

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

## AVIS DE LA CNEDiMTS

17 mai 2016

*Faisant suite à l'examen du 03/05/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 17/05/2016.*

## CONCLUSIONS

**HYDRIAL en flacon multidose, solution pour usage ophtalmique topique**

Demandeur : Laboratoires LEURQUIN MEDIOLANUM (France)

Fabricant : Farmigea S.p.a (Italie)

Flacon multidose de 10 mL

|                            |                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indications revendiquées : | 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) :     | <b>Insuffisant.</b><br>L'utilisation du chlorure de benzalkonium en tant que conservateur n'est pas recommandée dans des solutions ophtalmiques destinées au traitement des sécheresses oculaires d'intensité modérées à sévères. |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Données analysées : | <p>Une étude spécifique a été fournie. <b>L'étude DMLM France</b> (rapport d'étude détaillé disponible) est une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double insu visant à montrer la non-infériorité HYDRIAL en flacon multidose par rapport à OPTIVE sur un critère objectif de quantification des lésions de kératite à J35. Cent vingt patients ont été randomisés et la durée totale du suivi était de 3 mois.</p> <p>Le consensus international d'experts du DEWS, les recommandations de l'EMA et les recommandations de l'European Glaucoma Society ont été analysées pour renseigner la toxicité des conservateurs et plus particulièrement du chlorure de benzalkonium.</p> |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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 avec conservateur.

#### 01.2. CONDITIONNEMENT

Flacon multidose en polyéthylène de 10 mL.

#### 01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Les indications revendiquées sont les 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 ».

#### 01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est OPTIVE, solution multidose avec conservateur (Purite®)

### 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Il s'agit d'une première demande d'inscription sous le nom de marque HYDRIAL. Cependant, cette formulation avec conservateur a déjà été évaluée en 2013 sous le nom de marque XILOIAL. La Commission avait rendu un service attendu insuffisant.

### 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

#### 03.1. MARQUAGE CE

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

#### 03.2. DESCRIPTION

HYDRIAL est une solution viscoélastique transparente de pH 7,4 associant deux agents de viscosité : l'acide hyaluronique (issu de la fermentation bactérienne) et le TS-polysaccharide (issu de graines de tamarinier). La formulation de cette solution avec conservateur est résumée dans le tableau suivant :

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

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

### 03.4. ACTE ET PRESTATION ASSOCIES

Sans objet.

## 04 SERVICE ATTENDU

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

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

##### 04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Une version antérieure à HYDRIAL multidose dénommée **XILOIAL**<sup>1</sup> a fait l'objet d'une évaluation par la Commission en 2013. Le service attendu avait été jugé insuffisant en raison de l'insuffisance des preuves cliniques. Une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée et en double insu portant sur 48 patients avait été versée aux dossiers. L'objectif était de comparer l'efficacité de la solution XILOIAL MONO à la solution OPTIVE unidoses en termes d'amélioration de l'imprégnation de colorants vitaux de la conjonctive et de la cornée chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée. Le critère de jugement principal était l'évaluation de l'évolution avant/après d'un score composite d'imprégnation de la fluorescéine de la cornée et de l'imprégnation du vert de Lissamine de la conjonctive au niveau temporal et nasal entre l'inclusion et jusqu'à 84 jours de suivi. La Commission avait noté que les patients inclus dans l'étude ne correspondaient pas strictement aux indications revendiquées. Il ne s'agissait pas d'une étude visant à montrer la non infériorité ou la supériorité de XILOIAL MONO sur OPTIVE unidoses mais d'une analyse avant/après. A ce titre, cette évaluation ne permettait aucune conclusion dans le contexte de la sécheresse oculaire où l'effet placebo est démontré. Enfin, le calcul du nombre de sujets nécessaire n'avait pas été réalisé.

Au total, la Commission recommandait l'utilisation de produit sans conservateur et la mise en place d'une étude selon les exigences suivantes : étude de supériorité (vs sérum physiologique) ou de non infériorité (vs produit de référence), en ayant le maximum d'insu

<sup>1</sup> XILOIAL– Avis de la CNEDiMTS du 22/10/2013.

possible (l'évaluateur devait être indépendant si le double insu était impossible), une durée de traitement et de suivi d'au moins 3 mois avec un critère de jugement principal identifié et adapté à la sévérité de l'œil sec.

#### 04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

En 2007, une revue exhaustive de la littérature a permis l'élaboration d'un consensus international d'experts (DEWS, Dry Eye Workshop) quant à l'évaluation, le diagnostic et la prise en charge du syndrome de sécheresse oculaire.

Un chapitre est dédié à la toxicité des conservateurs<sup>2</sup>. Le chlorure de benzalkonium est reconnu pour sa toxicité sur l'épithélium cornéen et conjonctival. Sa toxicité est liée à la concentration, la fréquence d'instillation, le volume de sécrétion lacrymale et la sévérité du syndrome de sécheresse oculaire. Pour les patients ayant un syndrome d'œil sec d'intensité légère, les substituts lacrymaux ayant du chlorure de benzalkonium sont bien tolérés avec une utilisation jusqu'à 4 à 6 fois par jour. Pour les patients ayant un syndrome de sécheresse d'intensité modérée à sévère, la toxicité potentielle du chlorure de benzalkonium est élevée et est due notamment à la diminution de la sécrétion lacrymale. A noter que les patients peuvent avoir de façon concomitante des collyres ayant du chlorure de benzalkonium (par exemple, les traitements pour le glaucome) majorant le risque de toxicité. Selon le DEWS, l'utilisation de substituts lacrymaux sans conservateurs est absolument nécessaire pour les patients ayant un syndrome d'œil sec d'intensité modérée à sévère associé à une altération de la sécrétion des glandes lacrymales ou ayant d'autres traitements ophtalmiques topiques.

En 2009, l'EMA a publié une recommandation pour inciter les firmes pharmaceutiques à développer des traitements ophtalmiques sans conservateur du fait de leur mauvaise tolérance oculaire<sup>3</sup>. Par ailleurs, l'European Glaucoma Society recommande les solutions sans conservateur, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire<sup>4</sup>. Elle considère toutefois que l'élément le plus important à prendre en compte est le profil de tolérance globale de la formulation.

#### 04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

**L'étude DMLM France** (voir annexe I) est une étude prospective, multicentrique, randomisée (1:1), en double insu, en groupes parallèles. Son objectif était de démontrer la non infériorité d'HYDRAL en flacon multidose avec conservateur par rapport à un OPTIVE 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'HYDRAL après 3 mois de traitement. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé *a priori* et argumenté. L'étude a inclus 120 patients (59 dans le groupe HYDRAL et 61 dans le groupe OPTIVE) 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'HYDRAL par rapport à OPTIVE. En supériorité, HYDRAL est statistiquement supérieur à OPTIVE, sans que cette différence ne soit cliniquement pertinente. Les traitements ont également réduit le score global de l'intensité des symptômes ressentis évalués par le score OSDI (*Ocular Surface Disease Index*).

<sup>2</sup> Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). 2007;5(2):163-178.

<sup>3</sup> [EMA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use](#). 8 déc 2009.

<sup>4</sup> European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4ème édition 2014.

#### 04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les événements indésirables imputables au dispositif HYDRIAL dans l'étude DMLM France sont repris dans le tableau suivant :

|                             | HYDRIAL<br>n=59 (n, [E]) |
|-----------------------------|--------------------------|
| Prurit oculaire             | 1 [1]                    |
| Démangeaison des paupières  | 0                        |
| Kératite                    | 1 [1]                    |
| Hyperhémie conjonctivale    | 1 [1]                    |
| Hyperhémie oculaire         |                          |
| Sensation de corps étranger | 1 [1]                    |
| Sensation anormale          | 0                        |
| Photophobie                 | 0                        |
| Episclérite                 | 1 [1]                    |
| Irritation                  | 1 [1]                    |
| Kératite ponctuée           | 1 [1]                    |
| Œdème allergique            | 0                        |

Par ailleurs, aucun incident de matériovigilance n'a été rapporté sur la période 2010-2014.

#### 04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du syndrome de l'œil sec repose sur :

- la correction des facteurs favorisant autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;
- un traitement substitutif par larmes artificielles (chlorure de sodium), collyres ou gels ophtalmiques (carbomères, carmellose, hypromellose, povidone, chondroïtine sulfate).

Compte tenu de ses caractéristiques physico-chimiques, HYDRIAL (en unidose) 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 suffisant<sup>5</sup>.

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

*Compte tenu des recommandations internationales sur l'utilisation du chlorure de benzalkonium, la Commission estime que les solutions à usage ophtalmique topique en contenant n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère. Par ailleurs, la Commission souligne que par analogie avec les notices des collyres et substituts lacrymaux ayant le statut de médicament, une mise en conformité de la notice du dispositif HYDRIAL en flacon multidose devrait être envisagée avec l'ajout de la mention suivante : « En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce dispositif médical peut provoquer une irritation des yeux. Eviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. »*

#### 04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

**Compte tenu de l'utilisation du chlorure de benzalkonium comme conservateur, l'intérêt de la solution ophtalmique HYDRIAL en flacon multidose ne peut être établi, dans les indications revendiquées.**

<sup>5</sup> HYLOVIS, HYLOVIS MULTI, VISMED, CATIONORM, OPTIVE, SYSTANE ULTRA, SYSTANE ULTRA UD, THEALOSE et OPTIVE FUSION.

## 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 oculaire<sup>6</sup>.

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 »<sup>7</sup>.

Les symptômes de la sécheresse oculaire peuvent être une douleur, une démangeaison, une sensation de corps étranger, une brûlure, une photophobie et un inconfort général.

La sécheresse oculaire, quelle que soit son étiologie, peut être à l'origine d'une kératite et/ou d'une conjonctivite.

Le diagnostic repose sur un faisceau de présomptions englobant le test de Schirmer (quantification de la sécrétion lacrymale), le temps de rupture du film lacrymal (évaluant la stabilité du film lacrymal), l'imprégnation des structures oculaires par un colorant visant à évaluer les altérations de la surface oculaire (fluorescéine, rose Bengale ou vert de Lissamine).

La gravité de la sécheresse oculaire repose sur l'importance des lésions de kératoconjonctivite sèche objectivées par un test colorimétrique (l'ulcération cornéenne étant un facteur de gravité) et l'importance de la composante inflammatoire associée. Les symptômes oculaires constituent également un marqueur de la gravité de la maladie et ne sont pas systématiquement corrélés à la mesure objective de la kératoconjonctivite sèche.

*Le syndrome de l'œil sec entraîne une altération de la qualité de vie.*

### 04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans<sup>8</sup>. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas<sup>9</sup>.

### 04.2.3. IMPACT

La solution à usage ophtalmique HYDRIAL en flacon multidose répond à un besoin déjà couvert.

<sup>6</sup> Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

<sup>7</sup> Dry Eye WorkShop. Définition et classification de la sécheresse oculaire, The Ocular Surface, 2007;5(2):76-95.

<sup>8</sup> Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM *et al.* Prevalence of dry eye among the elderly Am J Ophthalmol 1997;124:723-728.

<sup>9</sup> Mc Carty CA, Bensal AK, Livingston PM *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998;105:1114-1118.

#### **04.2.4.** CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

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

## ANNEXE I

## DONNEES CLINIQUES

| Référence                | Etude DMLM France                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type de l'étude          | Prospective, multicentrique, interventionnelle, comparative, randomisée, en double insu, de non-infériorité.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Date et durée de l'étude | Début du recrutement : 25 novembre 2013.<br>Visite du dernier patient : 3 février 2015.<br>Durée de l'étude : 14 mois.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Objectif de l'étude      | Montrer la non-infériorité d'HYDRIAL multidose par rapport à OPTIVE en termes d'efficacité chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>METHODE</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Critères de sélection    | <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient âgé de plus de 18 ans.</li> <li>- Utilisation de larmes artificielles depuis au moins 3 mois.</li> <li>- Utilisation de larmes artificielles au moins 2 fois par jour en moyenne depuis au moins 2 semaines avant l'inclusion (période de wash out).</li> <li>- Score de qualité de vie selon l'échelle OSDI<sup>10</sup> ≥ 18.</li> <li>- Une des deux conditions suivantes dans au moins un œil : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Score global du test d'imprégnation cornéenne ≥ 4 et ≤ 12 sur l'échelle d'Oxford en 15 points (incluant le diagnostic de la kératoconjonctivite par des tests colorimétriques).</li> </ul> </li> </ul> <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Au moins un des signes objectifs suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Volume lacrymal diminué : test de Schirmer sans anesthésie ≥ 3 mm et ≤ 9 mm / 5 minutes.</li> </ul> </li> </ul> <p>et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 mesures consécutives du temps de rupture du film lacrymal : <math>\Sigma</math> TBUT ≤ 30 s.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                          | <p><u>Critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients porteurs de lentilles de contact.</li> <li>- Meilleure acuité visuelle corrigée &gt; 1/10.</li> <li>- Blépharite modérée ou sévère.</li> <li>- 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.</li> <li>- Antécédents de moins de 3 mois d'un traumatisme oculaire, d'une infection oculaire ou d'une inflammation oculaire.</li> <li>- Antécédents d'au moins 1 an de pathologies allergiques oculaires ou d'herpès oculaire.</li> <li>- Antécédents de chirurgie de la cataracte, LASIK, kératectomie photoréfractive et/ou autres chirurgies du limbe ou incision de la cornée dans les 12 derniers mois.</li> <li>- 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.</li> <li>- Utilisation de produits ophtalmiques au cours de 2 semaines précédant l'étude exceptées les larmes artificielles.</li> <li>- Antécédent d'ulcère cornéen, d'uvéïte ou d'érosion récidivantes de la cornée.</li> </ul> |

<sup>10</sup> 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. Cotation des scores : normal (0-12), léger (13-22), modéré (23-32), sévère (33-100).

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>         | 21 ophtalmologistes : 18 en France et 3 en Tunisie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Produits étudiés</b>                 | HYDRIAL multidose (conservateur : chlorure de benzalkonium) ou OPTIVE (contrôle actif, conservateur : Purite®).<br>Posologie : 1 à 2 gouttes instillée dans chaque œil de 2 à 6 fois par jour.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Critère de jugement principal</b>    | 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 ou pour lequel le score d'Oxford est disponible.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Critères de jugement secondaires</b> | Evaluation à J35, 56 et 86 de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Score d'imprégnation cornéenne et conjonctivale (score d'Oxford).</li> <li>- OSDI.</li> <li>- Efficacité par le patient et par le clinicien.</li> <li>- Test de Schirmer sans anesthésie.</li> <li>- TBUT.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Taille de l'échantillon</b>          | Calcul du nombre de sujets nécessaires selon les hypothèses suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puissance <math>(1 - \beta) = 90 \%</math>.</li> <li>- Risque de première espèce en unilatéral <math>(\alpha) : 2,5 \%</math>.</li> <li>- Borne de non-infériorité sur l'échelle d'Oxford : 2 points (argumentation du choix de cette borne fournie).</li> <li>- Déviation standard (SD) : 2,5.</li> </ul> Nombre de sujets nécessaires : 98. En tenant compte des éventuelles sorties d'essai (23%), 128 patients doivent être inclus.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Méthode de randomisation</b>         | Randomisation 1:1. Méthode de randomisation non décrite.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b>  | Unité statistique pour le critère de jugement principal : l'œil le plus sévèrement atteint à l'inclusion ou pour lequel le score d'Oxford est disponible.<br><br>Comparaison des groupes de traitements par le test t de Student (variables continues) et le test de $\chi^2$ (variables catégorielles). Utilisation des tests non paramétriques de Wilcoxon et test exact de Fischer lorsque l'hypothèse de la loi de distribution normale est rejetée.<br><br>Critère de jugement principal : analyse en per protocole, confirmée par l'analyse en intention de traiter sur un modèle de covariance (ANCOVA). Si la non infériorité, est montrée, possibilité de tester la supériorité.<br><br>Gestion des données manquantes (LOCF).                                                                                                          |
| <b>RESULTATS</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Nombre de sujets analysés</b>        | Population en ITT : 120 patients (59 dans le groupe HYDRIAL et 61 dans le groupe OPTIVE).<br>Population en PP : 99 patients (53 dans le groupe HYDRIAL et 46 dans le groupe OPTIVE).<br><br>21 patients ayant des déviations majeures au protocole (6 (10%) dans le groupe HYDRIAL et 15 (25%) dans le groupe OPTIVE) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- syndrome de sécheresse oculaire léger pour 2 patients dans le groupe HYDRIAL et 1 patient dans le groupe OPTIVE.</li> <li>- Réalisation du test d'Oxford à J35 non conforme au protocole pour 4 patients dans le groupe HYDRIAL et pour 6 patients dans le groupe OPTIVE.</li> <li>- Durée du traitement &lt; 21 jours pour 1 patient dans chaque groupe.</li> <li>- Mauvaise observance pour 4 patients dans le groupe HYDRIAL et 9 patients dans le groupe OPTIVE.</li> </ul> |

<

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                                 |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
|                            | <u>Evaluation de l'efficacité par le patient à J86 :</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                  |                                 |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>HYDRIAL<br/>n=59</b>          | <b>OPTIVE<br/>n=61</b>          |
|                            | Données manquantes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2 (2,7%)                         | 0                               |
|                            | Amélioré                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 60 (81,1%)                       | 52 (71,2%)                      |
|                            | Inchangé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 5 (6,8%)                         | 6 (8,2%)                        |
|                            | Empiré                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7 (9,5%)                         | 15 (20,5%)                      |
|                            | <u>Evaluation de l'efficacité par les cliniciens à J86 :</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                  |                                 |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>HYDRIAL<br/>n=59</b>          | <b>OPTIVE<br/>n=61</b>          |
|                            | Données manquantes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2 (2,7%)                         | 2 (2,7%)                        |
|                            | Amélioré                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 64 (86,5%)                       | 58 (79,5%)                      |
|                            | Inchangé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 5 (6,8%)                         | 7 (9,6%)                        |
|                            | Empiré                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3 (4,1%)                         | 6 (8,2%)                        |
|                            | <u>Variations moyennes du test de Schirmer (résultats pour l'œil le plus atteint à J0) :</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                  |                                 |
|                            | <b>En ITT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>HYDRIAL<br/>n=59</b>          | <b>OPTIVE<br/>n=61</b>          |
|                            | J1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5,4 ± 3,6                        | 4,9 ± 2                         |
|                            | J35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8,0 ± 4,5                        | 7,1 ± 4,1                       |
|                            | <u>Variations moyennes du TBUT (résultats pour l'œil le plus atteint à J0) :</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                  |                                 |
|                            | <b>En ITT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>HYDRIAL<br/>n=59</b>          | <b>OPTIVE<br/>n=61</b>          |
|                            | J1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6,5 ± 4,0                        | 7,2 ± 4,6                       |
|                            | J35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8,8 ± 4,3                        | 8,8 ± 4,9                       |
| <b>Effets indésirables</b> | 20 événements rapportés par 16 patients :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                  |                                 |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>HYDRIAL<br/>n=59 (n, [E])</b> | <b>OPTIVE<br/>n=61 (n, [E])</b> |
|                            | Prurit oculaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1 [1]                            | 3 [3]                           |
|                            | Démangeaison des paupières                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                                | 1 [1]                           |
|                            | Kératite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 [1]                            | 2 [2]                           |
|                            | Hyperhémie conjonctivale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 [1]                            | 0                               |
|                            | Hyperhémie oculaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                  | 2 [2]                           |
|                            | Sensation de corps étranger                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 [1]                            | 1 [1]                           |
|                            | Sensation anormale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0                                | 1 [2]                           |
|                            | Photophobie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0                                | 1 [1]                           |
|                            | Episclérite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 [1]                            | 0                               |
|                            | Irritation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 [1]                            | 0                               |
|                            | Kératite ponctuée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 [1]                            | 0                               |
|                            | Œdème allergique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0                                | 1 [1]                           |
| <b>Observations</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude réalisée avec la solution multidose avec chlorure de benzalkonium.</li> <li>- Méthode de randomisation non décrite.</li> <li>- Le nombre de sujets sur la population PP dans le groupe OPTIVE (n=46) est inférieur à la taille de l'échantillon calculée a priori (n=49).</li> <li>- De nombreux patients sont exclus de l'analyse per protocole (10% dans le groupe HYDRIAL, 24,5% dans le groupe OPTIVE).</li> <li>- Les patients porteurs de lentilles sont exclus de l'étude.</li> <li>- Une différence statistiquement significative en faveur d'HYDRIAL a été retrouvée pour HYDRIAL sans qu'elle soit cliniquement pertinente.</li> <li>- Etude financée par LEURQUIN MEDIOLANUM.</li> </ul> |                                  |                                 |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                                 |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                                 |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                                 |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                                 |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                                 |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                                 |