

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
09 octobre 2018

Faisant suite à l’examen du 09/10/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d’avis le 09/10/2018.

CONCLUSIONS

NEOVIS TOTAL MULTI, Emulsion stérile pour usage ophtalmique topique

Demandeur : HORUS PHARMA (FRANCE)

Fabricant : HORUS PHARMA (FRANCE)

Flacon de 15 mL **sans conservateur**

Indications retenues :	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. L'utilisation de l'émulsion NEOVIS TOTAL MULTI n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique (amélioration de la symptomatologie de la sécheresse oculaire) ; – l'intérêt de santé publique (compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire).
Comparateurs retenus :	Aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	Une étude spécifique a été fournie. L'étude Baudoin (protocole, plan d'analyse statistique et rapport d'étude détaillés disponibles) est une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (évaluateur indépendant) visant à montrer la non-infériorité de l'émulsion DM05 (composition qualitative et quantitative identique à NEOVIS TOTAL MULTI) par rapport à OPTIVE 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.
Éléments conditionnant le SA : Spécifications techniques :	Sans objet.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type : – 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, NEOVIS TOTAL MULTI peut être utilisé pendant 4 mois.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Entre 2,1 et 2,7 millions (estimation basse concernant les patients âgés de plus de 75 ans).

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 de 15 mL sans conservateur.

01.2. CONDITIONNEMENT

Flacon de 15 mL (environ 460 gouttes).

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par LNE/G-Med (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

NEOVIS TOTAL MULTI est une émulsion stérile. Sa formule est la suivante :

Hyaluronate de sodium	0,18 %
Triglycérides (Mygliol ®)	0,165 %
Lécithine	0,035 %
Acide lipoïque	0,01 %
Hydroxypropyl methylcellulose.....	0,10 %
Citrate de sodium.....	ajustement pH 7,4
Acide citrique	ajustement pH 7,4
Hydroxyde de sodium	ajustement pH 7,4
Chlorure de sodium.....	ajustement osmolarité 149 mOsmol/L
Eau pour préparation injectable	qsp 100 %

Le flacon est doté d'un embout avec une membrane en silicone permettant d'éviter la contamination microbienne de l'émulsion et d'en maintenir la stérilité.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Hydratation et lubrification de la surface oculaire.

03.4. ACTE ET PRESTATION ASSOCIE

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

L'étude Baudoin (étude 15E1122 référencée sur clinical trials.gov selon le numéro [NCT03517748](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03517748)) est une étude prospective, multicentrique, randomisée (1:1), en simple insu (évaluateur indépendant), en groupes parallèles (cf annexe). Son objectif était de démontrer la non-infériorité de l'émulsion multidoses DM05 (composition quantitative et qualitative identique à NEOVIS TOTAL MULTI) par rapport à un OPTIVE¹ 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 de l'émulsion DM05 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 (critère de jugement principal), vérifiant l'hypothèse de non-infériorité de l'émulsion DM05 par rapport à OPTIVE. Les traitements ont également réduit le score global de l'intensité des symptômes ressentis évalués par le score OSDI (*Ocular Surface Disease Index*). Aucun événement indésirable grave lié aux traitements n'a été rapporté durant l'étude. Au regard des indications revendiquées, le critère de jugement principal est cliniquement pertinent et la perte d'efficacité consentie argumentée.

04.1.1.2. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Depuis le début de la commercialisation de cette émulsion multidoses en 2017 (en flaconnage 10 ou 15 mL), aucun cas de matériovigilance n'a été recensé sur près de 30 000 flacons vendus.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la sécheresse oculaire 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, NEOVIS TOTAL MULTI est proposé après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la

¹ solution avec conservateur à base de carboxyméthylcellulose 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.

suppléance lacrymale (type carbomères), au même titre que les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.

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

NEOVIS TOTAL MULTI 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 de NEOVIS TOTAL MULTI 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 oculaire².

La sécheresse oculaire a été redéfinie en 2017 par le Dry Eye WorkShop II, un groupe d'experts internationaux, comme « une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire ainsi que des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques. »³

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.

² Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

³ Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. Ocul Surf. 2017;15(3):276-283.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

- La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée :
- entre 3,9 et 93% selon les études retenues dans le rapport de la société française d'ophtalmologie de 2015⁴ ;
- entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017⁵.

Ces fortes disparités dépendent des populations étudiées (données épidémiologiques variant selon l'origine ethnique des patients, prévalence plus élevée chez la femme...), de leur âge (augmentation de la prévalence avec l'âge) et principalement des critères qui ont été retenus pour définir la sécheresse oculaire et les examens diagnostics qui ont été utilisés pour la caractériser.

Deux études épidémiologiques françaises ont été réalisées chez des patients âgés :

- l'étude ALIENOR mettant en évidence chez des patients de plus de 73 ans une prévalence de l'œil sec objectivée par un temps de rupture du film lacrymal < 5 secondes de 44,9%⁶ ;
- l'étude MONTRACHET mettant en évidence chez des patients d'âge moyen de 82 ans une prévalence de sécheresse oculaire objectivée par la présence d'au moins 2 signes cliniques de 34,5%. Parmi ces patients, 33,3% présentaient une sécheresse de grade modéré et 1,2% une sécheresse de grade sévère⁷.

04.2.3. IMPACT

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

NEOVIS TOTAL MULTI 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 keratoconjunctivite, NEOVIS TOTAL MULTI a un intérêt de santé publique.

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kérato-conjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

L'utilisation de l'émulsion NEOVIS TOTAL MULTI n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact.

⁴ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

⁵ Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Na KS *et al.* TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017;15(3) :334-365.

⁶ Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobelnik JF, *et al.* Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor study. Acta Ophthalmol. 2014;82(6):e429-36.

⁷ Ferrero A, Alassane S, Binguet C, Bretillon L, Acar N, Arnould L, *et al.* Dry eye disease in the elderly in a French population-based study (the Montrachet study: Maculopathy, Optic Nerve, nutrition, neurovascular and HEArT diseases): prevalence and associated factors. Ocul Surf;2018;16(1);112-119.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type :

- La prescription doit être faite par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente.
- La prescription initiale ne peut pas excéder six mois de traitement.
- Le renouvellement est autorisé après examen ophtalmologique.
- Après ouverture du flacon, NEOVIS TOTAL MULTI peut être utilisé pendant 4 mois.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

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

06.2. NIVEAU D'ASA

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

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

Les données épidémiologiques relatives à la prévalence de l'œil sec sont disparates. Aucune étude épidémiologique n'a été retrouvée sur la population générale française. Néanmoins, la prévalence du syndrome de l'œil sec d'intensité modérée à sévère est estimée entre 34,5⁷ et 44,9%⁶ de la population âgée de plus de 75 ans en France, ce qui représente **entre 2,1 et 2,7 millions de personnes**. Cette estimation est **une estimation basse** car elle ne concerne que les patients âgés de plus de 75 ans.

Par ailleurs, une estimation de la population rejointe a été réalisée après analyse des données du système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) concernant la prescription des codes⁸ relatifs aux substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR.

⁸ Codes LPPR concernés : 1100028, 1109259, 1113976, 1115171, 1119750, 1128239, 1130124, 1130160, 1132471, 1136925, 1144617, 1146190, 1163922, 1164956, 1165507, 1165660, 1168581, 1180263, 1192020.

Au total, le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement (au moins une ordonnance) pour un substitut lacrymal s'élève à :

- 1 657 476 pour l'année 2016 ;
- 2 097 460 pour l'année 2017.

La spécialité des prescripteurs⁹ de ces dispositifs est reprise dans le tableau suivant :

	Ophtalmologie	Médecine générale	Spécialité non codée	Autres spécialités
2016	64%	13%	21%	2%
2017	63%	14%	21%	2%

Au total, la population cible est estimée entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France (estimation basse concernant les patients âgés de plus de 75 ans).

⁹ Pour rappel, dans l'indication admise au remboursement, la primo-prescription et le renouvellement sont réservés aux seuls ophtalmologistes.

ANNEXE I DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude Baudoin (15E1122, non publiée) → Protocole, plan d'analyse statistique et apport d'étude fournis. Evaluation of the efficacy and safety of DM05 versus OPTIVE on the treatment of moderate to severe ocular dryness.
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (investigateur en insu), de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : 3 février 2017. Fin de l'étude : 21 mars 2018. Durée de l'étude : 14 mois.
Objectif de l'étude	Montrer la non-infériorité de l'émulsion DM05 par rapport à OPTIVE 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) après 35 jour de traitement. Evaluer la sécurité de l'émulsion DM05 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 1 à 2 semaines avant l'inclusion (période de wash out). - Score de qualité de vie selon l'échelle OSDI¹⁰ ≥ 18 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 ▪ Somme de 3 mesures consécutives du temps de rupture du film lacrymal (TBUT) ≤ 30 s. <u>Principaux critères de non-inclusion :</u> - Meilleure acuité visuelle corrigée de loin < 1/10. - Patient portant des lentilles de contact pendant l'étude. - Sécheresse oculaire sévère avec l'un des troubles suivants : défaillance des paupières ou du clignement, anomalie de la cornée non liée à la sécheresse oculaire, méibomite sévère, 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 de chirurgie réfractive ou de la cataracte dans les 6 derniers mois. - Utilisation au cours du mois précédent l'étude ou programmée entre le premier jour et le troisième mois de l'étude : isotrétinoïde, ciclosporine,

¹⁰ 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.

	tacrolimus, sirolimus, pimecrolimus, tacrolimus ou de clou méatique. - Hypertension oculaire ou glaucome nécessitant un traitement hypotonisant. - Utilisation de produits ophtalmiques au cours de 2 semaines précédant l'étude exceptées les larmes artificielles tout autre traitement non stabilisé pouvant avoir un effet sur les critères de performance et de sécurité.
Cadre et lieu de l'étude	13 centres : 7 en France, 4 en Espagne et 2 en Pologne.
Produits étudiés	DM05 ou OPTIVE (contrôle actif). Posologie : 1 à 2 gouttes instillée dans chaque œil de 4 à 6 fois par jour.
Critère de jugement principal	Evaluation de la non-infériorité de l'émulsion DM05 par rapport à OPTIVE 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	Comparaison entre J35 et J0 et entre J84 et J0 des paramètres suivants : - Score d'imprégnation cornéenne (score d'Oxford) dans l'œil le plus sévèrement atteint. - OSDI. - Score de Van Bijsterveld (coloration au vert de Lissamine) dans l'œil le plus sévèrement atteint. - Symptomatologie de la sécheresse oculaire. - Test de Schirmer. - TBUT (temps de rupture du film lacrymal). Evaluation de la fréquence moyenne d'instillation au cours de la durée de suivi.
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 liste de randomisation.
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 avec et sans imputation des données manquantes (méthode LOCF) selon le modèle d'analyse ANCOVA. Analyse de sensibilité prévue au protocole si : 1- différence significative entre les deux groupes de traitement à l'inclusion sur les paramètres âge ou genre ; 2- interaction traitement / centre. Critères de jugement secondaires : ANOVA et test du Chi².
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Population en ITT : 80 patients (42 patients dans le groupe DM05 et 38 patients dans le groupe OPTIVE). Population en PP : 68 patients (35 dans le groupe DM05 et 33 dans le groupe OPTIVE).
Durée du suivi	Durée de suivi de 3 mois avec la visite d'inclusion (J1) et les visites à J35 et J84. 10 patients sortis prématurément de l'étude : - dans le groupe DM05 : 2 sorties avant J35 et 2 sorties entre J35 et J84 (2 retraits de consentement pour manque d'efficacité du produit et 2

	déviations au protocole) ; - dans le groupe OPTIVE : 2 sorties avant J35 et 4 sorties entre J35 et J84 (4 retraits de consentement pour manque d'efficacité, 1 événement indésirable (vision floue) et un perdu de vue).																																																																											
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><thead><tr><th></th><th>DM05 (n=42)</th><th>OPTIVE (n=38)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Genre</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Masculin</td><td>6 (14,3%)</td><td>2 (5,3%)</td></tr><tr><td> Féminin</td><td>36 (85,7%)</td><td>36 (94,7%)</td></tr><tr><td>Age</td><td>56,3 ans ± 15,4</td><td>56,6 ans ± 15,4</td></tr><tr><td>Score global de coloration de la surface oculaire (échelle d'Oxford entre 0 et 15)</td><td>5,5 ± 1,7</td><td>6,1 ± 1,4</td></tr><tr><td>Test de Schirmer sans anesthésie (mm/5min)</td><td>14,5 ± 9,9</td><td>11,7 ± 7,5</td></tr><tr><td>TBUT (s, somme de 3 mesures)</td><td>14,9 ± 6,3</td><td>12,8 ± 5,5</td></tr><tr><td>Score de Van Bijsterveld (score entre 0 et 9 pts)</td><td>3,4 ± 2,1</td><td>3,0 ± 1,6</td></tr><tr><td>Score OSDI (score compris entre 0 et 100 pts)</td><td>52,3 ± 21,3</td><td>49,1 ± 19,9</td></tr><tr><td>Symptômes de sécheresse oculaire (score global pour les deux yeux coté entre 0 et 10)</td><td>40,5 ± 12,7</td><td>39,5 ± 10,8</td></tr></tbody></table> 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) <table><thead><tr><th>En PP</th><th>DM05 n=35</th><th>OPTIVE n=33</th><th>Différence [DM05 - OPTIVE]</th><th>IC_{95%}</th><th>p supériorité</th></tr></thead><tbody><tr><td>J1</td><td>5,49 ± 1,48</td><td>6,03 ± 1,42</td><td colspan="3" rowspan="3"></td></tr><tr><td>J35</td><td>3,94 ± 2,03</td><td>4,21 ± 1,67</td></tr><tr><td>J35 – J1 moy ajustée</td><td>-1,59 ± 0,25</td><td>-1,76 ± 0,26</td><td>0,17</td><td>[-0,55 – 0,89]</td><td>NS</td></tr></tbody></table> <table><thead><tr><th>En ITT</th><th>DM05 n=42</th><th>OPTIVE n=38</th><th>Différence [DM05 - OPTIVE]</th><th>IC_{95%}</th><th>p supériorité</th></tr></thead><tbody><tr><td>J1</td><td>5,52 ± 1,69</td><td>6,05 ± 1,39</td><td colspan="3" rowspan="3"></td></tr><tr><td>J35</td><td>3,97 ± 2,06</td><td>4,22 ± 1,69</td></tr><tr><td>J35 – J1 moy ajustée</td><td>-1,45 ± 0,24</td><td>-1,68 ± 0,25</td><td>0,24</td><td>[-0,47 – 0,94]</td><td>NS</td></tr></tbody></table> Hypothèses de non infériorité également vérifiée pour les analyses de sensibilité suivantes : - population en ITT avec remplacement des données manquantes par la technique LOCF ; - population en ;per protocole avec prise en compte de l'interaction centre * traitement ; - population en ITT avec remplacement des données manquantes par la technique LOCF et prise en compte de l'interaction centre * traitement.		DM05 (n=42)	OPTIVE (n=38)	Genre			Masculin	6 (14,3%)	2 (5,3%)	Féminin	36 (85,7%)	36 (94,7%)	Age	56,3 ans ± 15,4	56,6 ans ± 15,4	Score global de coloration de la surface oculaire (échelle d'Oxford entre 0 et 15)	5,5 ± 1,7	6,1 ± 1,4	Test de Schirmer sans anesthésie (mm/5min)	14,5 ± 9,9	11,7 ± 7,5	TBUT (s, somme de 3 mesures)	14,9 ± 6,3	12,8 ± 5,5	Score de Van Bijsterveld (score entre 0 et 9 pts)	3,4 ± 2,1	3,0 ± 1,6	Score OSDI (score compris entre 0 et 100 pts)	52,3 ± 21,3	49,1 ± 19,9	Symptômes de sécheresse oculaire (score global pour les deux yeux coté entre 0 et 10)	40,5 ± 12,7	39,5 ± 10,8	En PP	DM05 n=35	OPTIVE n=33	Différence [DM05 - OPTIVE]	IC _{95%}	p supériorité	J1	5,49 ± 1,48	6,03 ± 1,42				J35	3,94 ± 2,03	4,21 ± 1,67	J35 – J1 moy ajustée	-1,59 ± 0,25	-1,76 ± 0,26	0,17	[-0,55 – 0,89]	NS	En ITT	DM05 n=42	OPTIVE n=38	Différence [DM05 - OPTIVE]	IC _{95%}	p supériorité	J1	5,52 ± 1,69	6,05 ± 1,39				J35	3,97 ± 2,06	4,22 ± 1,69	J35 – J1 moy ajustée	-1,45 ± 0,24	-1,68 ± 0,25	0,24	[-0,47 – 0,94]	NS
	DM05 (n=42)	OPTIVE (n=38)																																																																										
Genre																																																																												
Masculin	6 (14,3%)	2 (5,3%)																																																																										
Féminin	36 (85,7%)	36 (94,7%)																																																																										
Age	56,3 ans ± 15,4	56,6 ans ± 15,4																																																																										
Score global de coloration de la surface oculaire (échelle d'Oxford entre 0 et 15)	5,5 ± 1,7	6,1 ± 1,4																																																																										
Test de Schirmer sans anesthésie (mm/5min)	14,5 ± 9,9	11,7 ± 7,5																																																																										
TBUT (s, somme de 3 mesures)	14,9 ± 6,3	12,8 ± 5,5																																																																										
Score de Van Bijsterveld (score entre 0 et 9 pts)	3,4 ± 2,1	3,0 ± 1,6																																																																										
Score OSDI (score compris entre 0 et 100 pts)	52,3 ± 21,3	49,1 ± 19,9																																																																										
Symptômes de sécheresse oculaire (score global pour les deux yeux coté entre 0 et 10)	40,5 ± 12,7	39,5 ± 10,8																																																																										
En PP	DM05 n=35	OPTIVE n=33	Différence [DM05 - OPTIVE]	IC _{95%}	p supériorité																																																																							
J1	5,49 ± 1,48	6,03 ± 1,42																																																																										
J35	3,94 ± 2,03	4,21 ± 1,67																																																																										
J35 – J1 moy ajustée	-1,59 ± 0,25	-1,76 ± 0,26				0,17	[-0,55 – 0,89]	NS																																																																				
En ITT	DM05 n=42	OPTIVE n=38	Différence [DM05 - OPTIVE]	IC _{95%}	p supériorité																																																																							
J1	5,52 ± 1,69	6,05 ± 1,39																																																																										
J35	3,97 ± 2,06	4,22 ± 1,69																																																																										
J35 – J1 moy ajustée	-1,45 ± 0,24	-1,68 ± 0,25				0,24	[-0,47 – 0,94]	NS																																																																				
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Variations moyennes du score d'Oxford : <table><thead><tr><th>En PP</th><th>DM05 n=35</th><th>OPTIVE n=33</th></tr></thead><tbody><tr><td>J1</td><td>5,5 ± 1,5</td><td>6,0 ± 1,4</td></tr><tr><td>J84</td><td>3,4 ± 2,6</td><td>3,2 ± 2,5</td></tr></tbody></table> Variations moyennes du score OSDI : <table><thead><tr><th>En PP</th><th>DM05 n=35</th><th>OPTIVE n=33</th></tr></thead><tbody><tr><td>J1</td><td>50,876 ± 21,367</td><td>49,976 ± 20,677</td></tr><tr><td>J35</td><td>42,779 ± 21, 590</td><td>35,946 ± 19,275</td></tr><tr><td>J84</td><td>35, 485 ± 21,990</td><td>31,349 ± 21, 291</td></tr></tbody></table>	En PP	DM05 n=35	OPTIVE n=33	J1	5,5 ± 1,5	6,0 ± 1,4	J84	3,4 ± 2,6	3,2 ± 2,5	En PP	DM05 n=35	OPTIVE n=33	J1	50,876 ± 21,367	49,976 ± 20,677	J35	42,779 ± 21, 590	35,946 ± 19,275	J84	35, 485 ± 21,990	31,349 ± 21, 291																																																						
En PP	DM05 n=35	OPTIVE n=33																																																																										
J1	5,5 ± 1,5	6,0 ± 1,4																																																																										
J84	3,4 ± 2,6	3,2 ± 2,5																																																																										
En PP	DM05 n=35	OPTIVE n=33																																																																										
J1	50,876 ± 21,367	49,976 ± 20,677																																																																										
J35	42,779 ± 21, 590	35,946 ± 19,275																																																																										
J84	35, 485 ± 21,990	31,349 ± 21, 291																																																																										

Variations moyennes du score de Van Bijsterveld :

En PP	DM05 n=35	OPTIVE n=33
J1	3,4 ± 2,0	3,1 ± 1,7
J35	1,8 ± 1,3	2,4 ± 1,6
J84	1,4 ± 1,7	1,8 ± 1,8

Variations moyennes du test de Schirmer :

En PP	DM05 n=35	OPTIVE n=33
J1	14,2 ± 9,7	12,0 ± 7,8
J35	16,2 ± 11,3	14,2 ± 9,5
J84	17,1 ± 11,0	12,7 ± 8,4

Variations moyennes du temps de rupture du film lacrymal (TBUT) :

En PP	DM05 n=35	OPTIVE n=33
J1	14,7 ± 6,5	13,0 ± 5,8
J35	18,4 ± 9,0	13,2 ± 6,3
J84	19,2 ± 8,5	15,8 ± 7,1

Variations moyennes du score des symptômes de sécheresse oculaire :

En PP	DM05 n=35	OPTIVE n=33
J1	40,1 ± 12,7	40,4 ± 10,3
J35	32,7 ± 13,4	30,2 ± 11,9
J84	22,1 ± 14,2	22,6 ± 14,4

Fréquence d'instillation :

J35	DM05 n=35	OPTIVE n=33
4 fois / j	17 (48,6%)	21 (63,6%)
5 fois / j	7 (20%)	3 (9,1%)
6 fois / j	9 (25,7%)	7 (21,2%)
Autre	2 (5,7%)	2 (6,1%)

J84	DM05 n=35	OPTIVE n=31
4 fois / j	16 (45,7%)	19 (61,3%)
5 fois / j	9 (25,7%)	5 (16,1%)
6 fois / j	9 (25,7%)	6 (19,4%)
Autre	1 (2,9%)	1 (3,2%)

Groupe DM05 : 12/42 patients avec au moins un événement indésirable.
Groupe OPTIVE : 22/38 patients avec au moins un événement indésirable.

Concernant les événements indésirables au niveau oculaire :

Effets indésirables

	DM05 n=42 (n, [E])	OPTIVE n=38 (n, [E])
Douleur	5 [5]	7 [12]
Prurit	0 [0]	3 [4]
Hyperhémie oculaire	0 [0]	2 [2]
Vision floue	1 [1]	1 [1]
Asthénopie	0 [0]	1 [1]
Blépharite	1 [1]	0 [0]
Irritation	0 [0]	1 [1]
Ulcération	0 [0]	1 [1]
Syndrome de la paupière tombante	1 [1]	0 [0]
Sensation de corps étranger	0 [0]	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=33) est inférieur à la taille de l'échantillon calculée <i>a priori</i> (n=34) mais nombreuses analyses de sensibilité étayant l'hypothèse de non infériorité. - Les patients porteurs de lentilles sont exclus de l'étude. - Etude financée par HORUS.
---------------------	---