

COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTEAVIS DE LA CNEDiMTS
19 novembre 2013

CONCLUSIONS

CATIONORM, émulsion pour usage ophtalmique

Demandeur : SANTEN SAS (France)

Fabricant : SANTEN SAS (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	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) :	Suffisant , en raison 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).
Comparateur retenu :	Solution à usage ophtalmique VISMED.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	<u>Etude NOSIKA</u> (85 patients randomisés) Cette étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée et en simple insu avait pour objectif de montrer après 28 jours d'utilisation la non infériorité de l'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM unidoses par rapport à la solution à usage ophtalmique VISMED unidoses en termes d'efficacité (diminution du nombre de lésions de kératoconjonctivite) 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 de CATIONORM unidoses après 84 jours de traitement. Le critère de jugement principal était l'évaluation de l'évolution du score d'Oxford.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Sans objet.
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.
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.

Avis 2 définitif

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

- Unidoses sans conservateur
- Flacon multidoses sans conservateur

01.2. CONDITIONNEMENT

- Unidoses stériles de 0,4 mL :
 - ▶ Boîte de 20 unidoses
 - ▶ Boîte de 30 unidoses
- Flacon multidoses stérile de 10 mL

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

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.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Solution à usage ophtalmique VISMED.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une seconde demande d'inscription sur la LPPR. La CNEDiMTS a évalué une première fois l'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM le 3 mars 2009¹ et a attribué un service attendu insuffisant.

¹ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/cepp-1904_cationorm_2009-03-11_17-54-48_807.pdf

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

CATIONORM est une émulsion ophtalmique hypotonique, stérile, sans conservateur dont la formulation est résumée dans le tableau suivant :

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

Les principales propriétés physico-chimiques de l'émulsion sont répertoriées en suivant :

Apparence	Aspect laiteux
Taille des gouttelettes	100 – 300 nm
pH	6.0 – 8.0
Osmolarité	150 - 300 mOsmol/kg

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM est destinée à stabiliser le film lacrymal, hydrater, lubrifier et protéger la surface oculaire.

03.4. ACTE

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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La CNEDiMTS a attribué un service attendu insuffisant à l'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM le 3 mars 2009² au motif de l'insuffisance de preuves cliniques soutenant la demande.

Une étude clinique portant sur 79 patients avec un syndrome sec (léger à modéré) utilisant déjà des substituts lacrymaux était fournie. Cette étude multicentrique, comparative, randomisée, ouverte visait à comparer la tolérance et l'efficacité de CATIONORM par rapport à REFRESH (solution à base de povidone et d'acide polyvinylique non remboursée en France). Cette étude était de faible puissance compte tenu de la répétition des tests statistiques et de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. Parmi les multiples critères de jugement principaux, seuls l'érythème des paupières et la sensation subjective de sécheresse oculaire étaient significativement diminuée à 28 jours dans le groupe CATIONORM par rapport au groupe REFRESH. Les résultats des autres critères de jugement principaux ne mettaient pas en évidence de différence significative entre les deux groupes de traitement. Cette étude était de faible puissance au vu de la répétition des tests et de l'absence de calcul du nombre de patients nécessaires. Au total, l'étude soutenant la demande rapportait une évolution favorable des patients traités dans les deux groupes. L'analyse de l'évolution avant-après des patients ne permettait aucune conclusion, dans le contexte de sécheresse oculaire où l'effet placebo (ou l'effet lié à l'excipient) est démontré.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Une nouvelle étude, nommée NOSIKA, est fournie (voir Annexe I). Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (19 centres en France), comparative, randomisée et en simple insu (investigateur en aveugle). Cette étude de phase III n'est pas publiée. Les objectifs étaient d'une part, de démontrer après 28 jours d'utilisation la non infériorité de CATIONORM unidoses par rapport à VISMED unidoses en termes d'efficacité (diminution du nombre de lésions de kératoconjonctivite) 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 de CATIONORM unidoses après 84 jours de traitement.

Le nombre de patients à inclure a été calculé *a priori*. Au final, 85 patients ont été randomisés (44 dans le groupe CATIONORM unidoses et 41 dans le groupe VISMED unidoses). Le critère de jugement principal évaluait l'évolution 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 28 jours d'utilisation, les 2 traitements induisaient une réduction du nombre de lésions. La non infériorité de CATIONORM unidoses (n=37) par rapport à VISMED unidoses (n=37) a été démontrée sur la population en *per protocole* avec confirmation sur la population en intention de traiter modifiée. Après 84 jours de traitement, les 2 produits induisaient une amélioration de l'intensité des symptômes et du score d'imprégnation à la fluorescéine et au vert de

² http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/cepp-1904_cationorm_2009-03-11_17-54-48_807.pdf

Lissamine, sans pour autant mettre en évidence une différence significative entre les deux produits. Les seules variables pour lesquelles une différence significative était rapportée en faveur du groupe CATIONORM unidoses étaient une diminution des démangeaisons et l'évaluation globale de l'efficacité par les investigateurs.

Les profils de tolérance des traitements ne mettent pas en évidence d'événement indésirable majeur.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

L'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM est commercialisée depuis 2008 durant lesquelles 1 364 547 unités ont été vendues dans le monde (toutes présentations confondues). Jusqu'à fin juin 2013, 9 incidents de matériovigilance non graves potentiellement imputables à CATIONORM ont été recensés (taux d'incidence : 0,0007%) :

- allergie oculaire (2 cas)
- brûlure, picotement
- hyperémie, prurit, sensation de brûlure oculaire
- sensation de corps étranger, douleur oculaire
- hyperémie rougeur de l'œil
- vision floue
- gêne oculaire
- hyperémie, larmolement

Au total, par rapport à la précédente évaluation, une nouvelle étude relative à l'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM a été fournie.

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).

Compte tenu de ses caractéristiques physico-chimiques, CATIONORM est proposé après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères), au même titre que OPTIVE, 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.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de l'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM dans le traitement de la sécheresse oculaire.

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 oculaire³.

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.

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 ans⁴. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas⁵.

04.2.3. IMPACT

Le traitement de la sécheresse oculaire présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence. CATIONORM 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^{6, 7}.

L'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM répond à un besoin déjà couvert.

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

⁴ Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly Am J Ophthalmol 1997;124:723-728.

⁵ Mc Carty CA, Bensal AK, Livingston PM *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998;105:1114-1118.

⁶ Baudouin C, Pisella PJ, De Saint Jean M *et al.* Syndromes secs et surface oculaire. J Fr Ophtalmol 1999;22:893-902.

⁷ Roncin S. L'œil sec. Rev Prat 2001;51:140-147.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la sécheresse oculaire, l'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription 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 kérato-conjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

05 ÉLEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet.

05.2. MODALITES 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.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le comparateur retenu est la solution à usage ophtalmique VISMED au regard :

- au vu de l'étude clinique NOSIKA ;
- des indications superposables à celles de l'émulsion à usage ophtalmique CATIONORM.

Comparateur : solution à usage ophtalmique VISMED.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques disponibles mettent en évidence la non infériorité des produits CATIONORM et VISMED en termes de réduction du nombre de lésions de kératoconjonctivite à 1 mois de suivi.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport à la solution à usage ophtalmique VISMED.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans⁴, 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 CATIONORM serait de l'ordre de 1 million de patients.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Etude NOSIKA
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, comparative, de non infériorité, randomisée, en simple insu (investigateur indépendant en insu).
Date et durée de l'étude	Octobre 2011 – Mars 2013.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de CATIONORM unidoses et de VISMED unidoses après 3 mois de traitement chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire modérée à sévère avec kératite ou kératoconjonctivite.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> ▶ Age ≥ 18 ans ▶ Patient utilisant des substituts lacrymaux pour le traitement de la sécheresse oculaire depuis au moins 3 mois ▶ Patient utilisant ou nécessitant un substitut lacrymal sans conservateur pour le traitement de la sécheresse oculaire ▶ Patient ayant au moins 2 symptômes de gêne oculaire (démangeaisons, sensation d'œil sec, sensation d'œil collé, douleur, brûlure, picotement, sensation de corps étranger, photophobie) avec un score ≥ 23 mm sur l'échelle visuelle analogique ▶ Patient ayant une kératite ou une kératoconjonctivite liée à une sécheresse oculaire, sur au moins un œil ▶ Score global d'imprégnation de la surface oculaire (échelle modifiée d'Oxford) ≥ 4 et ≤ 9 ET ▶ Sur le même œil, au moins un des signes objectifs suivants : - Somme de 3 mesures de temps de rupture du film lacrymal (TBUT) ≤ 30 secondes OU - Score du test de Schirmer sans anesthésie ≥ 3 et ≤ 9 / 5 minutes <u>Principaux critères de non inclusion :</u> ▶ Patient ayant un score de coloration cornéenne à la fluorescéine ≥ 4 sur l'échelle modifiée d'Oxford ▶ Hypertension oculaire ou glaucome nécessitant un traitement hypotonisant ▶ Antécédent de traumatisme oculaire, infection oculaire ou inflammation oculaire non lié à l'œil sec dans les 3 mois précédant la visite de sélection ▶ Blépharite modérée ou sévère et/ou maladie des glandes de Meibomius modérée à sévère ▶ Antécédent d'érosion cornéenne récurrente ou d'uvéïte ▶ Patient ayant une des conditions suivantes : - Anomalie de la paupière ou de la fonction de clignement - Affection de la cornée non liée à l'œil sec - Métaplasie au niveau de la surface oculaire - Kératite filamenteuse - Néovascularisation cornéenne - Anomalie de l'appareil de drainage naso-lacrymal ▶ Toute anomalie de la surface oculaire non liée à l'œil sec ▶ Infection oculaire active ou antécédents d'allergie oculaire ou d'herpès oculaire ▶ Chirurgie réfractive ▶ Utilisation de clous méatiques Avant l'inclusion effective des patients dans l'étude, ils devaient respecter une période de wash-out.
Cadre et lieu de l'étude	19 centres en France.

Produits étudiés	CATIONORM unidoses vs VISMED unidoses. Les deux dispositifs sont sans conservateur. Posologie : 1 goutte dans chaque œil 4 fois par jour. Pendant la période de wash-out (entre la visite de sélection et la visite d'inclusion) : Unilarm (NaCl à 0,9%).
Critère de jugement principal	Comparaison entre CATIONORM unidoses et VISMED unidoses à 28 jours de suivi 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 la visite d'inclusion.
Critères de jugement secondaires	<u>Efficacité :</u> ▶ Score d'imprégnation au vert de Lissamine des surfaces conjonctivales (nasale et temporale) ▶ Score d'imprégnation à la fluorescéine de la surface cornéenne et guérison totale de la cornée ▶ Temps de rupture du film lacrymal ▶ Test de Schirmer ▶ Evaluation de la symptomatologie ▶ Evaluation globale de l'efficacité par l'investigateur ▶ Qualité de vie (questionnaire NEI-VFQ) ▶ Osmolarité des larmes (pour les centres ayant l'appareil de mesure) <u>Tolérance :</u> ▶ Événements indésirables oculaires
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires (n=66) et formulation des hypothèses pour déterminer la non infériorité de CATIONORM unidoses par rapport à VISMED unidoses : ▶ Puissance ($1 - \beta$) = 90% ▶ Risque de première espèce en unilatéral (α) = 0,025% ▶ Borne de non infériorité : 2 points sur l'échelle d'Oxford modifiée de 15 points (avis d'un expert prenant comme référence l'article de Foulks publié dans the Ocular Surface en 2003⁸) ▶ 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 selon une liste prédéfinie par bloc de 4.
Méthode d'analyse des résultats	Unité statistique pour le critère de jugement principal : l'œil le plus gravement atteint à l'inclusion. Pour la détermination de la non infériorité du critère de jugement principal : la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence [CATIONORM unidoses : J28 – J1] – [VISMED unidoses : J28 – J1] devait être inférieure à 2. Critères de jugement secondaires à J84 → analyse descriptive, ANCOVA et modèle mixte pour mesures répétées.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	▶ Population en intention de traiter (ITT) : 104 patients randomisés suite à la visite d'inclusion (après wash-out). ▶ Exclusion de 19 patients (tous les patients d'un site) compte tenu de déviations majeures au protocole. ▶ Population en ITT modifiée : 85 patients, 44 dans le groupe CATIONORM unidoses et 41 dans le groupe VISMED unidoses. ▶ Population en per protocole : 74 patients dont 37 patients par groupe de traitement.

⁸ Foulks GN, Challenges and Pitfalls in Clinical Trials of Treatments for dry eye. The Ocular Surface, 2003-1(1):20-30.

Durée du suivi	Prévue au protocole : 84 ± 7 jours																									
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>CATIONORM unidoses n=44</td><td>VISMED unidoses n=41</td></tr><tr><td>Genre (♀/♂)</td><td>35/9 (79,5% / 20,5%)</td><td>34/7 (82,9% / 17,1%)</td></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>60 ± 14,6</td><td>65,3 ± 11,1</td></tr><tr><td>Score modifié d'Oxford</td><td>5,4 ± 1,1</td><td>5,7 ± 1,0</td></tr><tr><td>TBUT (s)</td><td>6 ± 3,4</td><td>6,4 ± 3,3</td></tr><tr><td>Test de Schirmer (mm / 5 min)</td><td>6 ± 3,9</td><td>7,2 ± 7,3</td></tr><tr><td>Sjögren associé</td><td>5 (11,4%)</td><td>5 (12,2%)</td></tr></table>						CATIONORM unidoses n=44	VISMED unidoses n=41	Genre (♀/♂)	35/9 (79,5% / 20,5%)	34/7 (82,9% / 17,1%)	Age (ans)	60 ± 14,6	65,3 ± 11,1	Score modifié d'Oxford	5,4 ± 1,1	5,7 ± 1,0	TBUT (s)	6 ± 3,4	6,4 ± 3,3	Test de Schirmer (mm / 5 min)	6 ± 3,9	7,2 ± 7,3	Sjögren associé	5 (11,4%)	5 (12,2%)
		CATIONORM unidoses n=44	VISMED unidoses n=41																							
	Genre (♀/♂)	35/9 (79,5% / 20,5%)	34/7 (82,9% / 17,1%)																							
	Age (ans)	60 ± 14,6	65,3 ± 11,1																							
	Score modifié d'Oxford	5,4 ± 1,1	5,7 ± 1,0																							
	TBUT (s)	6 ± 3,4	6,4 ± 3,3																							
	Test de Schirmer (mm / 5 min)	6 ± 3,9	7,2 ± 7,3																							
	Sjögren associé	5 (11,4%)	5 (12,2%)																							
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Variation moyenne 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	CATIONORM unidoses n=37	VISMED unidoses n=37	Différence et IC _{95%}	p non infériorité																					
	J1	5,3 ± 1,0	5,7 ± 1,0	-0,80 [-1,45 - ; -0,15]	<0,0001																					
	J28	2,8 ± 1,3	3,8 ± 1,6																							
	J28 – J1 moy ajustée	-2,5 ± 1,3	-1,9 ± 1,6																							
	En ITT modifiée	CATIONORM unidoses n=44	VISMED unidoses n=41	IC _{95%}	p non infériorité																					
	J1	5,4 ± 1,1	5,7 ± 1,0	-0,31 [-0,98 ; 0,36]	<0,0001																					
	J28	3,2 ± 1,7	3,7 ± 1,6																							
	J28 – J1 moy. ajustée	-2,2 ± 1,5	-2,0 ± 1,8																							
	Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Variation moyenne 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		CATIONORM unidoses n=37	VISMED unidoses n=37	IC _{95%}																						
J84 – J1 moy ajustée		-2,8 ± 1,5	-2,2 ± 1,8	[-1,5 ; -0,09]																						
Autres critères de jugement secondaires :																										
Les critères de jugement secondaires ont été évalués à J28 et J84. Seules les analyses à J84 sont rapportées.																										
Pour CATIONORM unidoses et VISMED unidoses → amélioration de tous les critères de jugement secondaires à J84 par rapport à la visite d'inclusion.																										
Analyse descriptive comparable ente CATIONORM unidoses et VISMED unidoses à J84 sur :																										
▶ le score de la coloration de la conjonctive au niveau nasal et au niveau temporal de l'œil le plus atteint ▶ le score de la coloration de la cornée de l'œil le plus atteint.																										
Absence de différence significative entre CATIONORM unidoses et VISMED unidoses à J84 sur :																										
▶ la guérison de la kératite ▶ le score global d'évaluation des symptômes ▶ le test de Schirmer sans anesthésie ▶ le temps de rupture du film lacrymal (TBUT) ▶ la qualité de vie des patients ▶ l'osmolarité																										
Les seules différences mises en évidence entre les deux traitements à J84 concernent la diminution des démangeaisons et l'évaluation globale de l'efficacité des investigateurs en faveur de CATIONORM unidoses.																										

Evénements indésirables			
Commentaires	►	Le double aveugle n'est pas respecté (compte-tenu de l'aspect différents des produits). Toutefois l'investigateur ignorait le traitement pris par le patient.	
	►	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.	
	►	Evaluation multiples : sous score de douleur et de conduite pour la qualité de vie, sous score de démangeaisons et de sensation de sécheresse oculaire pour l'évaluation de la symptomatologie. L'ensemble de ces sous scores n'a pas été rapporté.	
	►	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.	
	►	Violations du protocole :16% dans le groupe CATIONORM unidoses, 10% dans le groupe VISMED unidoses.	
	►	19 centres pour 104 patients randomisés.	