1165660, 1167400, 1168581, 1180263, 1192020.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	**Étude CNL-2017-01** Protocole et rapport d'étude (version 1.0 du 20 octobre 2022) fournis
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (investigateur en insu) de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Premier patient inclus le 9 novembre 2017, dernière visite du dernier patient inclus le 2 juin 2020.
Objectif de l'étude	Montrer que les performances de NEREYA sont non-inférieures à celles de VISMED MULTI chez des patients avec une kératoconjonctivite sèche modérée à sévère après 28 jours de suivi et évaluer la tolérance de NEREYA après 90 jours de traitement.
Méthode	
Critères de sélection	***Principaux critères d'inclusion :*** – patient âgé d'au moins 18 an ; – utilisation de substituts lacrymaux pendant une durée d'au moins 2,5 mois avant l'inclusion et acceptation d'utiliser de l'AQUALARM (sans conservateur) avant la randomisation et ce jusqu'à 6 fois par jour ; – Score ≥ 1 pour au moins 2 des 7 symptômes suivants : sensation de sécheresse, corps étranger, brûlure, vision floue, sensibilité à la lumière, démangeaison, picotement (chaque symptôme gradé de 0 à 4) ; – au moins 1 œil ayant une kératoconjonctivite sèche objectivée par : • temps de rupture du film lacrymal (TBUT) < 10 s (moyenne de 3 mesures) à la visite de screening et à la visite d'inclusion ; • score d'Oxford ≥ 4 et ≤ 9 à la visite de screening et à la visite d'inclusion – acuité visuelle corrigée (décimale) ≥ 0,1 pour les 2 yeux (échelle de Monoyer) ; – pas de traitement systémique ou traitement systémique stable (non modifié pendant 1 mois ou plus) ; – non susceptible de procréer ou test de grossesse (urine) négatif à la visite de présélection. ***Principaux critères d'exclusion :*** – blépharite sévère ; – sécheresse oculaire sévère accompagnée d'un des troubles suivants : anomalie des paupières, maladie de la cornée, métaplasie de la surface oculaire, kératite filamenteuse, néovascularisation cornéenne ; – port de lentilles de contact ; – intervention chirurgicale oculaire, traumatisme oculaire, inflammation oculaire, infection oculaire, maladie allergique oculaire, herpès oculaire récents ; – antécédents de kératite ulcérative inflammatoire, d'érosion cornéenne récidivante ou d'uvéite ; – hypersensibilité aux ingrédients des produits testés ; – modification récente de traitement modifiant la sècheresse oculaire ; – traitements oculaires.
Cadre et lieu de l'étude	16 centres actifs en France. Cabinets de ville et un centre hospitalier.
Produits étudiés	NEREYA (ou CBL-102, 0,24% d'acide hyaluronique sans conservateur) *versus* VISMED MULTI (0,18% d'acide hyaluronique, sans conservateur). Posologie : une goutte dans chaque œil, 3 à 6 fois par jour. Wash-out : 14 jours avant J0 avec de l'AQUALARM UP (povidone 2%), jusqu'à 6 fois par jour.
Critère de jugement principal	Variation moyenne entre J0 et J28 du score global de coloration à la fluorescéine de la surface oculaire (échelle d'Oxford de 0 à 15) de l'œil étudié le plus sévère à J0.
Critères de jugement secondaires	*Performance :* – à J90 score d'Oxford ;

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	– à J28 et J90, évolution du score de coloration à la fluorescéine de la cornée, conjonctive nasale, conjonctive temporale ; – à J28 et J90 évolution des symptômes (sensations de sécheresse, de corps étranger, de brûlure, de picotement, de démangeaison, de vision floue, de sensibilité à la lumière ; – à J28 et J90, le temps de rupture du film lacrymal (TFBUT) ; – à J28, test de Schirmer ; – qualité de vie (OSD-QoL, questionnaire de qualité de vie liée à la pathologie de la surface oculaire) pour les 7 dimensions (un score élevé correspondant à une meilleure qualité de vie) ; – fréquence des instillations. *Sécurité :* – fréquence des évènements indésirables oculaires et non oculaires ; – acuité visuelle. *Tolérance et facilité d'utilisation (évaluation par le patient):* – sensation de confort à l'instillation ; – facilité d'utilisation du flacon.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires : – risque unilatéral α = 2,5% – puissance (1-β) = 10% ; – perte d'efficacité consentie sur le score d'Oxford = 2 ; – écart type = 2,5 ➔ inclusion de 33 patients par groupe ; ➔ en tenant compte 10% de violations de protocole et de 10% d'abandons, inclusion de 84 patients
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1 par bloc de 4 Dispensation à l'insu de l'investigateur. Sur-étiquetage, étuis et coffret identiques, identifiés qu'avec le numéro de randomisation à attribuer au patient consécutivement.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en per protocole et en intention de traiter (en confirmation) pour le critère de jugement principal. Analyse de la covariance (ANCOVA avec ajustement Calcul de l'intervalle de confiance à 95%.

Résultats

Nombre de sujets analysés

Populations d'Analyse

	NEREYA	VISMED MULTI	Total
Sélectionnés			92
Randomisés	48	39	87
Sécurité	47	39	86
ITT	47	38	85
PP	45	34	79

6 déviations majeures : 2 dans le groupe NEREYA et 4 dans le groupe VISMED MULTI

Groupe	Déviations
NEREYA	Autre traitement œil sec avant J28+ bouchon lacrymaux résorbable 4 mois avant inclusion
	Visite J28 à jour 18 + washout < 8 jours
VISMED MUTLI	Corticoïde systémique 6-13 j avant randomisation
	Traitement immunosuppresseur à partir de jour 17
	Visite J28 réalisée à jour 39
	Autre traitement œil sec avant J28

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Durée du suivi

J0, J28, J90.

5 sorties prématurées (3 pour évènement indésirable, 1 non-amélioration et 1 retrait de consentement).

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Démographie et sécheresse oculaire (SO) : Population ITT

Caractéristiques des patients, moyennes	NEREYA (n=47)	VISMED MULTI (n=38)	TOTAL (n=85)
Age, ans	62,6 ± 14,3	64,8 ± 14,7	63,6 ± 14,4
Sexe masculin	15 (31,9%)	11 (28,9%)	26 (30,6%)
Antériorité de la sécheresse, ans	5,0 ± 4,0	5,9 ± 5,2	5,4 ± 4,5
Sjögren	1 (2,1%)	3 (7,9%)	4 (4,7%)
Score d'Oxford	5,72 ± 1,19	5,89 ± 1,33	5,80 ± 1,25
Score cornéen	1,89 ± 0,79	1,89 ± 0,86	1,89 ± 0,82
Score nasal	1,94 ± 0,57	1,92 ± 0,71	1,93 ± 0,63
Score temporal	1,89 ± 0,56	2,08 ± 0,63	1,98 ± 0,60
Score des symptômes	10,96 ± 3,78	9,00 ± 3,81	10,08 ± 3,90
TFBUT, sec	5,92 ± 1,67	5,44 ± 1,89	5,71 ± 1,78
Test de Schirmer, mm	7,21 ± 4,96	7,05 ± 4,82	7,14 ± 4,87

Echelle de Qualité de Vie

OSD-QoL J0	NEREYA (n=44)	VISMED MULTI (n=36)	TOTAL (n=80)
Activités Quotidiennes	65,9 ± 19,6	64,7 ± 24,5	65,4 ± 21,8
Handicap–Gène travail	75,1 ± 17,7	74,9 ± 22,4	75,0 ± 19,8
Renoncement maquillage*	63,0 ± 33,2	54,2 ± 35,1	58,7 ± 34,1
Reconnaissance maladie	34,9 ± 19,9	31,3 ± 19,2	33,3 ± 19,6
Acceptation maladie	76,7 ± 24,4	61,8 ± 35,6	70,0 ± 30,7
Peur du futur	59,2 ± 16,9	55,1 ± 19,9	57,3 ± 18,3
Bien être	82,7 ± 19,3	80,0 ± 20,6	81,5 ± 19,8
Question globale	50,6 ± 19,8	50,0 ± 23,1	50,3 ± 21,2

*Complété que par les femmes

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Variations moyennes 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 J0) à J28 :

Per Protocole	NEREYA (n=45)	VISMED MULTI (n=34)
J0	5,71 ± 1,20	5,82 ± 1,29
J28	3,64 ± 1,60	4,32 ± 2,06
J28 – J0	-2,07 ± 1,67	-1,50 ± 1,64
Différence ajustée J28-J0	-2,08 ± 0,24	-1,48 ± 0,28
Différence NEREYA – VISMED MULTI	-0,60 ± 0,37 $IC_{95\%}$ [-1,34 ; **0,13**]	

ITT	NEREYA (n=47)	VISMED MULTI (n=38)
J0	5,72 ± 1,19	5,89± 1,33
J28	3,66 ± 1,62	4,53 ± 2,08
J28 – J0	-2,06 ± 1,75	-1,37 ± 1,60
Différence ajustée J28-J0	-2,11 ± 0,23	-1,37 ± 0,26
Différence NEREYA – VISMED MULTI	-0,75 ± 0,35 $IC_{95\%}$ [-1,44 ; **-0,05**]	

Non-infériorité si la limite supérieure de l'$IC_{95\%}$ < 2

Résultats également confirmées sur les populations en intention de traiter et en per protocole en ayant exclu le centre ayant des résultats non homogènes avec les autres centres.

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Seuls les résultats à J90 sont rapportés.

Per Protocole	NEREYA (n=44)	VISMED MULTI (n=33)
Score d'Oxford	2,66 ± 1,76	3,52 ± 2,20
Score des symptômes	4,50 ± 3,57	5,79 ± 3,82
TFBUT (J90 – J0) (sec)	1,20 ± 1,36	0,75 ± 1,74
Question globale (J90-J0)	18,13 ± -21,92	9,17 ± 16,72
Fréquence quotidienne des instillations	3,4 ± 0,6	4,0 ± 1,0

Tolérance : Evaluations par le patient (agendas évaluables)

Pourcentage de patients qui sont d'accord après instillation à J28 / J90

Population de sécurité	NEREYA J28 / J90	VISMED MULTI J28 / J90
Gouttes confortables	88,4% / 89,7%	87,9%/ 87,6%
Flacon facile à utiliser	84,1% /84,7%	79,4% / 78,8%

Effets indésirables

Evènements indésirables oculaires :

	NEREYA (n=47)		VISMED MULTI (n=39)	
	n (évènement)	%	n (évènement)	%
Irritation oculaire	1	2.1	1	2.6
Hémorragie conjonctivale	1	2.1		
Hyperémie conjonctivale	1	2.1		
Sècheresse oculaire	1	2.1		
Prurit de l'œil	1	2.1		
Œdème palpébral	1	2.1		
Orgelet	1	2.1		
Vision trouble	1	2.1		
Sécrétions oculaires anormales			2	5.1
Douleur oculaire			2	
Allergie oculaire			1	
Augmentation de la sécrétion lacrymale			1	

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	TOTAL (patients)	***6***	***12.8***	***6***	***15.4***

Commentaires

- Étude financée par le demandeur.
- Il n'est pas précisé si la randomisation est centralisée.
- Score de symptômes de sècheresse oculaire déséquilibré à l'inclusion entre les deux traitements.
- Aucune méthode d'imputation pour les données manquantes.
- Critères de jugement multiples.

© Haute Autorité de santé – janvier 2023

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles