

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
15 décembre 2015

CONCLUSIONS

OPTIVE FUSION, solution stérile pour usage ophtalmique topique

Demandeur : ALLERGAN France SAS (France)

Fabricant : ALLERGAN Pharmaceuticals Ireland (Irlande)

Flacon multidose stérile de 10 mL, code ACL 3401060060718

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 : - l'intérêt thérapeutique compte tenu de l'amélioration de la symptomatologie de l'œil sec, - l'intérêt de santé publique au vu de la fréquence de la sécheresse oculaire.
Comparateur retenu :	Aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.
Amélioration du SA :	ASA V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	Deux études spécifiques ont été fournies : - L'étude Baudoin (rapport d'étude détaillé disponible) est une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (évaluateur indépendant) visant à montrer la non-infériorité d'OPTIVE FUSION par rapport à VISMED MULTI sur un critère objectif de quantification des lésions de kératite à J35. Quatre-vingt patients ont été randomisés et la durée totale du suivi était de 3 mois. - L'étude Simmons (publication et rapport d'étude détaillé fournis) est une étude prospective, multicentrique, à trois bras, randomisée en double insu visant à montrer la non-infériorité d'OPTIVE FUSION et d'une autre solution par rapport à REFREH TEARS (solution non remboursée en France) sur le score OSDI de qualité de vie des patients à 90 jours. Trois cent cinq patients ont été randomisés.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
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 la lampe à fente. - Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. - Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. - Après ouverture du flacon, OPTIVE FUSION peut être utilisé pendant 6 mois.
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

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 de 10 mL avec conservateur.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

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. COMPARATEURS REVENDIQUES

VISMED MULTI, solution pour usage ophtalmique topique, flacon multidose de 10 mL sans conservateur.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Solution stérile présentée dans un flacon multidose de 10 mL avec conservateur. La composition qualitative d'OPTIVE FUSION est la suivante :

Carboxyméthylcellulose (7LFPH)	0,5%
Hyaluronate de sodium	0,1%
Glycérine	0,9%
Erythritol	0,5%
Acide borique	0,7%
Borate de sodium décahydraté	0,002%
Citrate de sodium dihydraté	0,1%
Chlorure de potassium	0,14%
Chlorure de calcium	0,006%
Chlorure de magnésium hexahydraté	0,006%
Purite®	0,01%
Eau ppi	qsp 100%

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Lubrification oculaire.

03.4. ACTE OU PRESTATION ASSOCIE(E)

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Deux études de non-infériorité spécifiques à OPTIVE FUSION sont fournies :

- **L'étude Baudoin** (MAF-AGN-OPH-DE-016, clinical trials : [NCT02117687](#)) : il s'agit d'une étude non publiée. Le rapport d'étude complet est fourni.
- **L'étude Simmons et al.**¹ (clinical trials : [NCT01294384](#)) : il s'agit d'une étude publiée et le rapport d'étude est également fourni.

Chacune des études est détaillée dans un résumé tabulé disponible en [Annexe I](#).

L'étude Baudoin est une étude prospective, multicentrique, randomisée (1:1), en simple insu (évaluateur indépendant), en groupes parallèles. Son objectif était de démontrer la non-infériorité d'OPTIVE FUSION par rapport à un VISMED MULTI² sur la base du changement du score de coloration cornéenne et conjonctivale entre l'état basal et J35, chez des patients adultes avec sécheresse oculaire modérée à sévère objectivée, notamment par des tests colorimétriques. L'étude a également évalué la tolérance d'OPTIVE FUSION après 3 mois de traitement. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé a priori et argumenté. L'étude a inclus 80 patients (40 par groupe de traitement) en prenant en compte une perte d'efficacité consentie de 2 points sur l'échelle d'Oxford. Après 35 jours, les deux traitements ont réduit le score moyen de coloration de la surface oculaire de façon similaire, vérifiant l'hypothèse de non-infériorité d'OPTIVE FUSION par rapport à VISMED MULTI. 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. Au regard des indications revendiquées, le critère de jugement principal est cliniquement pertinent et la perte d'efficacité consentie argumentée.

L'étude Simmons est une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée (1:1:1), en double insu. Son objectif était de démontrer la non-infériorité de deux nouvelles formulations (CHO-1 ie OPTIVE FUSION et CHO-2) par rapport REFERESH TEARS³ sur la base du changement du score OSDI entre l'état basal et J90, chez des patients adultes avec sécheresse oculaire quel que soit le stade. L'étude a également évalué la tolérance des trois solutions. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé a priori. L'étude a inclus

¹ Simmons P, Liu H, Carlisle-Wilcox C *et al.* Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subjects with dry eye disease: a 3-month, multicenter, active-controlled, randomized trial. Clin Ophthalmol. 2015. 15:9:665-75.

² solution sans conservateur à base d'acide hyaluronique concentré à 0,18% indiquée dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

³ solution à base de carmellose à 0,5% (non remboursée en France)

305 patients (101 dans le groupe CHO-1, 100 dans le groupe CHO-2 et 104 dans le groupe REFRESH TEARS) en prenant en compte une perte d'efficacité consentie de 7.3 points sur l'échelle OSDI. Après 90 jours, les trois traitements ont réduit le score OSDI moyen de façon similaire, vérifiant les hypothèses de non-infériorité de CHO-1 et CHO-2 par rapport à REFRESH TEARS. Les traitements ont également réduit les scores d'imprégnation cornéenne et conjonctivale, les symptômes et le TBUT. Aucun événement indésirable grave lié aux traitements n'a été rapporté durant l'étude. L'étude porte sur des indications plus larges que celles revendiquées dans la demande. Une analyse du sous-groupe de patients ayant une kératoconjonctivite sèche sévère est proposée mais n'a pas été retenue dans la mesure où cette analyse n'était pas prévue au protocole. De plus, l'analyse de la non-infériorité du critère de jugement principal a été réalisée sur la population en intention de traiter en première intention et non sur la population en per protocole. Enfin, la perte d'efficacité consentie sur le score OSDI ne trouve pas de justification clinique.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les études cliniques rapportent les événements indésirables suivants :

- Pour la population de 40 patients ayant bénéficié d'OPTIVE FUSION dans Baudoin : 4 cas de prurits, 1 kératite, 1 irritation au site d'instillation et 1 douleur au site d'instillation.
- Pour les 102 patients ayant bénéficié d'OPTIVE FUSION dans l'étude Simmons *et al.* : 1 sécheresse oculaire, 1 écoulement, 1 hyperémie oculaire, 1 prurit, 1 douleur oculaire, 1 augmentation du volume lacrymal, 1 chalazion, 1 sensation de corps étranger, 1 irritation au site d'instillation, 1 exfoliation de la paupière, 1 photophobie et 1 douleur au site d'instillation.

Aucune donnée de matériovigilance en France n'est disponible, OPTIVE FUSION n'étant pas commercialisé. Dans les autres pays où OPTIVE FUSION est commercialisé, sur la période du 1^{er} décembre 2014 au 30 septembre 2015, il a été enregistré un total de 16 cas de matériovigilance liés à des événements indésirables (6 en Allemagne, 2 au Royaume Uni et en Afrique du sud, 1 en Turquie, au Portugal, en Suède, en Espagne, au Canada et en Italie) dont :

1) Événements indésirables non cotés ou sérieux :

- 3 cas médicalement confirmés (1 cas de gonflement de la paupière, 1 cas de somnolence, 1 érythème oculaire) ;
- 3 cas non médicalement confirmés (1 cas de sensation anormale dans l'œil, 1 cas de décoloration du produit suite à l'instillation, 1 blessure superficielle de l'œil suite à l'extraction par le patient de la goutte instillée)

2) Événements indésirables non graves :

- 6 cas médicalement confirmés (1 cas d'écoulement oculaire, 2 cas d'irritation oculaire, 2 cas d'hyperhémie oculaire, 1 cas de prurit au site d'installation)
- 4 cas non médicalement confirmés (1 cas d'œil sec, 2 cas d'hyperhémie oculaire, 1 cas de vision trouble).

Au total, l'étude de Baudoin et al. démontre la non-infériorité d'OPTIVE FUSION par rapport à VISMED MULTI sur la base du changement du score d'imprégnation cornéenne et conjonctivale, entre l'état basal et J35 chez des patients adultes avec sécheresse oculaire modérée à sévère objectivée, notamment, par des tests colorimétriques. La seconde étude, réalisée dans des indications plus larges que celles revendiquées pour la demande d'inscription sur la LPPR, apporte des données complémentaires sur la tolérance d'OPTIVE FUSION.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE

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, OPTIVE FUSION est proposé après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères), au même titre que les autres substituts lacrymaux ayant obtenu un service attendu/rendu suffisant⁴.

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

OPTIVE FUSION 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 montrent l'intérêt thérapeutique d'OPTIVE FUSION 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 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

⁴ HYLOVIS, HYLOVIS MULTI, VISMED, CATIONORM, OPTIVE, SYSTANE ULTRA et SYSTANE ULTRA UD.

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

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

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. ÉPIDÉMIOLOGIE 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 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.

OPTIVE FUSION 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 kératoconjonctivite, OPTIVE FUSION a un intérêt de santé publique.

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

La Commission retient les indications suivantes : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

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.

05.2. 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 la lampe à fente.
- Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement.
- Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.
- Après ouverture du flacon, OPTIVE FUSION peut être utilisé pendant 6 mois.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

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

06.2. NIVEAUX D'ASA

Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un substitut lacrymal par rapport à un autre. Aucune donnée clinique spécifique ne précise l'intérêt d'OPTIVE FUSION par rapport aux autres produits inscrits sur la LPPR.

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

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 ans³, 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.

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

Référence	Etude Baudoin (MAF-AGN-OPH-016, non publiée) → Rapport d'étude fourni. A multi-centre, investigator-masked, randomised, controlled, parallel-group, study to compare the safety and efficacy of OPTIVE FUSION with VISMED MULTI for 3 months in the management of dry eye.
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (investigateur en insu), de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 14 mai 2014. Visite du dernier patient : 17 mars 2015. Durée de l'étude : 10 mois.
Objectif de l'étude	Montrer la non-infériorité d'OPTIVE FUSION par rapport à VISMED MULTI en termes d'efficacité (diminution des lésions de kératite) chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère avec kératoconjonctivite sèche (objectivé par des tests colorimétriques). Evaluer la sécurité d'OPTIVE FUSION après 3 mois d'utilisation.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> - Patient âgé de plus de 18 ans. - Utilisation de substituts lacrymaux depuis au moins 3 mois. - Utilisation de larmes artificielles sans conservateur au moins 2 fois par jour en moyenne depuis au moins 2 semaines avant l'inclusion (période de wash out). - Score de qualité de vie selon l'échelle OSDI⁹ ≥ 22 témoignant de symptômes d'intensité modérée à sévère. - Une des deux conditions suivantes dans au moins un œil : - o Score global du test d'imprégnation cornéenne ≥ 4 et ≤ 9 sur l'échelle d'Oxford en 15 points (diagnostic de la kératoconjonctivite par des tests colorimétriques). et - o Au moins un des signes objectifs suivants : ▪ Volume lacrymal diminué : test de Schirmer sans anesthésie ≥ 3 mm et ≤ 9 mm / 5 minutes. ou ▪ 3 mesures consécutives du temps de rupture du film lacrymal (TBUT) ≤ 10 s. <u>Critères de non-inclusion :</u> - Meilleure acuité visuelle corrigée > 1/10. - Blépharite modérée ou sévère. - Sécheresse oculaire sévère avec l'un des troubles suivants : anomalies de la paupière, troubles cornéens, métaplasie au niveau de la surface oculaire, kératite filamenteuse, néovascularisation cornéenne. - Antécédents de moins de 3 mois d'un traumatisme oculaire, d'une infection oculaire ou d'une inflammation oculaire. - Antécédents d'au moins 2 ans de pathologies allergiques oculaires ou d'herpès oculaire. - Antécédents de chirurgie de la cataracte, LASIK, kératectomie photoréfractive et autres chirurgies du limbe ou incision de la cornée dans les 12 derniers mois.

⁹ L'auto-questionnaire OSDI (ocular surface disease index) permet d'évaluer les symptômes d'irritation oculaire dus à un syndrome de sécheresse oculaire et leur impact sur la fonction visuelle. Le score maximal pouvant être obtenu est 100, score corrélé à l'augmentation de la gravité des symptômes et au handicap visuel.

	- Utilisation au cours du mois précédent l'étude ou programmée entre le premier jour et le troisième mois de l'étude : isotrétinoïde, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, pimecrolimus, tacrolimus, tout médicament intra ou périoculaire, bouchons lacrymaux ou cautérisation, lentilles de contact. - Utilisation de produits ophtalmiques au cours de 2 semaines précédant l'étude exceptées les larmes artificielles.
Cadre et lieu de l'étude	15 centres : 14 en France et 1 au Royaume-Uni.
Produits étudiés	OPTIVE FUSION ou VISMED MULTI (contrôle actif). Posologie : 1 à 2 gouttes instillée dans chaque œil de 2 à 6 fois par jour.
Critère de jugement principal	Evaluation de la non-infériorité d'OPTIVE FUSION par rapport à VISMED MULTI sur la base des variations moyennes obtenues entre J35 et l'inclusion du score d'imprégnation cornéenne et conjonctivale sur l'échelle en 15 points d'Oxford sur l'œil le plus sévèrement atteint.
Critères de jugement secondaires	Evaluation de : - Score d'imprégnation cornéenne à 3 mois (score d'Oxford). - OSDI à J35. - Efficacité par le patient. - Symptomatologie de la sécheresse oculaire. - Test de Schirmer sans anesthésie à J35. - TBUT.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires selon les hypothèses suivantes : - Puissance $(1 - \beta) = 90 \%$. - Risque de première espèce en bilatéral $(\alpha) : 5 \%$. - Borne de non-infériorité sur l'échelle d'Oxford : 2 points (argumentation du choix de cette borne fournie). - Déviation standard (SD) : 2,5. Nombre de sujets nécessaires par groupe : 34. En tenant compte des éventuelles sorties d'essai (15%), le nombre de patients a été porté à 80, au total.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 par bloc de 4.
Méthode d'analyse des résultats	Unité statistique pour le critère de jugement principal : l'œil le plus sévèrement atteint à l'inclusion. Critère de jugement principal : analyse en per protocole, confirmée par l'analyse en intention de traiter sur un modèle de covariance (ANCOVA). Critères de jugement secondaires : ANCOVA et test de Cochran-Mantel-Haenszel. Gestion des données manquantes (LOCF).
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Population en ITT : 80 patients (40 par groupe). Population en PP : 66 patients (35 dans le groupe VISMED MULTI et 31 dans le groupe OPTIVE FUSION)
Durée du suivi	Durée de suivi de 3 mois avec : - J1 → visite d'inclusion. - J8 → donnée d'observance et de tolérance (appel téléphonique). - J35 ± 7 jours → visite pour la mesure du critère de jugement principal. - J84 ± 7 jours → visite finale pour la mesure de l'efficacité et de la tolérance (critères de jugement secondaires). 5 patients sortis prématurément de l'étude (2 patients ayant eu un événement indésirable dans le groupe VISMED MULTI, 1 perdu de vue dans le groupe VISMED MULTI, 2 patients pour autres raisons – 1 dans chaque groupe de traitement).

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

	OPTIVE FUSION (n=40)	VISMED MULTI (n=40)
Genre		
Masculin	4 (10%)	7 (17.5%)
Féminin	36 (90%)	33 (82.5%)
Age		
< 65 ans	17 (42.5%)	25 (62.5%)
≥ 65 ans	23 (57.5%)	15 (37.5%)
Sjögren associé	6 (15%)	5 (12.5%)
Score global de coloration de la surface oculaire (échelle d'Oxford)		
score d'Oxford ≤6 objectivant une kératoconjonctivite sèche d'intensité modérée	33 (82.5%)	34 (85%)
score d'Oxford > 6 objectivant une kératoconjonctivite sèche d'intensité sévère	7 (17.5%)	6 (15%)
Test de Schirmer sans anesthésie		
≤ 5 mm/ 5 min	14 (35%)	15 (37.5%)
> 5 mm/ 5 min	26 (65%)	25 (62.5%)

Comparabilité des deux groupes de traitement.

Variations moyennes du score global de coloration de la surface oculaire coté selon le score d'Oxford de 0 à 15 (résultats pour l'œil le plus atteint à J1)

En PP	OPTIVE FUSION n=35	VISMED MULTI n=31	Différence [OPTIVE FUSION – VISMED MULTI]	IC _{95%}	p supériorité
J1	5,2 ± 1,11	5,2 ± 1,21			
J35	3,7 ± 1,66	3,5 ± 1,69			
J35 – J1 moy ajustée	-1,5	-1,6	0,1	[-0,49 – 0,66]	NS

En ITT	OPTIVE FUSION n=35	VISMED MULTI n=31	Différence [OPTIVE FUSION – VISMED MULTI]	IC _{95%}	p supériorité
J1	5,4 ± 1,32	5,4 ± 1,55			
J35	4,1 ± 2,17	3,9 ± 2,11			
J35 – J1 moy ajustée	-1,3	-1,6	0,3	[-0,26 – 0,84]	NS

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Variations moyennes du score global de coloration de la surface oculaire coté selon le score d'Oxford de 0 à 15 (résultats pour l'œil le plus atteint à J1) :
Différence [OPTIVE FUSION – VISMED MULTI] entre J1 et J35 : -0.3 IC_{95%} [-1.10 – 0.52] (population PP).

Variations moyennes du score OSDI :

En PP	OPTIVE FUSION n=40	VISMED MULTI n=40
J1	45.5 ± 22.02	44.4 ± 17.6
J35	35.2 ± 19.3	31.5 ± 19.04
J84	28.6 ± 18.39	29.1 ± 19.02

Evaluation de l'efficacité par le patient à J84 :

En PP	OPTIVE FUSION n=35	VISMED MULTI n=31
Beaucoup empiré	-	1 (3.2%)
Empiré	-	3 (9.7%)
Identique	11 (31.4%)	10 (32.3%)
Amélioré	19 (54.3%)	13 (41.9%)
Beaucoup amélioré	5 (14.3%)	4 (12.9%)

	<u>Evaluation de la symptomatologie :</u> Critères multiples à visée descriptive. Diminution des symptômes entre J1 et J84 pour les deux groupes de traitement (brûlure, sensation de corps étranger, démangeaisons, douleur, sensation de sécheresse oculaire, sensibilité à la lumière, vision trouble). <u>Variations moyennes du test de Schirmer (résultats pour l'œil le plus atteint à J1) :</u> <table><tr><th>En PP</th><th>OPTIVE FUSION n=35</th><th>VISMED MULTI n=31</th></tr><tr><td>J1</td><td>11.1 ± 10.22</td><td>8.7 ± 7.29</td></tr><tr><td>J35</td><td>11.3 ± 9.78</td><td>9.7 ± 6.24</td></tr></table> <u>Variations moyennes du TBUT (résultats pour l'œil le plus atteint à J1) :</u> <table><tr><th>En PP</th><th>OPTIVE FUSION n=35</th><th>VISMED MULTI n=31</th></tr><tr><td>J1</td><td>5.52 ± 2.58</td><td>5.75 ± 3.15</td></tr><tr><td>J35</td><td>6.09 ± 2.84</td><td>6.47 ± 3</td></tr></table> Pour tous les critères de jugement rapportés, des résultats similaires ont été obtenus sur la population en ITT. Il est noté une utilisation plus facile du produit OPTIVE FUSION par rapport à VISMED MULTI.	En PP	OPTIVE FUSION n=35	VISMED MULTI n=31	J1	11.1 ± 10.22	8.7 ± 7.29	J35	11.3 ± 9.78	9.7 ± 6.24	En PP	OPTIVE FUSION n=35	VISMED MULTI n=31	J1	5.52 ± 2.58	5.75 ± 3.15	J35	6.09 ± 2.84	6.47 ± 3																					
En PP	OPTIVE FUSION n=35	VISMED MULTI n=31																																						
J1	11.1 ± 10.22	8.7 ± 7.29																																						
J35	11.3 ± 9.78	9.7 ± 6.24																																						
En PP	OPTIVE FUSION n=35	VISMED MULTI n=31																																						
J1	5.52 ± 2.58	5.75 ± 3.15																																						
J35	6.09 ± 2.84	6.47 ± 3																																						
Effets indésirables	16 événements rapportés par 9 patients : <table><tr><th></th><th>OPTIVE FUSION n=40 (n, [E])</th><th>VISMED MULTI n=40 (n, [E])</th></tr><tr><td>Sensation anormale dans l'œil</td><td>-</td><td>1 [1]</td></tr><tr><td>Sécheresse oculaire</td><td>-</td><td>2 [2]</td></tr><tr><td>Ecoulement</td><td>-</td><td>1 [1]</td></tr><tr><td>Irritation</td><td>-</td><td>2 [2]</td></tr><tr><td>Prurit</td><td>2 [3]</td><td>-</td></tr><tr><td>Irritation palpébrale</td><td>-</td><td>1 [1]</td></tr><tr><td>Kératite</td><td>1 [1]</td><td>-</td></tr><tr><td>Vision trouble</td><td>-</td><td>1 [1]</td></tr><tr><td>Inconfort au site d'instillation</td><td>-</td><td>1 [1]</td></tr><tr><td>Irritation au site d'instillation</td><td>1 [1]</td><td>-</td></tr><tr><td>Douleur au site d'instillation</td><td>1 [1]</td><td>-</td></tr><tr><td>Prurit au site d'instillation</td><td>1 [1]</td><td>-</td></tr></table>		OPTIVE FUSION n=40 (n, [E])	VISMED MULTI n=40 (n, [E])	Sensation anormale dans l'œil	-	1 [1]	Sécheresse oculaire	-	2 [2]	Ecoulement	-	1 [1]	Irritation	-	2 [2]	Prurit	2 [3]	-	Irritation palpébrale	-	1 [1]	Kératite	1 [1]	-	Vision trouble	-	1 [1]	Inconfort au site d'instillation	-	1 [1]	Irritation au site d'instillation	1 [1]	-	Douleur au site d'instillation	1 [1]	-	Prurit au site d'instillation	1 [1]	-
	OPTIVE FUSION n=40 (n, [E])	VISMED MULTI n=40 (n, [E])																																						
Sensation anormale dans l'œil	-	1 [1]																																						
Sécheresse oculaire	-	2 [2]																																						
Ecoulement	-	1 [1]																																						
Irritation	-	2 [2]																																						
Prurit	2 [3]	-																																						
Irritation palpébrale	-	1 [1]																																						
Kératite	1 [1]	-																																						
Vision trouble	-	1 [1]																																						
Inconfort au site d'instillation	-	1 [1]																																						
Irritation au site d'instillation	1 [1]	-																																						
Douleur au site d'instillation	1 [1]	-																																						
Prurit au site d'instillation	1 [1]	-																																						
Observations	- Le double aveugle n'est pas respecté (compte tenu du mode d'administration). Toutefois l'investigateur ignorait le traitement pris par le patient. - Le nombre de sujets sur la population PP dans le groupe OPTIVE (n=31) est inférieur à la taille de l'échantillon calculée a priori (n=34). - De nombreux patients sont exclus de l'analyse per protocole (12,5% dans le groupe OPTIVE FUSION, 22,5% dans le groupe VISMED Multi). - Les patients porteurs de lentilles sont exclus de l'étude. - Etude financée par ALLERGAN.																																							

Référence	Simmons P., Liu H., Carlisle-Wilcox C. <i>et al.</i> Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subjects with dry eye disease: a 3-month, multicenter, active-controlled, randomized trial. Clin Ophthalmol. 2015. 15;9:665-75. Rapport d'étude et publication fournis. Disposant de résultats complets dans le rapport d'étude, seuls ces résultats sont rapportés.
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double insu, de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : mai 2011. Visite du dernier patient : septembre 2012.
Objectif de l'étude	Montrer la non-infériorité de deux formulations par rapport à REFRESH TEARS en termes de qualité de vie chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité faible à sévère. Evaluer la sécurité de deux formulations après 3 mois d'utilisation.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> - Patient âgé de plus de 18 ans. - Utilisation de larmes artificielles depuis au moins 3 mois, au moins deux fois par jour. - Score de qualité de vie selon l'échelle OSDI compris entre 18 et 65. - Score global de coloration de la surface oculaire ≥ 1 sur l'échelle modifiée du National Eye Institute (NEI). - Somme de 3 mesures du temps de rupture du film lacrymal (TBUT) ≤ 10 s. - Acuité visuelle $\geq 20/32$. <u>Critères de non-inclusion :</u> - Score initial au test de Schirmer (sous anesthésie) ≤ 2 33 / 5 min. - Score de coloration de la surface oculaire cornéenne ou conjonctivale égale à 5 dans les deux yeux à l'inclusion. - Antécédent de chirurgie du segment antérieur qui pourrait affecter la sensibilité cornéenne dans les 12 mois qui précèdent l'inclusion. - Utilisation de médicaments ophtalmiques topiques lors de l'étude ou dans les 2 semaines avant l'inclusion, autres que les larmes artificielles. - Utilisation de la ciclosporine topique dans les 3 mois avant l'inclusion. - Utilisation de médicaments systémiques qui pourraient affecter la vision ou la sécheresse oculaire. - Utilisation de lentilles de contact dans les 6 mois avant l'inclusion ou leur utilisation prévue pendant l'étude.
Cadre et lieu de l'étude	22 centres : 18 au Canada et 4 en Australie.
Produits étudiés	CHO-1 (ie OPTIVE FUSION carmellose 0,5% et acide hyaluronique 0,1%). CHO-2 (carmellose 0,5% et acide hyaluronique 0,15%). REFRESH TEARS (contrôle actif). Posologie : instillation dans chaque œil au moins 2 fois par jour.
Critère de jugement principal	Evaluation de la non-infériorité de CHO-1 et CHO-2 par rapport à REFRESH TEARS sur la base des variations moyennes obtenues entre J90 et l'inclusion du score OSDI.
Critères de jugement secondaires	Evaluation de : - Score d'imprégnation cornéenne et conjonctivale (échelle modifiée du NEI). - Symptomatologie de la sécheresse oculaire. - Test de Schirmer avec anesthésie. - TBUT.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires selon les hypothèses suivantes : - Puissance $(1 - \beta) = 80 \%$.

	- Borne de non-infériorité sur l'échelle OSDI : 7.3 points. - Erreur de type I : 0.0125. - Déviation standard : 15.65. Nombre de sujets nécessaires par groupe : 89. En tenant compte des éventuelles sorties d'essai (10%), le nombre de patients a été porté à 297, au total.																																																				
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1:1.																																																				
Méthode d'analyse des résultats	Critère de jugement principal : analyse en intention de et analyse de sensibilité sur la population en per protocole. Test χ^2 de Pearson pour les variables nominales. Changement par rapport à l'état basal pour les scores : ANOVA et tests t appariés. Gestion des données manquantes (LOCF).																																																				
RESULTATS																																																					
Nombre de sujets analysés	Population en ITT : 305 patients (101 CHO-1, 100 CHO-2, 104 REFRESH TEARS). Population en PP : 264 patients (87 CHO-1, 87 CHO-2, 90 REFRESH TEARS).																																																				
Durée du suivi	Durée de suivi de 3 mois. 19 patients sortis prématurément de l'étude.																																																				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th></th><th>CHO-1 (n=101)</th><th>CHO-2 (n=100)</th><th>REFRESH TEARS (n=104)</th></tr><tr><td>Age, ans</td><td>59.6 ± 14.5</td><td>59.2 ± 16.3</td><td>60 ± 13.3</td></tr><tr><td>Genre</td><td>77.2% ♀ / 22.8% ♂</td><td>80% ♀ / 20% ♂</td><td>86.5% ♀ / 13.5% ♂</td></tr><tr><td>Origine ethnique</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Caucasien</td><td>84.2%</td><td>85%</td><td>85.6%</td></tr><tr><td> Asiatique</td><td>9.9%</td><td>11%</td><td>7.7%</td></tr><tr><td> Afro-</td><td>3%</td><td>1%</td><td>3.8%</td></tr><tr><td> Hispanique</td><td>0%</td><td>2%</td><td>1%</td></tr><tr><td> Autres</td><td>3%</td><td>1%</td><td>1.9%</td></tr><tr><td>Score OSDI moyen</td><td>36.8 ± 13.4</td><td>38.5 ± 12.5</td><td>38.9 ± 11.9</td></tr><tr><td>TBUT moyen, s</td><td>5.2 ± 2.0</td><td>5.2 ± 1.9</td><td>5.1 ± 1.9</td></tr><tr><td>Test de Schimer, mm/5 min</td><td>8.7 ± 7.0</td><td>10.3 ± 7.2</td><td>8.9 ± 7.2</td></tr><tr><td>Score de coloration de la surface oculaire</td><td>14.0 ± 9.1</td><td>13.6 ± 8.3</td><td>13.6 ± 8.5</td></tr></table>		CHO-1 (n=101)	CHO-2 (n=100)	REFRESH TEARS (n=104)	Age, ans	59.6 ± 14.5	59.2 ± 16.3	60 ± 13.3	Genre	77.2% ♀ / 22.8% ♂	80% ♀ / 20% ♂	86.5% ♀ / 13.5% ♂	Origine ethnique				Caucasien	84.2%	85%	85.6%	Asiatique	9.9%	11%	7.7%	Afro-	3%	1%	3.8%	Hispanique	0%	2%	1%	Autres	3%	1%	1.9%	Score OSDI moyen	36.8 ± 13.4	38.5 ± 12.5	38.9 ± 11.9	TBUT moyen, s	5.2 ± 2.0	5.2 ± 1.9	5.1 ± 1.9	Test de Schimer, mm/5 min	8.7 ± 7.0	10.3 ± 7.2	8.9 ± 7.2	Score de coloration de la surface oculaire	14.0 ± 9.1	13.6 ± 8.3	13.6 ± 8.5
	CHO-1 (n=101)	CHO-2 (n=100)	REFRESH TEARS (n=104)																																																		
Age, ans	59.6 ± 14.5	59.2 ± 16.3	60 ± 13.3																																																		
Genre	77.2% ♀ / 22.8% ♂	80% ♀ / 20% ♂	86.5% ♀ / 13.5% ♂																																																		
Origine ethnique																																																					
Caucasien	84.2%	85%	85.6%																																																		
Asiatique	9.9%	11%	7.7%																																																		
Afro-	3%	1%	3.8%																																																		
Hispanique	0%	2%	1%																																																		
Autres	3%	1%	1.9%																																																		
Score OSDI moyen	36.8 ± 13.4	38.5 ± 12.5	38.9 ± 11.9																																																		
TBUT moyen, s	5.2 ± 2.0	5.2 ± 1.9	5.1 ± 1.9																																																		
Test de Schimer, mm/5 min	8.7 ± 7.0	10.3 ± 7.2	8.9 ± 7.2																																																		
Score de coloration de la surface oculaire	14.0 ± 9.1	13.6 ± 8.3	13.6 ± 8.5																																																		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<u>Variations moyennes du score OSDI entre J0 et J90 :</u> <table><tr><th>En ITT</th><th>CHO-1</th><th>CHO-2</th><th>REFRESH TEARS</th></tr><tr><td>J0</td><td>36.8 ± 13.4</td><td>38.5 ± 12.5</td><td>38.9 ± 11.9</td></tr><tr><td>Différence à J90</td><td>-14.72 ± 16.32</td><td>-12.75 ± 17.61</td><td>-14.49 ± 16.44</td></tr></table> CHO-1 vs REFRESH TEARS : -2.03 IC_{95%} [-5.50 – 1.44] CHO-2 vs REFRESH TEARS : -0.36 IC_{95%} [-3.82 – 3.11] Sur la population PP : CHO-1 vs REFRESH TEARS : IC_{95%} [-4.60 – 5.25] CHO-2 vs REFRESH TEARS : IC_{95%} [-4.25 – 5.69]	En ITT	CHO-1	CHO-2	REFRESH TEARS	J0	36.8 ± 13.4	38.5 ± 12.5	38.9 ± 11.9	Différence à J90	-14.72 ± 16.32	-12.75 ± 17.61	-14.49 ± 16.44																																								
En ITT	CHO-1	CHO-2	REFRESH TEARS																																																		
J0	36.8 ± 13.4	38.5 ± 12.5	38.9 ± 11.9																																																		
Différence à J90	-14.72 ± 16.32	-12.75 ± 17.61	-14.49 ± 16.44																																																		

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Variations moyennes du score global de coloration de la surface oculaire :</u>			
	En ITT	CHO-1	CHO-2	REFRESH TEARS
	J0	14.0 ± 9.1	13.6 ± 8.3	13.6 ± 8.5
	Différence à J90	-4.3 ± 7.0	-4.2 ± 5.9	-3.2 ± 5.6
	<u>Evaluation de la symptomatologie :</u> Critères multiples à visée descriptive. Diminution des symptômes entre J0 et J90 pour les trois groupes de traitement (brûlure, sensation de corps étranger, démangeaisons, douleur, sensation de sécheresse oculaire,).			
Effets indésirables	<u>Variations moyennes du test de Schirmer :</u>			
	En ITT	CHO-1	CHO-2	REFRESH TEARS
	J0	8.7 ± 7.0	10.3 ± 7.2	8.9 ± 7.2
	Différence à J90	1.2 ± 7.1	1.5 ± 6.1	1.1 ± 7.1
	<u>Variations moyennes du TBUT (résultats pour l'œil le plus atteint à J0) :</u>			
	En ITT	CHO-1	CHO-2	REFRESH TEARS
	J0	5.2 ± 2.0	5.2 ± 1.9	5.1 ± 1.9
	J90	1.7 ± 4.3	2.0 ± 3.3	1.3 ± 2.8
Effets indésirables		CHO-1	CHO-2	REFRESH TEARS
	% de patients ayant eu au moins un EI	3.9%	7.9%	5.8%
	Écoulement	1%	3%	0
	Hyperémie conjonctivale	1%	1%	1%
	Irritation au site d'instillation	1%	0	1%
	Augmentation du larmoiement	1%	0	1%
	Exfoliation de la paupière	1%	0	0
	Sensation de corps étranger	1%	0	0
	Douleur au site d'instillation	1%	0	0
	Photophobie	1%	0	0
	Irritation oculaire	0	3%	1%
	Vision trouble	0	2%	0
	Sécheresse oculaire	0	1%	1.9%
	Douleur	0	1%	1%
	Coloration de la cornée	0	1%	0
	Œdème de la paupière	0	1%	0
	Dysfonction des glandes de Meibomius	0	1%	0
	Blépharite	0	0	1%
	Hémorragie conjonctivale	0	0	1%
	Erythème au site d'instillation	0	0	1%
	Larmoiement au site d'instillation	0	0	1%

Observations	- Analyse de la non-infériorité du critère de jugement principal sur la population en intention de traiter en première intention et non sur la population per protocole. - De nombreux patients sont exclus de l'analyse per protocole (13,9% dans le groupe CHO-1, 13% dans le groupe CHO-2, 13,5% dans le groupe REFRESH TEARS). - Le choix de la borne de non-infériorité n'est pas cliniquement argumenté. - Les patients porteurs de lentilles sont exclus de l'étude. - Les critères d'inclusion de l'étude sont plus larges que les indications revendiquées. - Une analyse du sous-groupe « patients ayant une kératoconjonctive sèche sévère » n'a pas été retenue dans la mesure où elle n'était pas prévue au protocole. - Etude financée par ALLERGAN.
---------------------	--