

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
09 février 2016

CONCLUSIONS

SYSTANE BALANCE, Gouttes oculaires lubrifiantes

Demandeur : Laboratoires Alcon (France)

Fabricant : Alcon Laboratories, Inc. (USA)

Flacon multidose avec conservateur

Indication retenue :	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : <ul style="list-style-type: none"> - l'intérêt thérapeutique (compte tenu de son action locale sur le film lacrymal) ; - l'intérêt de santé publique (compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire).
Comparateur retenu :	Solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p>SYSTANE BALANCE a été évalué lors de deux études cliniques randomisées comparatives qui ont inclus au total 263 patients atteints de sécheresse oculaire associée à un déficit des glandes de Meibomius :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'étude Aguilar publiée en 2014 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de SYSTANE BALANCE dans l'amélioration de la stabilité du film lacrymal (NITFBUT : <i>non invasive tear film break-up time</i>) par rapport à l'état basal après 4 semaines de traitement chez des patients souffrant de sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, comparativement à une solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur. Cette étude prospective contrôlée randomisée monocentrique, en groupes parallèles, en simple insu (investigateur en aveugle) a inclus 49 patients. - L'étude M-13-027 est une étude de phase IV, prospective, randomisée, multicentrique, en simple insu (investigateur en aveugle), en groupes parallèles. L'objectif était de démontrer la supériorité de SYSTANE BALANCE par rapport à une solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur sur le critère principal de la stabilité du temps de rupture du film lacrymal (<i>Tear Film break-up Time</i>, TFBUT) après 35 jours de traitement. L'étude a inclus 214 patients (112 dans le bras SYSTANE BALANCE et 102 dans le bras solution saline). <p>Les deux études cliniques réalisées ont démontré l'amélioration du temps de rupture du film lacrymal de 2,17s (étude Aguilar 2014) et de 1,3 s (étude M-13-027), en moyenne, chez les patients traités par SYSTANE BALANCE par rapport aux patients traités par solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur. La pertinence clinique de cette amélioration n'a pas été démontrée.</p>
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Sans objet
Modalités de prescription et d'utilisation :	<ul style="list-style-type: none"> - La prescription doit être faite par un ophtalmologiste après diagnostic de sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien. - La prescription initiale ne peut pas excéder 6 mois de traitement. - Le renouvellement est autorisé après examen ophtalmologique. <p>Après ouverture, SYSTANE BALANCE 10 ml 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 :	De l'ordre de 1,2 million de patients.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE 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).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Flacon multidose stérile avec conservateur.
Code ACL : 3401554372105

01.2. CONDITIONNEMENT

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

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur.

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

03.2. DESCRIPTION

SYSTANE BALANCE est une émulsion stable stérile. Sa formule est la suivante :

Hydroxypropyl Guar	0,05 %
Propylène glycol	0,6 %
Acide borique.....	1,0 %
Sorbitol	0,7 %
Huile minérale	1,0 %
Dimyristoyl phosphatidylglycérol	0,005 %
Stéarate de polyoxyl 40	0,38 %
Tristéarate de sorbitan	0,29 %
Edétate de sodium.....	0,025 %
Chlorure de polidronium (POLYQUAD®)	0,001 %
Acide chlorhydrique	ajustement du pH
Hydroxyde de sodium.....	ajustement du pH
Eau purifiée, qsp.....	100 %

Micelles, ayant comme dénomination commerciale « système LIPITECH »

L'émulsion lipidique brevetée de SYSTANE BALANCE, ayant comme dénomination commerciale « système LIPITECH », se présente sous forme de micelles associant huile minérale et phospholipides anioniques. L'hydroxypropyl guar et l'acide borique forment une matrice viscoélastique qui contient le propylène glycol (émollient).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Après instillation, la solution SYSTANE BALANCE est destinée à la fois à :

- mimer le comportement du film lacrymal naturel en formant une matrice viscoélastique et
- augmenter et stabiliser la couche lipidique du film lacrymal.

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 BALANCE a été évalué lors de deux études cliniques randomisées comparatives qui ont inclus au total 263 patients atteints de sécheresse oculaire associée à un déficit des glandes de Meibomius :

- Etude Aguilar 2014 (49 patients)
- Etude M-13-027 (214 patients)

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

L'étude Aguilar publiée en 2014¹ avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de SYSTANE BALANCE dans l'amélioration de la stabilité du film lacrymal (NITFBUT : *non invasive tear film break-up time*) par rapport à l'état basal après 4 semaines de traitement chez des patients souffrant de sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, comparativement à une solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur. Cette étude prospective contrôlée randomisée monocentrique, en groupe parallèles, en simple insu (investigateur en aveugle) a inclus 49 patients. Les patients porteurs de lentilles de contact ont été exclus de l'étude. Cette étude a démontré une différence statistiquement significative en faveur de SYSTANE BALANCE par rapport au sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur sur le critère principal de stabilité du film lacrymal (NITFBUT : *non invasive tear film break-up time*) après 4 semaines de traitement. La différence moyenne du NITFBUT était de 2,17 secondes (IC 95% : 1,79 – 2,54, p< 0,001) pour le groupe SYSTANE BALANCE par rapport au groupe solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur.

La Commission a noté que, lors du calcul du nombre de sujets nécessaires, une marge de supériorité de 2,7 s avait été choisie afin de démontrer le bénéfice clinique de SYSTANE BALANCE par rapport à la solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur.

¹ Aguilar AJ, Marquez MI, Albera PA, Tredicce JL, Berra A. Effects of Systane® Balance on noninvasive tear film break-up time in patients with lipid-deficient dry eye. Clin Ophthalmol. 2014;8:2365-72.

Ainsi, la différence observée en faveur de SYSTANE BALANCE (+2,17 s sur TFBUT) n'a pas atteint la marge de supériorité clinique préalablement définie. La Commission considère que la pertinence clinique de la différence observée en faveur de SYSTANE BALANCE, par rapport à la solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur, reste à démontrer.

L'étude M-13-027 est une étude de phase IV, non publiée². Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, multicentrique, en simple insu (investigateur en aveugle), en groupe parallèles. L'objectif était de démontrer la supériorité de SYSTANE BALANCE par rapport à une solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur sur le critère principal de la stabilité du temps de rupture du film lacrymal (*Tear Film break-up Time*, TFBUT) après 35 jours de traitement. L'étude a inclus 214 patients (112 dans le bras SYSTANE BALANCE et 102 dans le bras solution saline). Les patients porteurs de lentilles de contact ont été exclus de l'étude. Cette étude a mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur de SYSTANE BALANCE par rapport à la solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur sur le critère principal de la stabilité du temps de rupture du film lacrymal (*Tear Film break-up Time*, TFBUT) après 35 jours de traitement. La différence moyenne du TFBUT était de + 1,3 ($\pm 0,4$) secondes (IC 95% : 0,5 ; 2,1, p = 0,0012) pour le groupe SYSTANE BALANCE par rapport au groupe solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur.

La Commission constate que la marge de supériorité démontrant un bénéfice clinique pour les patients en termes d'amélioration du TFBUT n'a pas été définie *a priori*. La Commission considère que la pertinence clinique de la différence observée en faveur de SYSTANE BALANCE (+1,3 s sur TFBUT), par rapport à la solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur, reste à démontrer.

04.1.1.2. EVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Dans l'étude M-13-027, les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient du type : irritation de l'œil, intolérance au produit, douleur oculaire, larmoiement excessif, sensation anormale dans l'œil, hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, sensation d'un corps étranger dans l'œil, photophobie, et vision floue. Leur incidence était de 8,2% dans le groupe SYSTANE BALANCE et 3,0% dans le groupe solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur.

Aucun événement indésirable n'a été rapporté dans le bras SYSTANE BALANCE dans l'étude Aguilar 2014.

4.1.1.2.2. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur ne rapporte aucun incident grave de matériovigilance depuis la commercialisation de SYSTANE BALANCE en octobre 2013.

Les deux études cliniques réalisées ont démontré l'amélioration du temps de rupture du film lacrymal de 2,17s et de 1,3 s, en moyenne, chez les patients traités par SYSTANE BALANCE par rapport aux patients traités par solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur. La pertinence clinique de cette amélioration reste néanmoins à démontrer sur un critère de jugement principal cliniquement pertinent (ex : amélioration de la qualité de vie et/ou de la symptomatologie de la sécheresse oculaire et/ou de l'apparition de complications de type kératite/kératoconjonctivite).

² Le rapport d'étude complet (+ protocole) a été fourni par le demandeur.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des dysfonctionnements des glandes de Meibomius repose sur les soins d'hygiène des paupières qui consistent en un réchauffement palpébral suivi d'un massage et éventuellement d'une toilette du bord libre. Les soins palpébraux doivent être quotidiens et prolongés. Ils sont toujours associés à des rinçages pluriquotidiens avec du sérum physiologique sans conservateur. Des larmes artificielles peuvent également être proposées pour améliorer la stabilité lacrymale mais à ce jour il n'existe pas de substitut lacrymal pris en charge permettant de compléter la phase lipidique déficiente dans les glandes de Meibomius.

Au vu des données, la Commission estime que SYSTANE BALANCE est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire liée à un dysfonctionnement des glandes de meibomius, au même titre que la solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de SYSTANE BALANCE dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale, au même titre que la solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur.

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.

La sécheresse oculaire a été définie 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 d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire ». Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius est une des causes de sécheresse oculaire. Le défaut de sécrétion des lipides par les glandes de Meibomius conduit à une anomalie de la couche lipidique du film lacrymal et à une instabilité de ce dernier, entraînant une évaporation excessive des larmes⁴.

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.

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

⁴ Dry Eye WorkShop. Définition et classification de la sécheresse oculaire, *The Ocular Surface*, Avril 2007 ; 5(2) : 76-95.

Diagnostic spécifique d'un dysfonctionnement meibomien :

L'examen du bord libre palpébral est la clé du diagnostic en cas de dysfonctionnement des glandes de meibomius :

- Aspect du bord palpébral : épaisseur, engorgement vasculaire, présence de télangiectasies, inflammation.
- Examen des glandes de Meibomius et de leurs sécrétions, notamment le volume, la facilité d'expression et la qualité.

Ces différents critères permettent de calculer un score de gravité.

La sécheresse oculaire 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 ans⁵, ce qui représente entre 3,5 et 4,7 millions de personnes en France. Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius est décrite comme la cause la plus fréquente de sécheresse oculaire par évaporation.

04.2.3. IMPACT

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

SYSTANE BALANCE élargit l'arsenal thérapeutique du traitement symptomatique de la sécheresse oculaire lié à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius 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 liée à dysfonctionnement meibomien, SYSTANE BALANCE 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 BALANCE est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale.

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 sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien.
- La prescription initiale ne peut pas excéder 6 mois de traitement.
- Le renouvellement est autorisé après examen ophtalmologique.

Après ouverture, SYSTANE BALANCE 10 ml peut être conservé pendant 6 mois.

⁵ Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly Am J Ophthalmol 1997;124:723-728.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

Le comparateur retenu est la solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur, ayant servi de comparateur pour l'étude M-13-027.

06.2. NIVEAU D'ASA

Malgré l'absence de démonstration de la pertinence clinique de l'amélioration observée sur le critère principal de jugement des études fournies, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration mineure du Service Attendu (ASA IV) par rapport à la solution de sérum physiologique (NaCl 0,9 %) sans conservateur.

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

Dans une étude rétrospective⁶, 30% des 224 patients inclus présentaient une sécheresse oculaire exclusivement associée à un dysfonctionnement meibomien et étaient symptomatiques d'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius.

On peut donc estimer la proportion de personnes atteintes de sécheresse oculaire associée un dysfonctionnement meibomien et symptomatiques d'un dysfonctionnement meibomien à environ 30% de la population âgée de plus de 65 ans (cf Épidémiologie de la pathologie), soit environ 1,2 million de personnes susceptibles d'être traitées en France.

La population cible de SYSTANE BALANCE est de l'ordre de 1,2 million de patients.

⁶ Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*. 2012; 31(5):472-8..

ANNEXE I - RESUMES TABLES DES ETUDES CONTROLEES RANDOMISEES

Référence	Aguilar AJ, Marquez MI, Albera PA, Tredicce JL, Berra A. Effects of Systane Balance on noninvasive tear film break-up time in patients with lipid-deficient dry eye. Clin Ophthalmol. 2014;8:2365-72.
Type de l'étude	Etude prospective contrôlée randomisée monocentrique, en groupes parallèles, en simple insu (investigateur en aveugle) comparant SYSTANE BALANCE à une solution saline (NaCl 0,9%)
Date et durée de l'étude	Septembre à Octobre 2012
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de SYSTANE BALANCE dans l'amélioration de la stabilité du film lacrymal (NITFBUT : <i>non invasive tear film break-up time</i>) par rapport à l'état basal après 4 semaines de traitement chez des patients souffrant de sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, comparativement à une solution saline.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgées d'au moins 18 ans, présentant une meilleure acuité visuelle corrigée $\leq 0,6$ logMAR pour les deux yeux et n'utilisant pas de gouttes oculaires topiques depuis au moins 24 heures avant la visite de screening. - NITFBUT ≤ 7 secondes dans un œil ou les deux yeux - Score d'expression des glandes de Meibomius de grade 1 ou plus dans les deux yeux - Absence évidente des glandes de Meibomius dans les deux yeux - Réponse « quelques fois » à la question d'éligibilité : « Combien de fois avez-vous eu la sensation d'œil sec entraînant l'utilisation de larmes artificielles au cours des dernières 24 heures ? » <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Intolérance ou hypersensibilité à l'un des composants des traitements à l'étude - Chirurgie oculaire ou intraoculaire ou traumatisme oculaire sévère dans les 6 mois précédant l'inclusion - Occlusion ponctuelle de tout type - Utilisation concomitante de médicaments oculaires topiques - Utilisation de médicaments systémiques pouvant favoriser la sécheresse oculaire (à part pour les patients sous traitement stable depuis plus de 30 jours avant inclusion et pendant la durée l'étude) - Infection oculaire ou systémique ou toute autre condition (kératite à herpès simplex, vaccine, varicelle, infection à mycobactérie, maladie fongique, iritis) empêchant l'administration en toute sûreté du traitement à l'étude - Port de lentilles de contact dans la semaine précédant la visite d'inclusion et tout au long de l'étude - Participation à une étude clinique sur un médicament ou un dispositif médical dans les 30 jours précédant la visite d'inclusion.
Cadre et lieu de l'étude	Etude monocentrique, centre investigateur basé en Argentine. L'étude prévoyait trois visites : <ul style="list-style-type: none"> - Visite de sélection/inclusion aux jours 0 et 2 - Visites de suivi après 2 et 4 semaines de traitement
Produits étudiés	SYSTANE BALANCE par rapport à une solution saline NaCl 0,9% (bras contrôle).

Critère de jugement principal	<p>Critère primaire d'efficacité : Variation moyenne du temps de rupture du film lacrymal (méthode non invasive, NITFBUT) après 4 semaines de traitement par rapport à sa valeur initiale (J 0).</p> <p>Critère d'évaluation de la tolérance : Evénements indésirables rapportés par le patient et l'investigateur, meilleure acuité visuelle corrigée, signes oculaires.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Critères secondaires d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - NITFBUT à chaque visite - Variation du NITFBUT à la 2^{ème} semaine de traitement - Pourcentage de variation du NITFBUT entre sa valeur initiale et la 2^{ème} et 4^{ème} semaine de traitement. <p>Critères d'efficacité exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Score moyen et pourcentage de variation de l'expression des glandes de Meibomius et de la meibographie (évaluation de l'absence complète ou partielle des glandes de Meibomius) - Score moyen et pourcentage de variation de la coloration de la conjonctive et de la cornée entre J0 et la Semaine 2 et la Semaine 4 de traitement - Changement de la densité des cellules caliciformes selon la classification de Nelson après la Semaine 2 et la Semaine 4 de traitement.
Taille de l'échantillon	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon a été basé d'après les résultats d'une étude exploratoire menée sur des patients présentant un dysfonctionnement des glandes de Meibomius. Le NITFBUT moyen était de 5,2 secondes et l'écart type maximal était de $\pm 2,88$ secondes. Le calcul de la puissance, utilisant l'hypothèse d'un écart type de 2,88 secondes, a défini qu'un échantillon de 50 patients fournirait une puissance statistique de 90% pour détecter une marge de supériorité de 2,7 secondes en utilisant un seuil de significativité statistique bilatéral $p < 0,05$.</p>
Méthode de randomisation	<p>Suite à la visite de screening et à l'attribution d'un numéro de patient en séquence numérique, les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 dans le 2 bras. Seul l'investigateur est en aveugle.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les données démographiques ont été résumées de façon descriptive. Les critères d'efficacité ont été analysés sur la population en intention de traiter (ITT). Les variations du NITFBUT entre les bras de traitement ont été analysées dans l'œil le moins bon en utilisant les tests de Mann-Whitney et les tests-t de Student avec un seuil de significativité de 5%. L'œil le moins bon était défini comme celui présentant le plus faible NITFBUT à la visite d'inclusion. Si les NITFBUT étaient identiques pour les deux yeux, l'œil droit était alors retenu.</p> <p>Les différences intra-groupes concernant la densité et le score d'expression des glandes de Meibomius ont été analysées en utilisant les tests du χ^2 ; les données de la meibographie ont été analysées avec le test de Mann-Whitney et les tests-t de Student. Les différences intra-groupes concernant les données démographiques et les caractéristiques initiales ont été analysées d'après le test non paramétrique Mann-Whitney, les tests du χ^2, ou les tests-t de Student échantillons indépendants.</p> <p>Les événements indésirables ont été résumés de façon descriptive, la meilleure acuité visuelle corrigée a été analysée avec le test Mann-Whitney, et les signes oculaires ont été analysés d'après les tests de Fischer.</p>
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>51 patients ont été randomisés. 2 patients du groupe contrôle ont retiré leur consentement avant de recevoir le traitement. 49 patients ont reçu le traitement et complété l'étude dont 25 patients dans le bras SYSTANE BALANCE et 24 dans le bras contrôle. 47 patients ont reçu le traitement pendant 28 jours et deux patients pendant 29 jours.</p>
Durée du suivi	<p>Il n'y a pas eu de période de suivi après la visite de fin d'étude, à la 4^{ème} semaine de traitement.</p>

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>La plupart des patients étaient des femmes (67,4%, n= 33/49) et de type caucasien (63,3%, n=31/49). L'âge moyen était 44 ± 19 ans (21-85 ans). Valeurs du NITFBUT (en s) = 4,60 ± 0,69 (groupe SYSTANE BALANCE) et 4,93 ± 0,80 (groupe contrôle). Les groupes sont comparables à l'inclusion.</p>																																																																					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Après 4 semaines de traitement, le NITFBUT moyen était augmenté par rapport à sa valeur initiale de 2,83 ± 0,74 secondes (IC 95% 1,70 – 4,60 secondes) dans le bras SYSTANE BALANCE et de 0,66 ± 0,55 secondes (IC 95%, 0,00 – 2,00 secondes) dans le bras contrôle. La différence moyenne du NITFBUT était de 2,17 secondes en faveur de SYSTANE BALANCE par rapport au NaCl 0,9% (IC 95% : 1,79 – 2,54, p< 0,001).</p>																																																																					
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires :</p> <table border="1" data-bbox="421 577 1369 1464"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bras SYSTANE BALANCE</th> <th>bras contrôle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">NITFBUT moyens (± ET) (s)</td> </tr> <tr> <td>visite de screening</td> <td>4,60 ± 0,69</td> <td>4,93 ± 0,80</td> </tr> <tr> <td>4^{ème} semaine</td> <td>7,43±0,51</td> <td>5,59±0,66</td> </tr> <tr> <td colspan="3">variation du NITFBUT / J0</td> </tr> <tr> <td>à la 2^{ème} semaine</td> <td>45,0%</td> <td>14,4%</td> </tr> <tr> <td>à la 4^{ème} semaine</td> <td>65,0%</td> <td>15,1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Variation du score de la coloration cornéenne totale / J0</td> </tr> <tr> <td>à la 2^{ème} semaine</td> <td>-0,76 [-54,7%]</td> <td>-0,08 [-8,3%]</td> </tr> <tr> <td>à la 4^{ème} semaine</td> <td>-1,16 [-80,0%]</td> <td>-0,13 [-10,4%]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Variation du score de la coloration de la conjonctive totale / J0</td> </tr> <tr> <td>à la 2^{ème} semaine</td> <td>-5,36 [71,9%]</td> <td>-1,00 [-21,3%]</td> </tr> <tr> <td>à la 4^{ème} semaine</td> <td>-7,52 [-98,2%]</td> <td>-1,83 [35,8%]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">La moyenne des différences entre les deux groupes de traitement concernant la coloration de la cornée totale après 4 semaines de traitement était de -5,69 (IC 95%, -7,44 à -3,93).</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Densité de cellules calciformes (% patients)</td> </tr> <tr> <td>Absence de cellules calciformes à la visite d'inclusion (J0)</td> <td>88,0%</td> <td>87,5%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Evolution de la densité de cellules calciformes à la 4^{ème} semaine (% patients)</td> </tr> <tr> <td>augmentation</td> <td>84%</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>maintien</td> <td>16%</td> <td>54,2%</td> </tr> <tr> <td>diminution</td> <td>0%</td> <td>12,5%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Expression des glandes de Meibomius et meibographie</td> </tr> <tr> <td>Score 0 ou 1 à l'inclusion</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Score 0 ou 1 à la semaine 4</td> <td>72%</td> <td>54%</td> </tr> </tbody> </table>		Bras SYSTANE BALANCE	bras contrôle	NITFBUT moyens (± ET) (s)			visite de screening	4,60 ± 0,69	4,93 ± 0,80	4 ^{ème} semaine	7,43±0,51	5,59±0,66	variation du NITFBUT / J0			à la 2 ^{ème} semaine	45,0%	14,4%	à la 4 ^{ème} semaine	65,0%	15,1%	Variation du score de la coloration cornéenne totale / J0			à la 2 ^{ème} semaine	-0,76 [-54,7%]	-0,08 [-8,3%]	à la 4 ^{ème} semaine	-1,16 [-80,0%]	-0,13 [-10,4%]	Variation du score de la coloration de la conjonctive totale / J0			à la 2 ^{ème} semaine	-5,36 [71,9%]	-1,00 [-21,3%]	à la 4 ^{ème} semaine	-7,52 [-98,2%]	-1,83 [35,8%]	La moyenne des différences entre les deux groupes de traitement concernant la coloration de la cornée totale après 4 semaines de traitement était de -5,69 (IC 95%, -7,44 à -3,93).			Densité de cellules calciformes (% patients)			Absence de cellules calciformes à la visite d'inclusion (J0)	88,0%	87,5%	Evolution de la densité de cellules calciformes à la 4^{ème} semaine (% patients)			augmentation	84%	33%	maintien	16%	54,2%	diminution	0%	12,5%	Expression des glandes de Meibomius et meibographie			Score 0 ou 1 à l'inclusion	0%	0%	Score 0 ou 1 à la semaine 4	72%	54%
	Bras SYSTANE BALANCE	bras contrôle																																																																				
NITFBUT moyens (± ET) (s)																																																																						
visite de screening	4,60 ± 0,69	4,93 ± 0,80																																																																				
4 ^{ème} semaine	7,43±0,51	5,59±0,66																																																																				
variation du NITFBUT / J0																																																																						
à la 2 ^{ème} semaine	45,0%	14,4%																																																																				
à la 4 ^{ème} semaine	65,0%	15,1%																																																																				
Variation du score de la coloration cornéenne totale / J0																																																																						
à la 2 ^{ème} semaine	-0,76 [-54,7%]	-0,08 [-8,3%]																																																																				
à la 4 ^{ème} semaine	-1,16 [-80,0%]	-0,13 [-10,4%]																																																																				
Variation du score de la coloration de la conjonctive totale / J0																																																																						
à la 2 ^{ème} semaine	-5,36 [71,9%]	-1,00 [-21,3%]																																																																				
à la 4 ^{ème} semaine	-7,52 [-98,2%]	-1,83 [35,8%]																																																																				
La moyenne des différences entre les deux groupes de traitement concernant la coloration de la cornée totale après 4 semaines de traitement était de -5,69 (IC 95%, -7,44 à -3,93).																																																																						
Densité de cellules calciformes (% patients)																																																																						
Absence de cellules calciformes à la visite d'inclusion (J0)	88,0%	87,5%																																																																				
Evolution de la densité de cellules calciformes à la 4^{ème} semaine (% patients)																																																																						
augmentation	84%	33%																																																																				
maintien	16%	54,2%																																																																				
diminution	0%	12,5%																																																																				
Expression des glandes de Meibomius et meibographie																																																																						
Score 0 ou 1 à l'inclusion	0%	0%																																																																				
Score 0 ou 1 à la semaine 4	72%	54%																																																																				
Evénements indésirables	<p>Aucun événement indésirable n'a été rapporté dans le bras SYSTANE BALANCE et dans le bras contrôle. Meilleure acuité visuelle corrigée stable entre J0 et la semaine 4. Amélioration des signes oculaires dans les 2 bras.</p>																																																																					

Référence	M-13-027 (étude non publiée – rapport d'étude complet fourni)
Type de l'étude	Etude prospective, randomisée, multicentrique, en simple insu (investigateur en aveugle), en groupes parallèles comparant SYSTANE BALANCE à une solution saline (NaCl 0,9%)
Date et durée de l'étude	6 février 2014 – 13 janvier 2015 Durée du traitement : 90 jours
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité de SYSTANE BALANCE par rapport à une solution saline (sérum physiologique à 0,9% sans conservateur) sur le critère principal de la stabilité du temps de rupture du film lacrymal (Tear Film break-up Time, TFBUT) après 35 jours de traitement
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujets adultes \geq 18 ans présentant un diagnostic de sécheresse oculaire d'au moins 6 mois précédant l'inclusion ; - Toutes les conditions suivantes dans au moins un œil lors de la sélection (J-15) : <ul style="list-style-type: none"> o Dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) de grade \leq 2 en termes de facilité d'expression (meibographie) et de grade \leq 2 en termes de qualité du meibum, o Moyenne des 3 mesures du temps de rupture du film lacrymal (Tear Film Break-Up Time, TFBUT) \leq 5 secondes, o Test de Schirmer I sans anesthésie \geq 3 mm ; - Score de symptômes appelé 'Indice de maladie de la surface oculaire' (Ocular Surface Disease Index, OSDI) \geq 18 à la visite d'inclusion (J0) ; - Meilleure acuité visuelle corrigée (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) \geq 55 lettres dans chaque œil, sur l'échelle ETDRS lors de la sélection (J-15). <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant toute condition médicale empêchant la participation à l'étude en toute sécurité ou pouvant interférer avec les résultats d'efficacité - Patients ayant commencé, arrêté ou changé un traitement consistant en l'hygiène de leurs paupières dans les 30 jours précédant l'inclusion - Patients sous traitement oculaire à base de chlorure de benzalkonium (BAK) ou tout autre produit ayant une toxicité oculaire dans les 30 jours précédant la visite d'inclusion - Utilisation de larmes artificielles, gels ou lubrifiants oculaires dans les 4 heures précédant la visite d'inclusion - Femmes en âge de procréer: - actuellement enceinte, ou présentant un résultat positif au test de grossesse de la visite d'inclusion, ou allaitant, ou ne consentant pas à utiliser de méthodes contraceptives pendant la durée de l'étude. - Hypersensibilité ou allergie à l'un des traitements ou composant des traitements à l'étude - Ayant une réaction allergique en cours - Anomalies oculaires pouvant interférer avec l'efficacité ou la sécurité - Prise de traitement systémique pouvant engendrer une sécheresse oculaire (antihistaminiques, antidépresseurs, antipsychotiques) sauf si traitement stable depuis au moins 30 jours avant la visite d'inclusion et que la posologie sera maintenue stable pendant la durée de l'étude - Antécédents de chirurgie oculaire ou intraoculaire (incluant les injections périoculaires de Botox), chirurgie de la paupière, procédure keratorefractive, transplantation cornéenne, traumatisme oculaire grave dans l'année précédant l'inclusion; - Infection oculaire en cours (bactérienne, virale ou fongique), inflammation en cours non reliée à la sécheresse oculaire comme uvéite, iritis, blépharite, conjonctivite allergique en cours, etc

	<ul style="list-style-type: none"> - Insertion de clou méatique ou procédure de diathermie réalisée dans les 30 jours précédant l'inclusion - Maladie qui peut selon l'investigateur interférer avec les paramètres de l'étude - Sujets présentant une rosacée oculaire active associée à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius - Participation à un essai clinique (médicament ou dispositif médical) dans les 30 jours précédant l'inclusion - Port de lentilles de contact dans les 30 jours précédant l'inclusion, ou refus de pas utiliser de lentilles de contact pendant la durée de l'étude - Refus de ne pas utiliser de larmes, gels ou lubrifiants oculaires additionnels (autre que le traitement à l'étude assigné) pendant la durée de l'étude
Cadre et lieu de l'étude	45 centres investigateurs ont participé à l'étude : France (16) ; Allemagne (5) ; Espagne (6) ; Pays-Bas (4) ; Royaume-Unis (6) ; Italie (5) ; Pologne (3)
Produits étudiés	SYSTANE BALANCE versus Solution saline (sérum physiologique à 0,9% sans conservateur) : une goutte 4 fois par jour dans chaque œil de J0 à J35, puis une goutte dans chaque œil selon les besoins de J35 à J90
Critère de jugement principal	Evolution du score du temps de rupture du film lacrymal (TFBUT) depuis l'inclusion (J0) jusqu'au Jour 35
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères d'efficacité secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolution du score de coloration cornéenne totale (CCT ou Total Ocular Surface Staining, TOSS) depuis l'inclusion jusqu'à J35 ; - Evolution du score relatif à l'intensité des symptômes ressentis ('Indice de maladie de la surface oculaire', OSDI) depuis l'inclusion jusqu'à J35; - Evolution du score de satisfaction du traitement lors de l'évaluation de l'Impact de la sécheresse oculaire dans la vie quotidienne, (Impact of Dry Eye on Everyday Life, IDEEL) depuis l'inclusion jusqu'à J35; - Evolution du score d'inconfort au traitement de l'Impact de la sécheresse oculaire dans la vie quotidienne, (Impact of Dry Eye on Everyday Life, IDEEL) depuis l'inclusion jusqu'à J35; <p><u>Critères d'efficacité de soutien :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolution du score DGM (meibographie) depuis l'inclusion jusqu'à J35; - Evolution du score DGM (qualité du meibum) depuis l'inclusion jusqu'à J35 ; - Evolution du TFBUT depuis l'inclusion jusqu'à J15 ; - Evolution du score de CCT depuis l'inclusion jusqu'à J15; - Evolution du score DGM (meibographie) depuis l'inclusion jusqu'à J15; - Evolution du score DGM (qualité du meibum) depuis l'inclusion jusqu'à J15 ; - Fréquence de dosage pendant la phase II du traitement (J35 à J90) <p><u>Tolérance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survenue d'effets indésirables liée à l'exposition au traitement jusqu'à 90 jours d'utilisation. - Meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) réalisée à chaque visite ; - Examen par lampe à fente réalisé à chaque visite
Taille de l'échantillon	Avec 294 sujets dans l'analyse ITT, cette étude avait environ 90% de puissance de démontrer que SYSTANE BALANCE est supérieure à la solution saline (sérum physiologique à 0,9% sans conservateur) pour la variation du TFBUT par rapport à la référence, si la différence de variation par rapport à la référence était de 0,945 secondes. La taille de l'échantillon nécessaire pour atteindre la même puissance est de 70 sujets seulement, si la différence de traitement attendue est de 2,0 secondes.
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée
Méthode d'analyse des résultats	Deux analyses ont été définies au protocole sur le <u>critère principal</u> avec une méthode permettant le contrôle global du taux d'erreur de type I : Analyse intermédiaire (= analyse principale) : lorsque 40% du total des sujets prévus ont réalisé ou interrompu l'étude et que le quota de sujets Français prévu

	<p>(30% du nombre total des sujets randomisés) est atteint.</p> <p>Analyse finale (=analyse supportive) : lorsque la totalité des sujets randomisés ont terminé l'étude.</p> <p>Les <u>hypothèses d'efficacité secondaires</u> ne sont pertinentes que si l'hypothèse nulle d'efficacité principale est d'abord rejetée au seuil de significativité de 5% (bilatéral). Suivant le rejet de l'hypothèse nulle d'efficacité principale, chaque hypothèse secondaire est testée dans un ordre précis des critères d'évaluation. Chaque hypothèse n'est évaluée que si les hypothèses précédentes sont statistiquement significatives au seuil de significativité de 5% (bilatéral).</p> <p>Aucune hypothèse formelle n'a été développée sur les <u>critères d'efficacité de soutien</u> et les valeurs statistiques de significativité p associées sont données à des fins descriptives uniquement.</p> <p>Analyses réalisées sur la population en intention de traiter.</p>											
RESULTATS												
Nombre de sujets analysés	<p>214 patients randomisés dont 112 dans le bras SYSTANE BALANCE et 102 dans le bras Solution Saline.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population en Intention de Traiter (ITT) : 214 patients - Population Per Protocole (PP) : 180 patients (patients ayant une déviation majeure du protocole exclus de la population Per Protocole) - Population de l'analyse du profil de sécurité : 210 patients <p>Quatre patients (2 du groupe Solution Saline à 0,9% et 2 du groupe SYSTANE BALANCE) n'ont pas reçu le traitement expérimental après la randomisation et ont été exclus des analyses PP et du profil de sécurité.</p> <p>Au total, 84,6% des patients randomisés ont été jusqu'au bout de l'étude.</p>											
Durée du suivi	3 mois à compter de l'inclusion											
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Dans l'analyse ITT (analyse intermédiaire), les patients inclus étaient principalement âgés de 18 à 64 ans (52,9% avec un âge moyen de 61,9 ans) ; 74,6% étaient des femmes ; 92,8% étaient caucasiens</p> <p>Aucune différence clinique significative n'a été observée entre les groupes d'études au regard des paramètres démographiques.</p>											
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Analyse intermédiaire (analyse principale) :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Valeurs de TFBUT (s)</th> </tr> <tr> <th>A l'inclusion</th> <th>A J35</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>groupe SYSTANE BALANCE</td> <td>3,8±0,2</td> <td>5,6±0,3 à J35</td> </tr> <tr> <td>Solution Saline à 0,9%</td> <td>3,8±0,2</td> <td>4,2±0,2 à J35</td> </tr> </tbody> </table> <p>L'évolution du TFBUT moyen au Jour 35 par rapport à l'inclusion était de 1,8 (±0,3) secondes dans le groupe SYSTANE BALANCE et de 0,5 (±0,3) secondes dans le groupe Solution Saline à 0,9% (IC 95% : 1,3 ; 2,4 et -0,1 ; 1,11, respectivement). La différence moyenne du TFBUT était de 1,3 (±0,4) secondes en faveur de SYSTANE BALANCE par rapport à la Solution Saline à 0,9%) (IC 95% : 0,5 ; 2,1, p = 0,0012). La valeur statistique de significativité p associée étant inférieure à la valeur alpha <0,0021 pré-établie.</p> <p>Analyse finale (analyse supportive) :</p> <p>L'évolution du TFBUT moyen au Jour 35 par rapport à l'inclusion était de 1,5 (±0,2) secondes dans le groupe SYSTANE BALANCE et de 0,5 (±0,2) secondes dans le groupe Solution Saline à 0,9% (IC 95% : 1,1 ; 1,9 et 0,1 ; 1,0, respectivement). La différence moyenne du TFBUT était de 1,0 (±0,3) secondes en faveur de SYSTANE BALANCE par rapport à la Solution Saline à 0,9%) (p = 0,0011).</p> <p>Les résultats de l'analyse finale confirment les résultats de l'analyse intermédiaire.</p>		Valeurs de TFBUT (s)		A l'inclusion	A J35	groupe SYSTANE BALANCE	3,8±0,2	5,6±0,3 à J35	Solution Saline à 0,9%	3,8±0,2	4,2±0,2 à J35
	Valeurs de TFBUT (s)											
	A l'inclusion	A J35										
groupe SYSTANE BALANCE	3,8±0,2	5,6±0,3 à J35										
Solution Saline à 0,9%	3,8±0,2	4,2±0,2 à J35										

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires			
	Critère	SYSTANE BALANCE (N=112)	Solution Saline à 0,9% (N=102)	Différence moyenne entre les traitements
	Evolution du score de coloration cornéenne totale (CCT ou <i>Total Ocular Surface Staining</i>, TOSS) depuis l'inclusion jusqu'à J35			
		-0,81 (±0,14) (IC95% = -1,09 ; -0,52)	-0,64 (±0,15) (IC95% = -0,94 ; -0,34)	-0,17 (±0,21) (IC95% = -0,58 ; 0,25) p = 0,4289
	Evolution du score relatif à l'intensité des symptômes ressentis ('Indice de maladie de la surface oculaire', OSDI) depuis l'inclusion jusqu'à J35			
		-13,7 (±1,44) (IC95% = -16,5 ; -10,8)	-8,38 (±1,56) (IC95% = -11,5 ; -5,30)	-5,27 (±2,13) (IC95% = -9,47 ; -1,07)
	Evolution du score de satisfaction du traitement lors de l'évaluation de l'Impact de la sécheresse oculaire dans la vie quotidienne, (<i>Impact of Dry Eye on Everyday Life</i>, IDEEL) depuis l'inclusion jusqu'à J35			
		21,51 (±2,43) (IC95% = 16,72 ; 26,30)	5,50 (±2,65) (IC95% = 0,27 ; 10,73)	16,01 (±3,60) (IC95% = 8,92 ; 23,11)
	Evolution du score d'inconfort au traitement lors de l'évaluation de l'Impact de la sécheresse oculaire dans la vie quotidienne, (<i>Impact of Dry Eye on Everyday Life</i>, IDEEL) depuis l'inclusion jusqu'à J35			
		1,30 (±1,56) (IC95% = -1,77 ; 4,36)	0,77 (±1,70) (IC95% = -2,57 ; 4,12)	0,52 (±2,30) (IC95% = -4,02 ; 5,06)
Effets indésirables	Critère de jugement de soutien			
	Critère	SYSTANE BALANCE (N=112)	Solution Saline à 0,9% (N=102)	Différence moyenne entre les traitements
	Evolution du score DGM (meibographie) depuis l'inclusion jusqu'à J35			
		0,21 [0,05]	-0,12 [0,06]	0,09 (0,08)
	Evolution du score DGM (qualité du meibum) depuis l'inclusion jusqu'à J35			
		-0,10 [0,05]	-0,13 [0,05]	0,02 (0,07)
	Evolution du TFBUT depuis l'inclusion jusqu'à J15			
		0,70 [0,20]	0,10 [0,21]	0,60 (0,30)
	Evolution du score de CCT depuis l'inclusion jusqu'à J15			
		-0,72 [0,15]	-0,29 [0,15]	-0,44 (0,21)
	Evolution du score DGM (meibographie) depuis l'inclusion jusqu'à J15			
		-0,12 [0,05]	-0,10 [0,06]	-0,02 (0,08)
	Evolution du score DGM (qualité du meibum) depuis l'inclusion jusqu'à J15			
		-0,12 [0,05]	0,09 [0,05]	-0,03 (0,07)
	Fréquence moyenne d'administration quotidienne au cours des 7 derniers jours de la phase II du traitement (J35 à J90)			
	3,3 fois	4,0 fois		
Aucun évènement indésirable grave lié aux traitements n'a été rapporté durant l'étude. Au total, 7 patients ont quitté précocement l'étude en raison d'un évènement indésirable survenu au cours du traitement (trois patients du groupe SYSTANE BALANCE et un patient du groupe Solution Saline à 0,9%). Aucun effet indésirable systémique n'a été rapporté. Les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient oculaires : l'irritation de l'œil, l'intolérance au produit, la douleur oculaire, un larmoiement excessif, la sensation anormale dans l'œil, l'hyperémie conjonctivale, la sécheresse oculaire, l'écoulement oculaire, la sensation d'un corps étranger dans l'œil, la photophobie, et la vision floue. Leur incidence était de 8,2% dans le groupe SYSTANE BALANCE et 3,0% dans le groupe Solution Saline à 0,9%.				