

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 octobre 2013

CONCLUSIONS

XILOIAL, solution à usage ophtalmique

Demandeur : LABORATOIRES LEURQUIN MEDIOLANUM (France)

Fabricant : FARMIGEA S.p.a (Italie)

Flacon multidoses avec conservateur (chlorure de benzalkonium)

Indications revendiquées :	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de la solution à usage ophtalmique XILOIAL dans la prise en charge de la sécheresse oculaire.

Données analysées :	<u>Etude FAR-0204</u> (48 patients randomisés) Cette étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée et en double insu avait pour objectif de comparer l'efficacité de la solution à usage ophtalmique XILOIAL MONO (unidoses sans conservateurs) à la solution à usage ophtalmique OPTIVE unidoses en termes d'amélioration de l'imprégnation de colorants vitaux de la conjonctive et de la cornée chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée. Le critère de jugement principal était l'évaluation de l'évolution avant/après d'un score composite d'imprégnation de la fluorescéine de la cornée et de l'imprégnation du vert de Lissamine de la conjonctive au niveau temporal et nasal entre l'inclusion et jusqu'à 84 jours de suivi.
------------------------	---

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Flacon multidoses avec conservateur (chlorure de benzalkonium)

01.2. CONDITIONNEMENT

Flacon multidoses en polyéthylène de 10 mL.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Solution à usage ophtalmique OPTIVE.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de la solution à usage ophtalmique XILOIAL.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIa stérile, notification par CERTIQUALITY (n°0546), Italie.

03.2. DESCRIPTION

XILOIAL est une solution viscoélastique transparente de pH 7,4 dont la formulation est résumée dans le tableau suivant :

Composant	Quantité / Volume	Fonction
<u>Substance active</u>		
Acide hyaluronique	2 g	Agent visqueux
TS-polysaccharide	2 g	Agent visqueux
<u>Excipients</u>		
Mannitol	20 g	Agent isotonique
Na ₂ HPO ₄ , 12H ₂ O	1,84 g	Tampon
NaH ₂ PO ₄ , 2 H ₂ O	19,09 g	Tampon
Chlorure de benzalkonium (pour le flacon multidoses)	0,11 g	Conservateur
Edetate disodique hydraté (pour le flacon multidoses)	0,50 g	Agent chélateur
Eau p.p.i	qsp 1 000 mL	Diluant

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La solution ophtalmique XILOIAL est destinée à hydrater, lubrifier et protéger la surface oculaire.

03.4. ACTE(s)

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Une étude pilote non publiée nommée FAR-0204 est fournie (voir Annexe I). Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (4 centres en Italie), comparative, randomisée et en double insu. L'objectif était de comparer l'efficacité de XILOIAL MONO (unidoses sans conservateurs) à OPTIVE unidoses en termes d'amélioration de l'imprégnation de colorants vitaux de la conjonctive et de la cornée jusqu'à 84 jours de suivi chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée.

Le nombre de patients à inclure n'a pas été calculé a priori. Au final, 48 patients ont été randomisés (23 dans le groupe XILOIAL MONO et 25 dans le groupe OPTIVE unidoses). Le critère de jugement principal évalue l'évolution avant/après d'un score composite d'imprégnation de la fluorescéine de la cornée et de l'imprégnation du vert de Lissamine de la conjonctive au niveau temporal et nasal entre l'inclusion et jusqu'à 84 jours de suivi. Jusqu'à J84, les deux traitements réduisent significativement le score composite d'imprégnation aux colorants vitaux de la cornée et de la conjonctive par rapport à la visite de randomisation.

Aucun évènement indésirable n'a été recensé au cours de l'étude.

Cette étude est de faible niveau de preuve. Elle ne permet pas de conclure à l'efficacité du traitement XILOIAL MONO dans la prise en charge de la sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère :

- seuls les patients ayant un syndrome modéré étaient inclus.
- Il ne s'agit ni d'une étude de non infériorité, ni d'une étude de supériorité mais d'une étude visant à étudier l'évolution avant/après l'utilisation d'un substitut lacrymal. L'analyse de l'évolution avant/après des patients ne permet aucune conclusion, dans le contexte de sécheresse oculaire où l'effet placebo (ou l'effet lié à l'excipient) est démontré
- Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été réalisé, les effectifs recrutés étaient faibles et même si l'analyse du critère de jugement principal a été réalisée en intention de traiter avec une méthode de gestion des données manquantes (LOCF), plus de la moitié des données a dû être remplacée compte tenu de violations majeures au protocole ce qui expose à un biais d'attrition.
- Aucune donnée clinique n'est disponible sur XILOIAL (avec conservateurs). L'incidence du chlorure de benzalkonium (conservateur) sur la tolérance n'est pas évaluée.

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

La commission recommande le respect des exigences suivantes :

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

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Depuis la mise sur le marché en 2008 en Italie, aucun incident de matériovigilance n'a été rapporté.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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).

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

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place de la solution à usage ophtalmique XILOIAL dans la stratégie thérapeutique de la sécheresse oculaire.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies, l'intérêt de la solution à usage ophtalmique XILOIAL ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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

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

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.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE 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.

04.2.3. IMPACT

La solution à usage ophtalmique XILOIAL répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

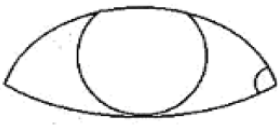
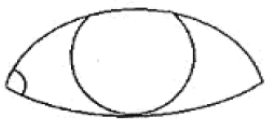
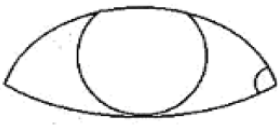
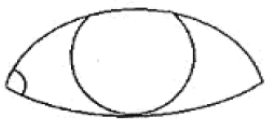
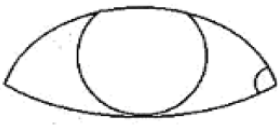
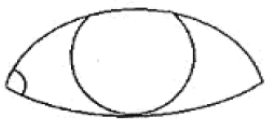
L'intérêt thérapeutique la solution à usage ophtalmique XILOIAL ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique n'est pas déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Etude FAR-0204																																																					
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double insu.																																																					
Date et durée de l'étude	Janvier 2010– Juillet 2010.																																																					
Objectif de l'étude	Comparer XILOIAL MONO et OPTIVE unidoses en termes d'amélioration de l'imprégnation de colorants vitaux de la conjonctive et de la cornée.																																																					
METHODE																																																						
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> ▶ Age ≥ 18 ans ▶ Diagnostic de sécheresse oculaire d'intensité modérée ▶ Score OSDI⁴ compris entre 10 et 25 ▶ Temps de rupture du film lacrymal < 10 secondes ou test de Schirmer < 5,5 mm après 5 minutes ▶ Au moins une zone de la surface oculaire présentant un score > 2 (lésion conjonctivale ou cornéenne sur une échelle de 0 à 3, voir ci-dessous) après coloration vitale																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">LEFT-EYE</th><th colspan="3">RIGHT-EYE</th></tr> <tr> <th>TEMPORALIS OCULAR CONJUNCTIVA</th><th>CORNEAL AREA</th><th>NASALIS OCULAR CONJUNCTIVA</th><th>NASALIS OCULAR CONJUNCTIVA</th><th>CORNEAL AREA</th><th>TEMPORALIS OCULAR CONJUNCTIVA</th></tr> <tr> <th>A</th><th>B</th><th>C</th><th>C</th><th>B</th><th>A</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"></td><td colspan="3"></td></tr> <tr> <td>0 ☐</td><td>0 ☐</td><td>0 ☐</td><td>0 ☐</td><td>0 ☐</td><td>0 ☐</td></tr> <tr> <td>1 ☐</td><td>1 ☐</td><td>1 ☐</td><td>1 ☐</td><td>1 ☐</td><td>1 ☐</td></tr> <tr> <td>2 ☐</td><td>2 ☐</td><td>2 ☐</td><td>2 ☐</td><td>2 ☐</td><td>2 ☐</td></tr> <tr> <td>3 ☐</td><td>3 ☐</td><td>3 ☐</td><td>3 ☐</td><td>3 ☐</td><td>3 ☐</td></tr> <tr> <td colspan="3">TOTAL=A+B+C= _____</td><td colspan="3">TOTAL=A+B+C= _____</td></tr> </tbody> </table>	LEFT-EYE			RIGHT-EYE			TEMPORALIS OCULAR CONJUNCTIVA	CORNEAL AREA	NASALIS OCULAR CONJUNCTIVA	NASALIS OCULAR CONJUNCTIVA	CORNEAL AREA	TEMPORALIS OCULAR CONJUNCTIVA	A	B	C	C	B	A							0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	TOTAL=A+B+C= _____			TOTAL=A+B+C= _____	
LEFT-EYE			RIGHT-EYE																																																			
TEMPORALIS OCULAR CONJUNCTIVA	CORNEAL AREA	NASALIS OCULAR CONJUNCTIVA	NASALIS OCULAR CONJUNCTIVA	CORNEAL AREA	TEMPORALIS OCULAR CONJUNCTIVA																																																	
A	B	C	C	B	A																																																	
																																																						
0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐																																																	
1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐																																																	
2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐																																																	
3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐																																																	
TOTAL=A+B+C= _____			TOTAL=A+B+C= _____																																																			
Staining grade: 0  1  2  3 																																																						
<u>Principaux critères de non inclusion :</u> ▶ Difficultés de compréhension des questionnaires ▶ Chirurgie oculaire dans les 3 mois précédents l'étude ▶ Traitement de la sécheresse oculaire dans les 3 mois précédant l'étude avec XILOIAL ou OPTIVE sous la forme unidoses ou multidoses ▶ Utilisation d'un autre collyre pendant la réalisation de l'étude ▶ Porteurs de lentilles ▶ Patients ayant une sécheresse oculaire sévère objectivée par un test de rupture du film lacrymal < 1,5 s ▶ Infection oculaire ▶ Maladie oculaire susceptible d'altérer la sécrétion lacrymale et la surface oculaire																																																						

⁴ OSDI = Ocular Surface Disease Index Questionnaire = auto-questionnaire d'évaluation des symptômes, de la gêne et du confort oculaire

	Avant l'inclusion effective des patients dans l'étude, ils devaient respecter une période de wash-out.																							
Cadre et lieu de l'étude	4 centres en Italie.																							
Produits étudiés	XILOIAL MONO vs OPTIVE unidoses. Les deux dispositifs sont sans conservateur. Posologie : 1 goutte dans chaque œil 4 fois par jour. Pendant la période de wash-out (ente la visite de sélection et la visite d'inclusion) : NaCl à 0,9% au moins 4 fois par jour.																							
Critère de jugement principal	Evolution de l'imprégnation de la conjonctive et de la cornée depuis la visite d'inclusion (voir figure page précédente).																							
Critères de jugement secondaires	<u>Efficacité :</u> ▶ Questionnaire OSDI ▶ Test de rupture du film lacrymal ▶ Test de Schirmer ▶ Evaluation globale de l'efficacité et de la tolérance par le patient <u>Tolérance :</u> ▶ Evénements indésirables oculaires																							
Taille de l'échantillon	Absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. Détermination empirique du nombre de sujets nécessaires à partir d'une étude ouverte portant sur 10 patients suivis à 28 jours. Il est estimé à 20 patients par groupe pour montrer une différence significative avant/après.																							
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 selon une liste prédéfinie (par centre) par bloc de 4.																							
Méthode d'analyse des résultats	▶ Unité statistique pour le critère de jugement principal : le patient. ▶ ANOVA pour mesures répétées et test de Tukey. ▶ seuil de significativité : $\alpha = 0,05$ ▶ gestion des données manquantes par LOCF																							
RESULTATS																								
Nombre de sujets analysés	▶ Population en intention de traiter (ITT) : 48 patients randomisés suite à la visite d'inclusion (après wash-out) : n=23 dans le groupe XILOIAL, n=25 dans le groupe OPTIVE ▶ Population en per protocole : 28 patients : n=13 dans le groupe XILOIAL et 15 dans le groupe OPTIVE.																							
Durée du suivi	Prévue au protocole : 13 semaines, dont 1 semaine pour la période de wash-out.																							
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>XILOIAL MONO n=23</td><td>OPTIVE unidoses n=25</td></tr><tr><td>Genre (♀/♂)</td><td>14/9 (60,9% / 39,1%)</td><td>19/6 (76% / 24%)</td></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>52,2 ± 14,9</td><td>57,1 ± 17,4</td></tr><tr><td>Score OSDI</td><td>38,1 ± 11</td><td>39,3 ± 11,6</td></tr><tr><td>Score de coloration conjonctivale et cornéenne</td><td>8,1 ± 2</td><td>8,8 ± 2,2</td></tr></table>				XILOIAL MONO n=23	OPTIVE unidoses n=25	Genre (♀/♂)	14/9 (60,9% / 39,1%)	19/6 (76% / 24%)	Age (ans)	52,2 ± 14,9	57,1 ± 17,4	Score OSDI	38,1 ± 11	39,3 ± 11,6	Score de coloration conjonctivale et cornéenne	8,1 ± 2	8,8 ± 2,2						
	XILOIAL MONO n=23	OPTIVE unidoses n=25																						
Genre (♀/♂)	14/9 (60,9% / 39,1%)	19/6 (76% / 24%)																						
Age (ans)	52,2 ± 14,9	57,1 ± 17,4																						
Score OSDI	38,1 ± 11	39,3 ± 11,6																						
Score de coloration conjonctivale et cornéenne	8,1 ± 2	8,8 ± 2,2																						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><th>Score de coloration conjonctivale et cornéenne Analyse en ITT</th><th>XILOIAL MONO n=23</th><th>OPTIVE unidoses n=25</th></tr><tr><td>Visite de randomisation</td><td>8,1 ± 2</td><td>8,8 ± 2,2</td></tr><tr><td>J14</td><td>6,5 ± 2,7</td><td>7,4 ± 2,6</td></tr><tr><td>J28</td><td>5,7 ± 3,1</td><td>6,2 ± 2,2</td></tr><tr><td>J42</td><td>5 ± 2,9</td><td>5,2 ± 2,7</td></tr><tr><td>J56</td><td>3,7 ± 2,4</td><td>4,5 ± 2,6</td></tr><tr><td>J84</td><td>3 ± 3</td><td>4 ± 3,2</td></tr></table> ANOVA pour mesures répétées : $p<0,0001$ pour chacun des deux groupes de traitements Test de Tukey : NS entre les deux groupes de traitements			Score de coloration conjonctivale et cornéenne Analyse en ITT	XILOIAL MONO n=23	OPTIVE unidoses n=25	Visite de randomisation	8,1 ± 2	8,8 ± 2,2	J14	6,5 ± 2,7	7,4 ± 2,6	J28	5,7 ± 3,1	6,2 ± 2,2	J42	5 ± 2,9	5,2 ± 2,7	J56	3,7 ± 2,4	4,5 ± 2,6	J84	3 ± 3	4 ± 3,2
Score de coloration conjonctivale et cornéenne Analyse en ITT	XILOIAL MONO n=23	OPTIVE unidoses n=25																						
Visite de randomisation	8,1 ± 2	8,8 ± 2,2																						
J14	6,5 ± 2,7	7,4 ± 2,6																						
J28	5,7 ± 3,1	6,2 ± 2,2																						
J42	5 ± 2,9	5,2 ± 2,7																						
J56	3,7 ± 2,4	4,5 ± 2,6																						
J84	3 ± 3	4 ± 3,2																						

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires ont été évalués à J14, J28, J42, J56 et J84. Pour XILOIAL MONO et OPTIVE unidoses → amélioration de tous les critères de jugement secondaires à J84 par rapport à la visite d'inclusion. Absence de différence significative entre les deux groupes de traitements.
Evénements indésirables	Absence d'évènements indésirables pour les deux groupes de patients.
Commentaires	▶ Etude ne permettant pas de démontrer ni la supériorité, ni la non-infériorité par rapport à un comparateur actif (détermination empirique du nombre de sujets nécessaires à partir d'une évaluation avant/après). ▶ Critères d'inclusion non strictement superposables aux indications revendiquées. ▶ Faibles effectifs ▶ Nombreuses violations au protocole (intervalle entre les visites de suivi non respecté) → méthode de remplacement des données manquantes sur près de la moitié de l'effectif des patients randomisés → biais d'attrition ▶ Evaluations multiples du score OSDI ▶ L'incidence du chlorure de benzalkonium (conservateur) sur la tolérance n'est pas évaluée