

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

27 janvier 2015

CONCLUSIONS

SYSTANE ULTRA, Solution stérile pour usage ophtalmique topique

Demandeur : LABORATOIRES ALCON (France)

Fabricant : ALCON LABORATORIES INC (USA)

Flacon multidose avec conservateur

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.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> • l'intérêt thérapeutique (amélioration de la symptomatologie de la sécheresse oculaire) ; • l'intérêt de santé publique (compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire).
Comparateur retenu :	Solution stérile pour usage ophtalmique topique OPTIVE
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p>SYSTANE ULTRA a été évalué au cours de 4 études contrôlées randomisées ayant inclus 276 patients au total :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'étude M-12-040 (94 patients) a démontré la non-infériorité de SYSTANE ULTRA par rapport à OPTIVE sur la base du changement du score de coloration cornéenne totale représentatif du degré d'ulcération cornéenne, entre l'état basal et J35, chez des patients adultes avec sécheresse oculaire objectivée, notamment, par des tests colorimétriques. • L'étude Torkildsen, 2009 (48 patients) a comparé l'effet de SYSTANE ULTRA et OPTIVE sur le maintien de l'acuité visuelle entre les clignements et le taux de lecture chez des patients ayant une sécheresse oculaire après une administration unique. • L'étude Kading, 2010 (45 patients) a comparé la tolérance de SYSTANE ULTRA chez les patients porteurs de lentilles de contact (sans sécheresse oculaire) à celle d'une solution aqueuse isotonique de faible viscosité, indiquée pour l'humidification des lentilles de contact. • L'étude McDonald, 2014 (89 patients) a évalué l'efficacité et la tolérance de SYSTANE ULTRA chez des sujets porteurs de lentilles de contact journalières, par rapport à l'absence de traitement.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA : Spécifications techniques :	Sans objet.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Après ouverture du flacon, SYSTANE ULTRA peut être conservé pendant 6 mois.</p>
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 1 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

Flacon multidose stérile avec conservateur.

01.2. CONDITIONNEMENT

Boite de 1 flacon multidose de 10 ml à base de polyéthylène basse densité.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

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.

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

OPTIVE, solution stérile pour usage ophtalmique topique.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

SYSTANE ULTRA est une solution stérile. Sa formule est la suivante :

Hydroxypropyl guar	0,18 %
Polyéthylène glycol 400	0,40 %
Propylène glycol	0,30 %
Acide borique.....	0,70 %
Sorbitol	1,40 %
Aminométhylpropanol.....	0,57 %
Chlorure de potassium	0,12 %
Chlorure de sodium	0,10 %
Chlorure de polidronium (POLYQUAD®)	0,001 %
Eau purifiée, qsp.....	100 %

Les interactions moléculaires établies entre l'hydroxypropyl guar et l'acide borique entraînent la formation d'une matrice viscoelastique, qui contient le polyéthylène glycol et le propylène glycol (émollients).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Après instillation, la solution SYSTANE ULTRA forme une matrice viscoélastique à la surface de l'œil, destinée à mimer le comportement du film lacrymal naturel.

03.4. ACTE ET PRESTATION ASSOCIE

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

SYSTANE ULTRA a été évalué au cours de 4 études contrôlées randomisées ayant inclus 276 patients au total :

- Etude M-12-040 (94 patients)
- Etude Torkildsen, 2009 (48 patients)
- Etude Kading, 2010 (45 patients)
- Etude McDonald, 2014 (89 patients)

La méthode et les résultats de ces études sont détaillés dans des tableaux en annexe I.

L'étude M-12-040 est une étude prospective, multicentrique, randomisée (1:1), en simple-insu (évaluateur en aveugle), en groupes parallèles. Cette étude n'est pas publiée¹. Son objectif était de démontrer la non-infériorité de SYSTANE ULTRA par rapport à un comparateur sur la base du changement du score de coloration cornéenne totale représentatif du degré d'ulcération cornéenne, entre l'état basal et J35, chez des patients adultes avec sécheresse oculaire objectivée, notamment, par des tests colorimétriques. L'étude a aussi évalué la tolérance de SYSTANE ULTRA à 90 jours de traitement.

Le comparateur retenu était la solution stérile pour usage ophtalmique OPTIVE. OPTIVE est une solution visqueuse à base de carboxyméthylcellulose et de glycérine avec conservateur, indiqué 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.

Le calcul du nombre de patients nécessaires a été réalisé a priori. L'étude a inclus 94 patients (46 dans le groupe SYSTANE ULTRA et 48 dans le groupe OPTIVE).

Après 35 jours, les deux traitements ont réduit le score moyen de coloration cornéenne totale de façon similaire, vérifiant l'hypothèse de non-infériorité de SYSTANE ULTRA par rapport à OPTIVE. Les traitements ont également réduit le score global de l'intensité des symptômes ressentis évalués par le score OSDI (*Ocular Surface Disease Index*). Aucun événement indésirable grave lié aux traitements n'a été rapporté durant l'étude.

L'étude de Torkildsen² est une étude prospective, monocentrique, randomisée (1:1), en double-aveugle et en plans croisés. Son objectif était de comparer les solutions SYSTANE ULTRA et OPTIVE sur la fonction visuelle de patients ayant une sécheresse oculaire

¹ Le rapport d'étude complet a été fourni par le demandeur.

² Torkildsen. "The effects of lubricant eye drops on visual function as measured by the Inter-blink interval Visual Acuity Decay test" *Clinical Ophthalmology* 2009;3 501-6

objectivée, notamment, par la mesure du temps de rupture du film lacrymal et le score de coloration de la cornée à la fluorescéine sodique. L'étude a inclus 48 patients. Le maintien de l'acuité visuelle entre les clignements (MAVC) et le taux de lecture de l'œil le moins bon (déterminé en chronométrant le temps nécessaire à la lecture de 16 mots) ont été mesurés, chez chaque patient, un œil à la fois, à l'état basal puis 15, 45 et 90 minutes après l'administration d'une goutte unique du traitement randomisé, à J0 puis à J7±3. La seule différence significative observée portait sur la durée médiane pour observer la perte d'une ligne de la MAVC mesurée 90 minutes après une instillation unique dans chaque œil. Cette dernière était significativement supérieure dans le groupe SYSTANE ULTRA (9,17 secondes) comparé au groupe OPTIVE (6,84 secondes) ($p = 0,037$). Les deux traitements étaient bien tolérés (dans le cadre d'une administration unique).

L'étude de Kading³ est une étude prospective, monocentrique, randomisée (1:1), en double-aveugle, en groupes parallèles. Elle avait pour objectif de comparer la tolérance de SYSTANE ULTRA chez les patients porteurs de lentilles de contact à celle d'une solution aqueuse isotonique de faible viscosité, indiquée pour l'humidification des lentilles de contact. Les patients n'avaient pas de sécheresse oculaire. L'étude a inclus 45 patients. Les patients réalisaient au moins 3 instillations quotidiennes du traitement attribué. L'évaluation de la tolérance a été réalisée à 2 semaines. Elle reposait sur la mesure de l'acuité visuelle (échelle de Snellen), de la coloration de la cornée et du suivi des événements indésirables. Les deux traitements étaient bien tolérés. Aucun événement indésirable n'a été rapporté. Chez les sujets sous SYSTANE ULTRA, aucune modification significative de l'acuité visuelle ou de la coloration cornéenne n'a été observée.

L'étude de **Mc Donald et al.**⁴ est une étude prospective, multicentrique, randomisée (1:1), en simple-insu (évaluateur en aveugle), en groupes parallèles. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SYSTANE ULTRA chez des sujets porteurs de lentilles de contact journalières, par rapport à l'absence de traitement. Les patients inclus étaient atteints de sécheresse oculaire, objectivée par un questionnaire. L'efficacité était évaluée par les critères suivants : durée du port de lentilles de contact ; confort ressenti lors de la pose ; confort ressenti en fin de journée ; sécheresse oculaire ressentie globale ; sécheresse oculaire ressentie en fin de journée ; acuité visuelle. Ces critères ont été évalués par le biais d'un score (échelle de Likert). Les mesures ont été réalisées à l'inclusion et après deux semaines d'utilisation.

Par rapport à l'absence de traitement, une amélioration sur les critères suivants a été observée dans le groupe SYSTANE ULTRA : confort ressenti en fin de journée ; sécheresse oculaire ressentie globale ; sécheresse oculaire ressentie en fin de journée. Les autres critères n'ont pas été modifiés de façon significative.

Pour tous les critères évalués, une amélioration a été observée après 2 semaines de traitement par rapport à l'inclusion dans le groupe SYSTANE ULTRA.

Aucun événement indésirable grave n'a été signalé. L'examen ophtalmologique par lampe à fente n'a révélé aucune anomalie dans tous les yeux étudiés (paupières/cils, cornée, conjonctive).

En conclusion, l'étude M-12-040 démontre la non-infériorité de SYSTANE ULTRA par rapport à OPTIVE sur la base du changement du score de coloration cornéenne totale représentatif du degré d'ulcération cornéenne, entre l'état basal et J35 chez des patients adultes avec sécheresse oculaire objectivée, notamment, par des tests colorimétriques.

³ Kading " A two-week clinical evaluation of the safety of Systane Ultra in contact lens-Wearing patients" Clinical Ophthalmology 2010;4 27-32

⁴ McDonald, Schachet, Lievens, Kern. " Systan Ultra lubricant eye drops for treatment of contact lens-related dryness" Eye & Contact Lens, 2014;40; 2 106-10

Les autres études fournies, moins robustes, apportent néanmoins des données complémentaires sur la tolérance de SYSTANE ULTRA, notamment chez des porteurs de lentilles de contact.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Aucun évènement indésirable grave n'a été observé au cours des 4 études ayant évalué le produit SYSTANE ULTRA.

Aucun incident de matériovigilance grave n'a été rapporté auprès du fabricant depuis la commercialisation du produit.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies, et notamment l'étude M-12-040, montrent l'intérêt de SYSTANE ULTRA 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.

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 oculaire⁵.

La sécheresse oculaire a été redéfinie en 2007 par le *Dry Eye WorkShop*, un groupe d'experts internationaux, comme « une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui entraîne des symptômes d'inconfort, une perturbation visuelle et une instabilité du film lacrymal avec des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle est accompagnée

⁵ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire »⁶.

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.

La sécheresse oculaire entraîne une altération de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence de la sécheresse oculaire est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans⁷. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas⁸.

04.2.3. IMPACT

Le traitement de la sécheresse oculaire présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence.

SYSTANE ULTRA élargit l'arsenal thérapeutique du traitement symptomatique de la sécheresse oculaire et répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire et du caractère de gravité des lésions de kératite ou de keratoconjonctivite, SYSTANE ULTRA 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 de SYSTANE ULTRA 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.

⁶ Dry Eye WorkShop. Définition et classification de la sécheresse oculaire, *The Ocular Surface*, Avril 2007 ; 5(2) : 76-95.

⁷ Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-728.

⁸ Mc Carty CA, Bensal AK, Livingston PM *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-1118.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- La prescription doit être faite par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente.
- La prescription initiale ne peut pas excéder six mois de traitement.
- Le renouvellement est autorisé après examen ophtalmologique.

Après ouverture du flacon, SYSTANE ULTRA peut être conservé pendant 6 mois.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le comparateur retenu est la solution stérile pour usage ophtalmique OPTIVE. OPTIVE a servi de comparateur pour l'étude M-12-040.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques disponibles mettent en évidence la non-infériorité de SYSTANE ULTRA comparé à OPTIVE sur le critère principal de coloration de la surface oculaire après 35 jours de traitements.

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

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 ans⁷, 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 cas⁸, soit 1 million de personnes susceptibles d'être traitées.

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

ANNEXE DONNEES CLINIQUES

Référence	M-12-040 (étude non publié – rapport d'étude complet fourni)
Type de l'étude	Etude clinique de phase IV
Date et durée de l'étude	Etude menée sur 10 mois, du 4 septembre 2013 au 23 juin 2014
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité de SYSTANE ULTRA en comparaison avec OPTIVE sur le critère principal de coloration cornéenne chez des patients souffrant de sécheresse oculaire après 35 jours de traitement à raison d'une dose 4 fois par jour. Evaluer la tolérance de SYSTANE ULTRA après 90 jours de traitement.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion :</u> Sujets adultes (âgés de plus de 18 ans) présentant une sécheresse oculaire diagnostiquée par un médecin, avec notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un score du test d'imprégnation (coloration) cornéenne totale (CTT) ≥ 4 et ≤ 9 sur les 15 points de l'échelle d'Oxford (<i>Total Ocular Staining Score</i>, TOSS) ; - un test de Schirmer I sans anesthésie ≥ 3 mm et ≤ 9 mm ou la somme des 3 mesures du temps de rupture du film lacrymal (<i>Tear Film Break-Up Time</i>, TFBUT) ≤ 30 secondes ; - un score de symptômes appelé d'Indice de maladie de la surface oculaire (<i>Ocular Surface Disease Index</i>, OSDI) ≥ 18 ; - l'utilisation de larmes artificielles ne contenant pas de chlorure de benzalkonium (BAK) au moins une fois par jour durant au moins 3 mois avant la visite de sélection ; - un diagnostic de sécheresse oculaire par un médecin depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection. <p><u>Critères d'exclusion :</u> Meilleure Acuité Visuelle Corrigée ≤ 55 lignes dans chaque œil (échelle ETDRS :Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study); toute maladie systémique non contrôlée ; blépharite/blépharoconjonctivite active cliniquement significative ; symptômes d'allergie oculaire cliniquement significatifs ; syndrome de Sjögren; tout processus inflammatoire oculaire infectieux actif ou inactif ou non infectieux dans les 90 jours précédant la sélection ; antécédents d'intervention chirurgicale ou de traumatisme oculaire ; signes de problème médical (systémique ou ophtalmique) ; usage de tout médicament oculaire à usage topique sur ordonnance ou sans ordonnance dans les 2 semaines précédant la visite de sélection, à l'exception des larmes artificielles sans BAK, des lubrifiants ou des gouttes hydratantes ; usage de lentilles de contact dans les 2 semaines précédant la visite de sélection.</p>
Cadre et lieu de l'étude	Etude multicentrique réalisée dans 15 centres en Europe (France et Allemagne) dont au moins 70% des patients recrutés sont français.
Produits étudiés	SYSTANE ULTRA comparé à OPTIVE.
Critère de jugement principal	Evaluation de la non-infériorité de SYSTANE ULTRA par rapport à OPTIVE sur la base du changement du score de coloration cornéenne totale (CCT) représentatif du degré d'ulcération cornéenne entre l'état basal et J35.
Critères de jugement secondaires	Evaluation de la non-infériorité de SYSTANE ULTRA par rapport à OPTIVE sur les critères de jugement secondaires suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Evolution du score global de l'intensité des symptômes ressentis (score moyen de l'Indice de maladie de la surface oculaire, <i>Ocular Surface Disease Index</i>, OSDI) entre l'état basal et J35. - La satisfaction du patient quant à son traitement (score moyen de l'Impact de la sécheresse oculaire dans la vie quotidienne, (<i>Impact of Dry Eye on Everyday Life</i>, IDEEL) entre l'état basal et J35.
Méthode de calcul de la taille	Avec l'ensemble de données de 40 sujets par groupe en intention de traitement (ITT), cette étude a approximativement 94 % de pouvoir de démontrer la non-infériorité de SYSTANE ULTRA par

de l'échantillon	rapport à OPTIVE pour l'évolution de la valeur de référence du score CCT, en utilisant une marge de non infériorité de 2 unités. La marge de non infériorité suppose une déviation standard de 2,5 unités.
Méthode de randomisation	Etude randomisée (1 :1), prospective, multicentrique, à simple-insu, en groupes parallèles.
Méthode d'analyse des résultats	Seuls les patients avec un score de CCT à l'inclusion et à J35 ont été retenus dans l'analyse du critère de jugement principal. L'évolution du score CCT a été calculée comme le score de CCT à J35 moins le score de CCT à l'inclusion, l'efficacité des traitements se traduisant par des valeurs négatives plus grandes. La non-infériorité de SYSTANE ULTRA rapport à OPTIVE a été montrée si la limite supérieure de l'IC à 95% pour la différence de scores de CCT (score du groupe SYSTANE ULTRA moins score du groupe OPTIVE) entre l'inclusion et J35 était <2. L'analyse de l'efficacité a été réalisée en utilisant l'analyse ITT , cependant l'analyse per protocole a été utilisée en analyse de soutien.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	94 patients inclus (46 dans le groupe SYSTANE ULTRA et 48 dans le groupe OPTIVE). 12 patients n'ont pas complété l'étude (5 dans le groupe SYSTANE ULTRA et 7 dans le groupe OPTIVE).
Durée du suivi	2 semaines maximum de sevrage au sérum physiologique, plus 3 mois de traitement randomisé pour un total de 111 jours maximum.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Aucune différence clinique significative n'a été observée entre les groupes étudiés au regard des paramètres démographiques. 84% de femmes – âge moyen 64,4 ans – 78% de patients inclus dans un centre français.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Au J35, la diminution du score moyen de la coloration cornéenne totale (CTT) était similaire dans les deux groupes de traitement, avec une baisse moyenne de -2,16 unités dans le groupe SYSTANE ULTRA, et de -1,69 unités dans le groupe OPTIVE par rapport à la valeur initiale (selon la moyenne des moindres carrés). La différence moyenne entre les deux groupes de traitement (selon la moyenne des moindres carrés) était de -0,47 unités (IC à 95% = -1,41 à 0,47) . La borne supérieure de l'intervalle de confiance étant inférieure à moins de 2 unités, l'étude a atteint son objectif principal, et a démontré que SYSTANE ULTRA est non-inférieur à OPTIVE sur le critère principal de la coloration cornéenne totale (CCT) après 35 jours de traitement par rapport à la valeur initiale. Commentaires HAS: Analyse principale en ITT réalisée sur 84 patients et non sur 94 patients inclus. Analyse en PP réalisée sur 53 patients : La différence moyenne entre les deux groupes de traitement (selon la moyenne des moindres carrés) était de 0,21 unités (IC95% = -1,04 à 1,46) avec une baisse moyenne de -1,65 unités dans le groupe SYSTANE ULTRA, et de -1,86 unités dans le groupe OPTIVE par rapport à la valeur initiale.
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	A J35, SYSTANE ULTRA a entraîné une réduction de l'intensité des symptômes avec une amélioration du score OSDI moyen à J35 par rapport à la valeur initiale de -9,2 unités, démontrant l'efficacité de SYSTANE ULTRA dans le traitement des symptômes de la sécheresse oculaire. L'efficacité ainsi observée de SYSTANE ULTRA dans le traitement des symptômes de la sécheresse oculaire était similaire à celle d'OPTIVE (la différence moyenne de l'évolution du score OSDI entre les deux groupes à J35 était de -4,40 unités, p = 0,2578). A J35, l'efficacité observée de SYSTANE ULTRA dans le traitement de la sécheresse oculaire (basée sur le score moyen IDEEL relatif à la satisfaction du patient concernant son traitement au jour 35) était similaire à celle d'OPTIVE (la différence moyenne d'évolution de la satisfaction du patient concernant son traitement entre les deux groupes à J35 était de 6,53 unités, p = 0,2937). A J35, l'efficacité observée de SYSTANE ULTRA comme traitement de la sécheresse oculaire (basée sur le score moyen IDEEL relatif aux inconvénients associés au traitement au jour 35) était similaire à celle d'OPTIVE (la différence moyenne des inconvénients liés au traitement rapportés par les patients entre les deux groupes à J35 était de 2,39 unités, p = 0,5856).

<p>Événements indésirables</p>	<p>Le profil de tolérance des deux traitements était évalué après 90 jours d'utilisation, principalement sur la base de l'observation des événements indésirables, mais aussi par la mesure de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC) et l'examen biomicroscopique à chaque visite.</p> <p>Aucun événement indésirable grave lié aux traitements n'a été rapporté durant l'étude.</p> <p>Un événement indésirable grave (lésion de la colonne vertébrale) n'ayant pas conduit à la mort a été rapporté chez un patient inclus dans le groupe SYSTANE ULTRA mais n'était pas relié au traitement.</p> <p>Au total, 7 patients ont quitté l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 patients du groupe SYSTANE ULTRA et 3 patients du groupe OPTIVE en raison d'effets indésirables ; - 1 patient dans chacun des deux groupes de traitement en raison d'un événement indésirable survenu au cours du traitement sans rapport avec les traitements administrés. <p>Aucun effet indésirable systémique n'a été rapporté. La majorité des effets indésirables rapportés au cours de l'étude étaient oculaires ; les plus couramment rapportés étaient la sécheresse oculaire, l'irritation de l'œil, la douleur oculaire, et la vision floue ; leur incidence était légèrement plus importante chez les patients du groupe OPTIVE que chez les patients ayant reçu SYSTANE ULTRA (12,8% versus 8,7%, respectivement).</p> <p>Les données de tolérance recueillies au cours de cette étude démontrent un profil de tolérance similaire entre SYSTANE ULTRA et OPTIVE administrés 4 fois par jour pendant 35 jours.</p>
<p>Commentaires</p>	<p>Il est d'usage de réaliser l'analyse sur la population en per protocol (PP) pour démontrer la non-infériorité ; l'analyse en intention de traiter (ITT) venant en support de l'analyse en PP. Dans cette étude, l'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur une population ITT (modifiée) pour démontrer la non-infériorité. De plus, bien que l'analyse du critère principal ait été prévue sur la population en ITT, seuls 84 patients sur les 94 inclus ont été pris en compte pour l'analyse.</p>

Référence	Effets de gouttes oculaires lubrifiantes sur la fonction visuelle, par la mesure du maintien de l'acuité visuelle entre les clignements (<i>Inter-blink interval Visual Acuity Decay test, IVAD</i>), Torkildsen <i>et al.</i> Clinical Ophthalmology 2009;3 501–506
Type de l'étude	Monocentrique, randomisée, en double aveugle versus OPTIVE
Date et durée de l'étude	Non décrit
Objectif de l'étude	Evaluer l'effet de gouttes oculaires lubrifiantes, dont SYSTANE ULTRA, sur la fonction visuelle évaluée par la mesure du maintien de l'acuité visuelle entre les clignements (<i>Inter-blink interval Visual Acuity Decay test, IVAD</i>) chez des patients présentant une sécheresse oculaire
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> Patient de plus de 18 ans, ayant exprimé leur consentement éclairé et ayant déclaré une sécheresse oculaire dans les deux yeux. Les sujets recrutés devaient également avoir présenté dans les 6 mois précédents un temps de rupture du film lacrymal (<i>Tear Film Break-Up Time, TFBUT</i>) ≤ 5 secondes et un score de coloration de la cornée à la fluorescéine sodique ≥1 (sur une échelle de 0 [aucun] à 4 [plus]) dans les deux yeux. Les sujets ont été inclus s'ils utilisaient et/ou avaient exprimé le désir d'utiliser des larmes artificielles dans la dernière année, et présentaient une meilleure acuité visuelle corrigée de 0,6 logMAR ou mieux dans chaque œil sur l'échelle ETDRS (<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>). <u>Critères d'exclusion :</u> - chirurgie oculaire au cours des 6 mois précédents - occlusion des points lacrymaux - intolérance ou une hypersensibilité à tout composant des médicaments de l'étude, - antécédents ou signes d'infection oculaire externe - antécédents ou des signes de glaucome, hypertension oculaire, et inflammation intraoculaire;
Cadre et lieu de l'étude	Non décrit
Produits étudiés	SYSTANE ULTRA comparé à OPTIVE
Critère de jugement principal	Mesures du maintien de l'acuité visuelle entre les clignements (<i>Inter-blink interval Visual Acuity Decay test, IVAD</i>) et du taux de lecture de l'œil le moins bon (déterminé en chronométrant le temps nécessaire à la lecture de 16 mots, chez chaque patient, un œil à la fois, au départ puis 15, 45 et 90 minutes après l'administration d'une goutte unique du traitement randomisé).
Critères de jugement secondaires	La fréquence du clignement fonctionnel au départ puis 15, 45 et 90 min après l'administration d'une goutte unique d'un traitement randomisé.
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Non décrit
Méthode de randomisation	Etude randomisée (1 :1), monocentrique, en double aveugle, cross-over
Méthode d'analyse des résultats	Utilisation de l'analyse de mesures répétées de variance (ANOVA) pour tester les différences entre les deux groupes de traitement dans les valeurs moyennes du taux de lecture et de la fréquence de clignement fonctionnel
RESULTATS	

Nombre de sujets analysés	48 patients inclus. Tous les patients ont complété l'étude.
Durée du suivi	Mesures réalisées à 15, 45 et 90 minutes, à J0 et J7±3
Résultats inhérents au critère de jugement principal	90 minutes après une instillation unique dans chaque œil, le maintien de la MAVC entre les clignements a été plus long dans le groupe SYSTANE ULTRA que dans le groupe OPTIVE : la durée médiane pour observer la perte d'une ligne de la MAVC était significativement supérieure, 9,17 secondes, dans le groupe SYSTANE ULTRA à celle du groupe OPTIVE, 6,84 secondes ($p = 0,037$). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement pour les valeurs moyennes du taux de lecture quel que soit le temps de mesure. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement pour les valeurs de la fréquence du clignement fonctionnel quel que soit le temps de mesure.
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Non applicable
Événements indésirables	Les deux traitements étaient bien tolérés.
Commentaires	Multiplicité des critères de jugement et des comparaisons (inflation du risque α). Administration unique des produits

Référence	Evaluation clinique sur 2 semaines de la sécurité de Systane Ultra chez les patients porteurs de lentilles de contact Kading Clinical Ophthalmology 2010:4 27–32
Type de l'étude	Monocentrique, prospective, randomisée, en double aveugle
Date et durée de l'étude	2 semaines
Objectif de l'étude	Evaluer la tolérance de SYSTANE ULTRA chez les patients porteurs de lentilles de contact par rapport à celle d'une solution aqueuse isotonique de faible viscosité indiquée pour l'humidification des lentilles de contact (SENSITIVE EYES).
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> : -patients, âgés de 18 à 65 ans, porteurs de lentilles de contact souples (SCL) bimensuelles et mensuelles ou de lentilles perméables au gaz (GP) avec une acuité visuelle d'au moins 20/30 (échelle de Snellen) dans chaque œil après correction avec les lentilles de contact <u>Critères d'exclusion</u> : antécédents d'allergie à un des composants des produits de l'étude, Utilisation en cours de tous médicaments oculaires (à l'exception de gouttes hydratantes ou des produits de larmes artificielles), modification du traitement systémique dans les 30 jours avant l'inscription, atteinte importante de la cornée, de la paupière, une infection du segment antérieur ou une inflammation
Cadre et lieu de l'étude	Non décrit
Produits étudiés	SYSTANE ULTRA comparé à SENSITIVE EYES
Critère de jugement principal	L'évaluation de l'innocuité reposait sur la mesure de l'acuité visuelle (échelle de Snellen), de la coloration de la cornée et du suivi des événements indésirables.
Critères de jugement secondaires	Non applicable
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Non décrit
Méthode de randomisation	Etude randomisée (1 :1), monocentrique, en double aveugle
Méthode d'analyse des résultats	Le test-t de Student a été utilisé pour comparer les deux groupes de traitement avant et après instillation. Les tests étaient bilatéraux avec un niveau de confiance fixé à 95%.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	45 patients (23 dans le groupe SYSTANE ULTRA et 22 dans le groupe SENSITIVE EYES)
Durée du suivi	2 semaines
Caractéristiques des patients et comparabilité	14 hommes et 31 femmes entre 21 et 53 ans (âge moyen = 31,2 ± 8,1 ans). Tous les patients inclus ont complété l'étude.

des groupes	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Pour les sujets du groupe SYSTANE ULTRA, il n'a pas été détecté de modification significative de l'acuité visuelle ($p= 0.7667$) ni de la coloration cornéenne ($p = 1,0000$). Pour les sujets du groupe SENSITIVE EYES, l'amélioration de l'acuité visuelle était significatif ($p = 0,0011$), mais la coloration de la cornée n'était pas significativement augmentée ($p = 0,5413$).</p> <p>Les résultats d'acuité visuelle et de coloration cornéenne n'étaient pas différents entre les deux groupes ($p=0,0951$ et $p=0,2342$ respectivement)</p>
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Non applicable
Événements indésirables	Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Les deux traitements étaient bien tolérés.
Commentaires	Etude réalisée chez des patients porteurs de lentilles sans sécheresse oculaire .

	Systane Ultra Gouttes oculaires lubrifiantes dans le traitement de la sécheresse oculaire liée au port de lentilles de contact
Référence	Marguerite McDonald <i>et al.</i> Eye & Contact Lens, Volume 40, Number 2, March 2014
Type de l'étude	Multicentrique, prospective, randomisée, en simple insu (investigateur en aveugle)
Date et durée de l'étude	2 semaines
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité de SYSTANE ULTRA chez les porteurs de lentilles de contact à renouvellement journalier souffrant de sécheresse oculaire
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusions :</u> Sujets de 18 ans et plus, présentant une Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC) en vision de loin avec leurs lentilles de contact de 20/30 ou plus dans chaque œil, Sujets se plaignant de sécheresse oculaire liée au port de lentilles de contact à renouvellement journalier (sécheresse symptomatique en fin de journée).</p> <p><u>Critères d'exclusion:</u> Sujets atteints de maladies cardiovasculaires, hypertension, diabète, ou mucoviscidose, Sujet ayant participé à un autre essai clinique pour un médicament ou dispositif médical dans les 30 jours précédant l'inclusion, Sujets malade ou présentant un trouble oculaire (à l'exception des troubles de réfraction ou la maladie de l'œil sec), facteurs de complication, ou anomalie structurelle qui aurait une incidence négative sur le déroulement ou le résultat de l'étude, Sujets ayant utilisé récemment des médicaments qui pourraient fausser les résultats de l'étude.</p>
Cadre et lieu de l'étude	Non décrit.
Produits étudiés	Gouttes oculaires lubrifiantes SYSTANE ULTRA comparées à l'absence de traitement
Critère de jugement principal	Efficacité de SYSTANE ULTRA évaluée par les mesures suivantes réalisées à l'inclusion et après deux semaines d'utilisation: durée du port de lentilles de contact ; confort ressenti lors de la pose ; confort ressenti en fin de journée ; sécheresse oculaire ressentie globale ; sécheresse oculaire ressentie en fin de journée. Les scores pour chaque critère sont obtenus en utilisant un questionnaire (échelle de Likert).
Critères de jugement secondaires	Evaluation de l'acuité visuelle mesurée à l'inclusion et après deux semaines d'utilisation
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Non décrit
Méthode de randomisation	Etude randomisée (1:1), multicentrique, prospective, en simple insu
Méthode d'analyse des résultats	Résultats par analyse de variance (ANOVA)
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	89 patients inclus (44 dans le groupe SYSTANE ULTRA et 45 dans le groupe de contrôle) 83 patients ont complété l'étude.

Durée du suivi	2 semaines
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age moyen = 31 ± 9,6 ans ; 34% d'hommes, 66% de femmes
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Après deux semaines de traitement avec SYSTANE ULTRA par rapport à l'absence de traitement : - l'amélioration de la durée du port des lentilles de contact liée au confort n'était pas significative par rapport à celle du groupe témoin ($p = 0,078$), cependant elle était significativement supérieure à celle évaluée à l'inclusion ($p = 0,001$) ; - l'amélioration du confort lors de la pose des lentilles n'était pas significative par rapport à celle du groupe témoin ($p = 0,584$), cependant elle était significativement augmentée comparé à celle évaluée à l'inclusion ($p = 0,068$) ; - le confort oculaire en fin de journée était significativement supérieur à celui évalué dans le groupe témoin ($p = 0,007$) et significativement augmenté comparé à celui évalué à l'inclusion ($p < 0,001$) ; - la réduction de la sécheresse oculaire tout au long de la journée ($p \leq 0,001$) et en fin de journée ($p < 0,047$) était significativement supérieure à celle du groupe témoin et à celle évaluée à l'inclusion ($p < 0,001$)
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Aucun changement significatif n'a été signalé en ce qui concerne l'acuité visuelle de base dans les deux groupes.
Événements indésirables	Aucun événement indésirable grave n'a été signalé au cours de cette étude clinique. La lampe à fente pour l'examen par biomicroscopie (paupières/cils, cornée, conjonctive) n'a révélé aucune anomalie dans tous les yeux étudiés.
Commentaires	Critères de jugement et méthodes d'évaluation non décrits a priori. Multiplicité des critères de jugement et des comparaisons (inflation du risque α). Gestion des données manquantes non décrite.