

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

12 mars 2019

*Faisant suite à l'examen du 26/02/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 12/03/2019.***CONCLUSIONS****BLINK INTENSIVE TEARS (multidoses)**, solution stérile pour usage ophtalmique topique

Demandeur : AMO France SAS (France)

Fabricant : AMO Ireland (Irlande)

Flacon de 10 mL référence 9587X.

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) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt clinique de BLINK INTENSIVE TEARS (multidoses) dans les indications revendiquées.

Données analysées :	<u>Ont été analysés par la Commission :</u> – Trois études non publiées non spécifiques (formulation antérieure 9582X). Elles étaient prospectives, monocentriques, contrôlées, randomisées et en double aveugle. Elles visaient à suivre l'acceptabilité et la sécurité de BLINK INTENSIVE TEARS pour le traitement de symptômes de sécheresse oculaire légers à modérés. Le critère de jugement principal de ces trois études était l'évaluation du confort oculaire des patients : • l'étude PEGT-104-9582 (<i>versus</i> SYSTANE) portait sur 108 patients suivis jusqu'à 30 jours ; • les études PEGT-105-9582 (<i>versus</i> REFRESH TEARS) et PEGT-106-9582 (<i>versus</i> OPTIVE) étaient des études en cross-over et portaient sur 22 patients suivis 14 jours pour chaque solution. – Une étude publiée spécifique de la formulation faisant l'objet de la demande (9587X). L'étude Benelli <i>et al.</i> était monocentrique, contrôlée, randomisée et en simple insu. BLINK INTENSIVE TEARS était comparé aux solutions CELLUFRESH et SYSTANE. L'objectif était de comparer chez 60 patients suivis à 30 jours l'efficacité de ces trois solutions dans le traitement de la sécheresse oculaire légère ou des irritations oculaires. Aucun critère de jugement principal n'a été identifié <i>a priori</i>. – Un argumentaire d'équivalence technique entre les formulations 9582X et 9587X.
---------------------	---

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

La référence faisant l'objet de la demande est : 9587X, BLINK INTENSIVE TEARS, flacon de 10 mL.

01.2. CONDITIONNEMENT

Flacon multidoses de 10 mL avec conservateur.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée est la suivante :

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

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

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

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

BLINK INTENSIVE TEARS (multidoses) est une solution stérile présentée en flacon multidoses de 10 mL avec conservateur. La composition qualitative de BLINK INTENSIVE TEARS (multidoses) est reprise dans le tableau suivant :

Produit	BLINK Intensive Tears, flacon 10mL
Composition	
Agent émolient	Polyéthylène glycol 400 0,25%
Agent de viscosité	Hyaluronate de sodium 0,2%
Autres composants	• Acide borique 0,6%, • Borate de Sodium 0,05%, • Chlorure de sodium 0,055%, • Chlorure de potassium 0,14%, • Chlorure de calcium 0,006%, • Chlorure de magnésium 0,006%, • Eau purifiée qsp 100%.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Conservateur	OCUPURE (chlorite de sodium) 0,014%
Caractéristiques physico-chimiques	
Osmolarité mOsm/kg	175
Viscosité, centipoise	12
pH	7,3

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Hydratation et lubrification de la surface oculaire.

03.4. ACTE ET PRESTATION ASSOCIEE

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 NON SPECIFIQUES

Trois études spécifiques¹ à la solution 9582X (première formulation de BLINK INTENSIVE TEARS multidoses avec de la taurine et une concentration plus faible en chlorure de sodium) sont fournies. Ces trois études sont monocentriques, contrôlées, randomisées et en double aveugle (détail des études en annexe). Elles visent à comparer la solution 9582X à trois autres solutions lubrifiantes commercialement disponibles chez des patients avec des yeux normaux et des symptômes de sécheresse oculaire légers à modérés. Le critère de jugement principal était l'évaluation subjective du confort oculaire des patients à J14 pour deux études ou à J30 pour une étude. Ces trois études rapportent un confort des patients amélioré mais elles ont été réalisées dans des indications autres que celles revendiquées. Les patients inclus sont en effet exempts de syndrome de sécheresse oculaire modérée à sévère objectivée par des lésions de kératite ou de kératoconjonctivite. Ainsi, ces études ne permettent pas d'évaluer l'impact des solutions évaluées sur l'état oculaire des patients. Par ailleurs, ces études sont de faible valeur méthodologique, présentent de nombreux biais et n'ont pas été réalisées en accord avec les recommandations de la Commission (durée de suivi < 3 mois, critère de jugement principal non adapté à la sévérité de l'œil sec notamment).

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Trois études spécifiques à la formulation faisant l'objet de la demande (9587X) sont fournies. Parmi elles, une a été retenue (Benelli *et al.*, voir *infra*) et deux n'ont pas été retenues au motif qu'elles ne permettaient pas de suivre l'évolution de la sévérité de l'œil sec :

- l'étude de Montani² dont l'objectif était de suivre jusqu' à 21 jours l'osmolarité lacrymale ;
- l'étude de Garcia-Lazaro *et al.*³ dont l'objectif était de suivre jusqu'à 30 jours le volume du ménisque lacrymal le plus bas.

¹ PEGT-104-9582, PEGT-105-9582 et PEGT-106-9582.

² Montani G. Intrasubject tear osmolarity changes with two different types of eyedrops. *Optom Vis Sci.* 2013;90(4):372-7.

³ Garcia-Lazaro S, Belda-Salmeron L, Ferrer-Blasco *et al.* Comparison of two artificial tear formulations for dry eye through high-resolution optical coherence tomography. *Clin Exp Optom.* 2011;94(6):549-56.

L'étude de Benelli et al.⁴ monocentrique, contrôlée, randomisée et en simple insu est fournie. Elle vise à comparer l'efficacité de la solution BLINK INTENSIVE TEARS multidoses à deux autres solutions lubrifiantes commercialement disponibles dans le traitement de la sécheresse oculaire légère ou de l'irritation oculaire (détail de l'étude en annexe). Vingt patients par groupe étaient inclus et suivis jusqu'à J30. Les critères de jugement étaient multiples et aucune hypothèse formulée a priori n'a été retrouvée. Au total, il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique présentant de nombreux biais et ne permettant pas de conclure sur l'efficacité de la solution BLINK INTENSIVE TEARS multidoses sur le traitement des patients avec des lésions de kératite ou de kératoconjonctivite sèche (patients non inclus dans l'étude). Par ailleurs, cette étude n'a pas été réalisée en accord avec les recommandations de la Commission (durée de suivi < 3 mois, absence de critère de jugement principal adapté à la sévérité de l'œil sec notamment).

Enfin, le demandeur revendique une équivalence technique entre la solution 9582X ayant fait l'objet des études cliniques versées au dossier (voir *supra* au niveau du paragraphe relatif aux données non spécifiques) et la solution 9587X (solution multidoses) faisant l'objet de la demande. Les deux solutions diffèrent par la suppression de la taurine et l'augmentation de la concentration en chlorure de sodium. Les compositions quantitatives et qualitatives des deux solutions multidoses sont reprises en suivant :

	Ancienne formulation (9582X)	Formulation faisant l'objet de la demande (9587X)
Acide borique		0,6%
Chlorure de calcium dihydraté		0,006%
Chlorure de magnésium hexahydraté		0,006%
Chlorure de sodium 80%		0,014%
Tétraborate de sodium décahydraté		0,05%
Taurine	0,05%	0%
Chlorure de sodium	0,04%	0,055%
Chlorure de potassium		0,14%
Polyéthylène glycol 400		0,25%
Hyaluronate de sodium		0,20%
Eau purifiée		qsp 100%

Les caractéristiques physico-chimiques entre les deux solutions sont reprises en suivant :

	Ancienne formulation (9582X)	Formulation faisant l'objet de la demande (9587X)
Viscosité	Déclaratif : 8-10 cps Mesuré ⁵ : 12 cps	Déclaratif : 12 cps Mesuré ⁵ : 11 cps
Osmolarité	Déclaratif : 170 mOsm/kg Mesuré ⁵ : 171 mOsm/kg	Déclaratif : 175 mOsm/kg Mesuré ⁵ : 171 mOsm/kg
pH	Déclaratif : 7,3	Déclaratif : 7,3

Le demandeur précise que « [la taurine] a été initialement incluse car elle permet généralement d'augmenter l'osmolarité de solutions sans réduire leur viscosité. Néanmoins les tests in vitro ont confirmé que, pour des solutions au polyéthylène glycol, le retrait de la taurine, associée à une élévation faible du taux de chlorure de sodium, n'affecte pas l'osmolarité et la viscosité de la solution. La formulation de la solution BLINK INTENSIVE TEARS multidoses a donc été simplifiée en ce sens. » Dans son argumentaire, le demandeur précise que la taurine est une molécule inactive et que son retrait en augmentant par ailleurs la concentration en chlorure de sodium pour atteindre les valeurs cibles d'osmolarité et de viscosité est une modification mineure. Toujours selon le demandeur, au regard de ces considérations, cette nouvelle formulation ne requiert pas d'investigation clinique complémentaire et que les résultats des études préalablement réalisées sur

⁴ Benelli U, Nardi M, Posarelli C, et al. Tear osmolarity measurement using the TearLab Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. Cont Lens Anterior Eye. 2010;33(2):61-7.

⁵ Condition et protocoles de mesures (nombre d'échantillons...) non rapportés.

l'ancienne formulation sont extrapolables à la nouvelle. Toutefois, cet argumentaire est à mettre au regard du contexte de la sécheresse oculaire où l'effet placebo (ou l'effet lié à l'excipient) est démontré.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les événements indésirables de l'étude spécifique Benelli *et al.* ne sont pas décrits.

Entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 juin 2017, plus de [REDACTED] d'unités ont été vendues dans le monde. Au total, 40 signalements de matériovigilance ont été rapportés, soit une incidence de 0,0002%. Parmi ces événements ont été recensés : 4 infections oculaires, 4 conjonctivites, 3 réactions allergiques, 3 écoulements oculaires, 2 orgelets, 2 perturbations visuelles, 2 sensations de corps étranger, 2 irritations, 2 hyperhémies conjonctivales, 1 abrasion cornéenne, 1 céphalée, 1 cas d'inefficacité, 1 photophobie, 1 prurit, 1 cicatrice cornéenne, 1 greffe de cornée, 1 affection de la paupière, 1 inflammation de la paupière, 1 kératite fongique, 1 kératite herpétique, 1 cas de douleur, 1 cas de perte de vision et 3 autres événements dont la nature n'est pas décrite.

Au total, ont été fournies :

- 3 études spécifiques à la formulation 9582X ;
- une revendication d'équivalence technique entre la formulation 9582X et la formulation faisant l'objet de la demande ;
- 3 études spécifiques à la formulation faisant l'objet de la demande (dont 2 non retenues car ne permettant pas d'apprécier des critères de jugement cliniques) ;
- des données de matériovigilance au niveau international.

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 leurs caractéristiques physico-chimiques, les solutions et émulsions ophtalmiques inscrites sur la LPPR sont proposées après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères).

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

Les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir la place de BLINK INTENSIVE TEARS (multidoses) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche.

Pour rappel, la Commission attend que lui soit fournie pour tout dispositif destiné à des indications de suppléance lacrymale une étude clinique respectant au minimum les exigences suivantes :

- étude de supériorité (vs sérum physiologique) ou de non infériorité (vs produit de référence) ;
- maximum d'insu possible (l'évaluateur doit être indépendant si le double insu est impossible) ;
- durée de traitement et de suivi d'au moins trois mois ;
- critère de jugement principal identifié et adapté à la sévérité de l'œil sec.

Par ailleurs, la Commission souhaite privilégier les dispositifs exempts de conservateur.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies, l'intérêt de BLINK INTENSIVE TEARS (multidoses) ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

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 oculaire⁶.

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. »⁷

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 3,9 et 93% selon les études retenues dans le rapport de la société française d'ophtalmologie de 2015⁸ ;
- entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017⁹.

Ces fortes disparités dépendent des populations étudiées (données épidémiologiques variant selon l'origine ethnique des patients, prévalence plus élevée chez la femme...), de

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

⁷ 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.

⁸ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

⁹ 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.

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%¹⁰ ;
- 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 sévère¹¹.

04.2.3. IMPACT

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

BLINK INTENSIVE TEARS (multidoses) répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le traitement de la sécheresse oculaire avec kératite ou k ratocjonjonctivite sèche a un intérêt pour la santé publique. L'intérêt thérapeutique de la solution à usage ophtalmique topique BLINK INTENSIVE TEARS (multidoses) ne pouvant être établi au regard des données fournies, son intérêt de santé publique ne peut être 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 prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

¹⁰ Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobeln k JF, *et al.* Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor study. *Acta Ophthalmol.* 2014;82(6):e429-36.

¹¹ Ferrero A, Alassane S, Binguet C, Bretilon 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.

Référence	PEGT-104-9582 (<i>étude non publiée, protocole et rapport d'étude fournis</i>) A prospective, single-center, double-masked, randomized, parallel-group to evaluate the safety and efficacy of a nex formulation of investigational eye drops (9582X) versus Systane lubricant eye drops in the treatment of mild to moderate dry eye symptoms.
Type de l'étude	Etude prospective, monocentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle.
Date et durée de l'étude	Etude réalisée entre le 8 janvier et le 16 mars 2007.
Objectif de l'étude	Suivre l'acceptabilité et la sécurité de la formulation 9582X en comparaison avec SYSTANE pour le traitement de symptômes de sécheresse oculaire légers à modérés.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : ▶ avoir des yeux normaux (symptômes de sécheresse oculaire et aide visuelle acceptés) dont une cornée claire sans coloration cornéenne de grade au moins 3 (sur une échelle de 0 à 4 → 0 : aucune, 1 → trace ; 2 → faible ; 3 → modéré ; 4 → sévère). ▶ patients avec des symptômes de sécheresse oculaires ou des irritations oculaires dans la journée ou ▶ patients avec un temps de rupture du film lacrymal de moins de 10 secondes. Principaux critères de non inclusion : ▶ patients porteur de lentilles de contact ; ▶ utilisation de médicaments (systémique ou topique) pouvant affecter la santé oculaire ; ▶ patients ayant un syndrome de Sjögren ; ▶ femmes enceintes ou allaitantes.
Cadre et lieu de l'étude	Un centre aux Etats-Unis.
Produits étudiés	Formulation 9582X SYSTANE Posologie recommandée non décrite. Période de wash-out d'au moins 24 heures avant le début de l'étude.
Critère de jugement principal	Evaluation du confort oculaire du patient (critère subjectif, évaluation en non infériorité).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	▶ Evaluation de la qualité de la vision ; ▶ évaluation de la coloration cornéenne et conjonctivale ; ▶ épaisseur du film lacrymal ; ▶ test du fil imprégné au rouge phénol ; ▶ temps de rupture du film lacrymal ; ▶ acuité visuelle ; ▶ événements indésirables.
Taille de l'échantillon	Environ 110 patients (55 par groupe en anticipant un taux de perdus de vue de 10%).
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1. Randomisation par enveloppes scellées.
Méthode d'analyse des résultats	Test de la non infériorité sur l'évaluation du confort oculaire à J30. Calcul du nombre de sujets nécessaires (au moins 50 patients par groupe, puissance de 90%, borne de non infériorité = 2, déviation standard = 3 ; utilisation du test-t bilatéral avec $\alpha = 0,05$).

RESULTATS																																																																																					
Nombre de sujets analysés	108 patients randomisés (52 dans le groupe 9582X et 56 dans le groupe SYSTANE). 103 patients dans la population per protocole (49 patients dans le groupe 9582X et 54 dans le groupe SYSTANE). Raisons des exclusions : 2 utilisations de produits non conformes au protocole, 1 arrêt pour cause d'événement indésirable, 1 visite manquante, 1 inconfort.																																																																																				
Durée du suivi	J0, J7, J14, J21 et J30.																																																																																				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>9582X n=52</td><td>SYSTANE n=56</td></tr><tr><td>Age moyen</td><td>44,3 ans ± 12,9</td><td>41,8 ans ± 13,1</td></tr><tr><td>Genre</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Féminin</td><td>40</td><td>41</td></tr><tr><td> Masculin</td><td>12</td><td>15</td></tr><tr><td>Confort oculaire (échelle de 0 à 10, « 0 » correspondant à pas d'effet et « 10 » correspondant à excellent)</td><td>2,1 ± 1,0</td><td>2,4 ± 1,1</td></tr><tr><td>Nombre de patients avec substitut lacrymal à l'inclusion</td><td>26</td><td>19</td></tr></table>					9582X n=52	SYSTANE n=56	Age moyen	44,3 ans ± 12,9	41,8 ans ± 13,1	Genre			Féminin	40	41	Masculin	12	15	Confort oculaire (échelle de 0 à 10, « 0 » correspondant à pas d'effet et « 10 » correspondant à excellent)	2,1 ± 1,0	2,4 ± 1,1	Nombre de patients avec substitut lacrymal à l'inclusion	26	19																																																												
	9582X n=52	SYSTANE n=56																																																																																			
Age moyen	44,3 ans ± 12,9	41,8 ans ± 13,1																																																																																			
Genre																																																																																					
Féminin	40	41																																																																																			
Masculin	12	15																																																																																			
Confort oculaire (échelle de 0 à 10, « 0 » correspondant à pas d'effet et « 10 » correspondant à excellent)	2,1 ± 1,0	2,4 ± 1,1																																																																																			
Nombre de patients avec substitut lacrymal à l'inclusion	26	19																																																																																			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Score de confort oculaire en fin de journée : <table><tr><td></td><td>9582X (n=49)</td><td>SYSTANE (n=54)</td><td>p</td><td>Borne inférieure de l'IC_{95%}</td></tr><tr><td>Etat basal</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>48</td><td>52</td><td rowspan="3">NS</td><td rowspan="3">-1,0</td></tr><tr><td>Moyenne ± écart type</td><td>5,5 ± 2,36</td><td>5,7 ± 2,31</td></tr><tr><td>Moyenne ± écart type</td><td>1,9 ± 2,6</td><td>1,6 ± 2,3</td></tr><tr><td>J30</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>48</td><td>52</td><td rowspan="3">NS</td><td rowspan="3">-0,5</td></tr><tr><td>Moyenne ± écart type</td><td>1,6 ± 2,5</td><td>1,4 ± 2,2</td></tr></table>					9582X (n=49)	SYSTANE (n=54)	p	Borne inférieure de l'IC _{95%}	Etat basal					n	48	52	NS	-1,0	Moyenne ± écart type	5,5 ± 2,36	5,7 ± 2,31	Moyenne ± écart type	1,9 ± 2,6	1,6 ± 2,3	J30					n	48	52	NS	-0,5	Moyenne ± écart type	1,6 ± 2,5	1,4 ± 2,2																																															
	9582X (n=49)	SYSTANE (n=54)	p	Borne inférieure de l'IC _{95%}																																																																																	
Etat basal																																																																																					
n	48	52	NS	-1,0																																																																																	
Moyenne ± écart type	5,5 ± 2,36	5,7 ± 2,31																																																																																			
Moyenne ± écart type	1,9 ± 2,6	1,6 ± 2,3																																																																																			
J30																																																																																					
n	48	52	NS	-0,5																																																																																	
Moyenne ± écart type	1,6 ± 2,5	1,4 ± 2,2																																																																																			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Coloration cornéenne – à titre exploratoire : comparaisons intergroupes mais pas de comparaison de la différence par rapport à l'état basal : <table><tr><td></td><td>9582X (n=52)</td><td>SYSTANE (n=56)</td></tr><tr><td rowspan="11">Centrale</td><td>Etat basal</td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>52</td><td>56</td></tr><tr><td>Aucune</td><td>38 (73,1%)</td><td>44 (78,6%)</td></tr><tr><td>Trace</td><td>10(19,2%)</td><td>7 (12,5%)</td></tr><tr><td>Légère</td><td>3 (5,8%)</td><td>5 (8,9%)</td></tr><tr><td>Modérée</td><td>1 (1,9%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Sévère</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>J30</td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>51</td><td>54</td></tr><tr><td>Aucune</td><td>40 (78,4%)</td><td>44 (81,5%)</td></tr><tr><td>Trace</td><td>6 (11,8%)</td><td>7 (13%)</td></tr><tr><td>Légère</td><td>3 (5,9%)</td><td>3 (5,6%)</td></tr><tr><td>Modérée</td><td>2 (3,9%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Sévère</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td rowspan="11">Nasale</td><td>Etat basal</td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>52</td><td>56</td></tr><tr><td>Aucune</td><td>35 (67,3%)</td><td>42 (75%)</td></tr><tr><td>Trace</td><td>10 (19,2%)</td><td>7 (12,5%)</td></tr><tr><td>Légère</td><td>7 (13,5%)</td><td>6 (10,7%)</td></tr><tr><td>Modérée</td><td>0</td><td>1 (1,8%)</td></tr><tr><td>Sévère</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>J30</td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>51</td><td>54</td></tr><tr><td>Aucune</td><td>39 (76,5%)</td><td>40 (74,1%)</td></tr><tr><td>Trace</td><td>6 (11,8%)</td><td>9 (16,7%)</td></tr><tr><td>Légère</td><td>5 (9,8%)</td><td>4 (7,4%)</td></tr></table>					9582X (n=52)	SYSTANE (n=56)	Centrale	Etat basal		n	52	56	Aucune	38 (73,1%)	44 (78,6%)	Trace	10(19,2%)	7 (12,5%)	Légère	3 (5,8%)	5 (8,9%)	Modérée	1 (1,9%)	0	Sévère	0	0	J30			n	51	54	Aucune	40 (78,4%)	44 (81,5%)	Trace	6 (11,8%)	7 (13%)	Légère	3 (5,9%)	3 (5,6%)	Modérée	2 (3,9%)	0	Sévère	0	0	Nasale	Etat basal		n	52	56	Aucune	35 (67,3%)	42 (75%)	Trace	10 (19,2%)	7 (12,5%)	Légère	7 (13,5%)	6 (10,7%)	Modérée	0	1 (1,8%)	Sévère	0	0	J30			n	51	54	Aucune	39 (76,5%)	40 (74,1%)	Trace	6 (11,8%)	9 (16,7%)	Légère	5 (9,8%)	4 (7,4%)
	9582X (n=52)	SYSTANE (n=56)																																																																																			
Centrale	Etat basal																																																																																				
	n	52	56																																																																																		
	Aucune	38 (73,1%)	44 (78,6%)																																																																																		
	Trace	10(19,2%)	7 (12,5%)																																																																																		
	Légère	3 (5,8%)	5 (8,9%)																																																																																		
	Modérée	1 (1,9%)	0																																																																																		
	Sévère	0	0																																																																																		
	J30																																																																																				
	n	51	54																																																																																		
	Aucune	40 (78,4%)	44 (81,5%)																																																																																		
	Trace	6 (11,8%)	7 (13%)																																																																																		
Légère	3 (5,9%)	3 (5,6%)																																																																																			
Modérée	2 (3,9%)	0																																																																																			
Sévère	0	0																																																																																			
Nasale	Etat basal																																																																																				
	n	52	56																																																																																		
	Aucune	35 (67,3%)	42 (75%)																																																																																		
	Trace	10 (19,2%)	7 (12,5%)																																																																																		
	Légère	7 (13,5%)	6 (10,7%)																																																																																		
	Modérée	0	1 (1,8%)																																																																																		
	Sévère	0	0																																																																																		
	J30																																																																																				
	n	51	54																																																																																		
	Aucune	39 (76,5%)	40 (74,1%)																																																																																		
	Trace	6 (11,8%)	9 (16,7%)																																																																																		
Légère	5 (9,8%)	4 (7,4%)																																																																																			

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Temporale	Modérée	1 (2%)	1 (1,9%)
	Sévère	0	0
	Etat basal		
	n	52	56
	Aucune	35 (67,3%)	46 (82,1%)
	Trace	12 (23,1%)	5 (8,9%)
	Légère	5 (9,6%)	5 (8,9%)
	Modérée	0	0
	Sévère	0	0
	J30		
	n	51	54
	Aucune	38 (74,5%)	46 (85,2%)
	Trace	9 (17,6%)	5 (9,3%)
	Légère	3 (5,9%)	3 (5,6%)
	Modérée	1 (2%)	0
	Sévère	0	0
Supérieure	Etat basal		
	n	52	56
	Aucune	38 (73,1%)	52 (92,9%)
	Trace	9 (17,3%)	4 (7,4%)
	Légère	3 (5,8%)	1 (1,9%)
	Modérée	2 (3,8%)	0
	Sévère	0	0
	J30		
	n	51	54
	Aucune	43 (84,3%)	49 (90,7%)
	Trace	5 (9,8%)	4 (7,4%)
	Légère	2 (3,9%)	1 (1,9%)
	Modérée	1 (2%)	0
	Sévère	0	0
Inférieure	Etat basal		
	n	52	56
	Aucune	25 (48,1%)	32 (57,1%)
	Trace	10 (19,2%)	8 (14,3%)
	Légère	14 (26,9%)	12 (21,4%)
	Modérée	3 (5,8%)	4 (7,1%)
	Sévère	0	0
	J30		
	n	51	54
	Aucune	29 (56,9%)	35 (64,8%)
	Trace	11 (21,6%)	10 (18,5%)
	Légère	6 (11,8%)	5 (9,3%)
	Modérée	5 (9,8%)	3 (5,6%)
	Sévère	0	1 (1,9%)

Coloration conjonctivale – à titre exploratoire : comparaisons intergroupes mais pas de comparaison de la différence par rapport à l'état basal :

		9582X (n=52)	SYSTANE (n=56)
Nasale	Etat basal		
	n	52	56
	Aucune	31 (59,6%)	33 (58,9%)
	Trace	13 (25%)	18 (32,1%)
	Légère	6 (11,5%)	4 (7,1%)
	Modérée	2 (3,8%)	1 (1,8%)
	Sévère	0	0
	J30		
	n	51	54
	Aucune	37 (72,5%)	42 (77,8%)
	Trace	6 (11,8%)	9 (16,7%)
	Légère	7 (13,7%)	2 (3,7%)
Temporale	Modérée	0	1 (1,9%)
	Sévère	1 (2%)	0
	Etat basal		
	n	52	56
	Aucune	40 (76,9%)	45 (80,4%)
	Trace	7 (13,5%)	9 (16,1%)
	Légère	4 (7,7%)	2 (3,6%)
	Modérée	1 (1,9%)	0
	Sévère	0	0
	J30		

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	du traitement reçu ; • méthode pour garantir l'insu décrite succinctement ; • critère de jugement principal étudié sur la population en per protocole et non confirmé sur la population en intention de traiter (analyse incomplète) ; • aucune argumentation sur le choix de la borne de non infériorité choisie ; • gestion des données manquantes non décrite ; • échelles permettant d'évaluer le confort oculaire et la qualité de la vision non validées ; • nombre de patients analysés dans le groupe 9582X inférieur au nombre de sujets nécessaires calculé a priori. ► Suivi court (seulement 1 mois alors que la CNEDIMTS recommande un suivi d'au moins 3 mois).
--	--

Référence	PEGT-105-9582 (<i>étude non publiée, protocole et rapport d'étude fournis</i>) A prospective, single-center, double-masked, randomized, crossover study of the acceptability of a new formulation of investigational eye drops (9582X) in comparison to REFRESH TEARS lubricant eye drops in the treatment of mild to moderate dry eye symptoms.
Type de l'étude	Etude prospective, monocentrique, contrôlée, en cross-over, en double aveugle.
Date et durée de l'étude	Etude réalisée entre le 1 février et le 13 mars 2007.
Objectif de l'étude	Comparer l'acceptabilité et la sécurité de la formulation 9582X en comparaison avec REFRESH TEARS pour le traitement de symptômes de sécheresse oculaire légers à modérés.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : ▶ avoir des yeux normaux (symptômes de sécheresse oculaire et aide visuelle acceptés) dont une cornée claire sans coloration cornéenne de grade au moins 3 (sur une échelle de 0 à 4 → 0 : aucune, 1 → trace ; 2 → faible ; 3 → modéré ; 4 → sévère) et l'absence d'anomalies conjonctivales. ▶ patients avec des symptômes de sécheresse oculaires ou des irritations oculaires dans la journée et/ou patients avec un temps de rupture du film lacrymal de moins de 10 secondes. Principaux critères de non inclusion : ▶ patients porteur de lentilles de contact ; ▶ patients avec traitement oculaire concomitant ou ayant utilisé un traitement oculaire dans les 24 heures précédant l'étude ; ▶ patients ayant un syndrome de Sjögren ; ▶ femmes enceintes ou allaitantes.
Cadre et lieu de l'étude	Un centre aux Etats-Unis.
Produits étudiés	Formulation 9582X REFRESH TEARS Une à deux gouttes au moins trois fois par jour. Période de wash-out d'au moins 24 heures avant le début de l'étude puis d'au moins 2 à 3 jours avant le crossover.
Critère de jugement principal	Evaluation du confort oculaire du patient à la fin de la journée (critère subjectif).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	▶ Evaluation de la qualité de la vision ; ▶ évaluation de la coloration cornéenne et conjonctivale ; ▶ épaisseur du film lacrymal ; ▶ test du fil imprégné au rouge phénol ; ▶ temps de rupture du film lacrymal ; ▶ acuité visuelle ; ▶ événements indésirables.
Taille de l'échantillon	Environ 22 patients (en anticipant un taux de perdus de vue de 10%). Randomisation des patients entre les deux groupes de traitement puis crossover après la visite de J14.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1. Procédure de randomisation par code (méthode non décrite).
Méthode d'analyse des résultats	Absence de différence sur le critère d'évaluation du confort oculaire à J14. Calcul du nombre de sujets nécessaires (au moins 22 patients par groupe, une différence de 1 sur le confort représente une différence significative).

RESULTATS																																																																																				
Nombre de sujets analysés	23 patients ayant participé et 20 patients ayant complété l'étude.																																																																																			
Durée du suivi	J0, J7 et J14 pour chaque période.																																																																																			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td colspan="2">n=22</td></tr><tr><td>Age moyen</td><td colspan="2">51,1 ans ± 9,54</td></tr><tr><td>Genre</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Féminin</td><td colspan="2">13</td></tr><tr><td>Masculin</td><td colspan="2">9</td></tr></table> <table><tr><td></td><td>9582X</td><td colspan="2">REFRESH TEARS</td></tr><tr><td colspan="4">Confort oculaire</td></tr><tr><td>Période 1</td><td>5,50 ± 2,92 (n=10)</td><td colspan="2">4,95 ± 2,22 (n=11)</td></tr><tr><td>Période 2</td><td>7,55 ± 1,13 (n=11)</td><td colspan="2">7,00 ± 1,69 (n=8)</td></tr><tr><td colspan="4">Qualité de la vision</td></tr><tr><td>Période 1</td><td>6,64 ± 2,80 (n=11)</td><td colspan="2">6,41 ± 2,99 (n=11)</td></tr><tr><td>Période 2</td><td>7,73 ± 1,27 (n=11)</td><td colspan="2">7,44 ± 1,33 (n=9)</td></tr></table>				n=22		Age moyen	51,1 ans ± 9,54		Genre			Féminin	13		Masculin	9			9582X	REFRESH TEARS		Confort oculaire				Période 1	5,50 ± 2,92 (n=10)	4,95 ± 2,22 (n=11)		Période 2	7,55 ± 1,13 (n=11)	7,00 ± 1,69 (n=8)		Qualité de la vision				Période 1	6,64 ± 2,80 (n=11)	6,41 ± 2,99 (n=11)		Période 2	7,73 ± 1,27 (n=11)	7,44 ± 1,33 (n=9)																																							
	n=22																																																																																			
Age moyen	51,1 ans ± 9,54																																																																																			
Genre																																																																																				
Féminin	13																																																																																			
Masculin	9																																																																																			
	9582X	REFRESH TEARS																																																																																		
Confort oculaire																																																																																				
Période 1	5,50 ± 2,92 (n=10)	4,95 ± 2,22 (n=11)																																																																																		
Période 2	7,55 ± 1,13 (n=11)	7,00 ± 1,69 (n=8)																																																																																		
Qualité de la vision																																																																																				
Période 1	6,64 ± 2,80 (n=11)	6,41 ± 2,99 (n=11)																																																																																		
Période 2	7,73 ± 1,27 (n=11)	7,44 ± 1,33 (n=9)																																																																																		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Score de confort oculaire en fin de journée – différence par rapport à l'état basal : <table><tr><td></td><td>9582X</td><td>REFRESH TEARS</td><td>p</td></tr><tr><td colspan="4">Période 1</td></tr><tr><td>n</td><td>10</td><td>11</td><td rowspan="2">NS</td></tr><tr><td>Moyenne ± écart type</td><td>1,80 ± 3,16</td><td>2,23 ± 1,60</td></tr><tr><td colspan="4">Période 2</td></tr><tr><td>n</td><td>10</td><td>10</td><td rowspan="2">NS</td></tr><tr><td>Moyenne ± écart type</td><td>1,30 ± 1,42</td><td>0,9 ± 1,37</td></tr></table>				9582X	REFRESH TEARS	p	Période 1				n	10	11	NS	Moyenne ± écart type	1,80 ± 3,16	2,23 ± 1,60	Période 2				n	10	10	NS	Moyenne ± écart type	1,30 ± 1,42	0,9 ± 1,37																																																							
	9582X	REFRESH TEARS	p																																																																																	
Période 1																																																																																				
n	10	11	NS																																																																																	
Moyenne ± écart type	1,80 ± 3,16	2,23 ± 1,60																																																																																		
Période 2																																																																																				
n	10	10	NS																																																																																	
Moyenne ± écart type	1,30 ± 1,42	0,9 ± 1,37																																																																																		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Coloration cornéenne – à titre exploratoire : comparaisons intergroupes mais pas de comparaison de la différence par rapport à l'état basal :</u> <table><tr><td></td><td>9582X</td><td colspan="2">REFRESH TEARS</td></tr><tr><td rowspan="20">Centrale</td><td colspan="3">Etat basal – Période 1</td></tr><tr><td>n</td><td>11</td><td colspan="2">11</td></tr><tr><td>Aucune à trace</td><td>11</td><td colspan="2">11</td></tr><tr><td>Légère</td><td>0</td><td colspan="2">0</td></tr><tr><td>Modérée à sévère</td><td>0</td><td colspan="2">0</td></tr><tr><td colspan="3">J14 – Période 1</td></tr><tr><td>n</td><td>11</td><td colspan="2">11</td></tr><tr><td>Aucune à trace</td><td>11</td><td colspan="2">11</td></tr><tr><td>Légère</td><td>0</td><td colspan="2">0</td></tr><tr><td>Modérée à sévère</td><td>0</td><td colspan="2">0</td></tr><tr><td colspan="3">Etat basal – Période 2</td></tr><tr><td>n</td><td>11</td><td colspan="2">10</td></tr><tr><td>Aucune à trace</td><td>11</td><td colspan="2">10</td></tr><tr><td>Légère</td><td>0</td><td colspan="2">0</td></tr><tr><td>Modérée à sévère</td><td>0</td><td colspan="2">0</td></tr><tr><td colspan="3">J14 – Période 2</td></tr><tr><td>n</td><td>10</td><td colspan="2">10</td></tr><tr><td>Aucune à trace</td><td>10</td><td colspan="2">10</td></tr><tr><td>Légère</td><td>0</td><td colspan="2">0</td></tr><tr><td>Modérée à sévère</td><td>0</td><td colspan="2">0</td></tr></table>				9582X	REFRESH TEARS		Centrale	Etat basal – Période 1			n	11	11		Aucune à trace	11	11		Légère	0	0		Modérée à sévère	0	0		J14 – Période 1			n	11	11		Aucune à trace	11	11		Légère	0	0		Modérée à sévère	0	0		Etat basal – Période 2			n	11	10		Aucune à trace	11	10		Légère	0	0		Modérée à sévère	0	0		J14 – Période 2			n	10	10		Aucune à trace	10	10		Légère	0	0		Modérée à sévère	0	0	
	9582X	REFRESH TEARS																																																																																		
Centrale	Etat basal – Période 1																																																																																			
	n	11	11																																																																																	
	Aucune à trace	11	11																																																																																	
	Légère	0	0																																																																																	
	Modérée à sévère	0	0																																																																																	
	J14 – Période 1																																																																																			
	n	11	11																																																																																	
	Aucune à trace	11	11																																																																																	
	Légère	0	0																																																																																	
	Modérée à sévère	0	0																																																																																	
	Etat basal – Période 2																																																																																			
	n	11	10																																																																																	
	Aucune à trace	11	10																																																																																	
	Légère	0	0																																																																																	
	Modérée à sévère	0	0																																																																																	
	J14 – Période 2																																																																																			
	n	10	10																																																																																	
	Aucune à trace	10	10																																																																																	
	Légère	0	0																																																																																	
	Modérée à sévère	0	0																																																																																	

		9582X	REFRESH TEARS
	Nasale	Etat basal – Période 1	
		n	11
		Aucune à trace	10
		Légère	1
		Modérée à sévère	0
		J14 – Période 1	
		n	11
		Aucune à trace	8
		Légère	2
		Modérée à sévère	1
		Etat basal – Période 2	
		n	11
		Aucune à trace	11
		Légère	0
		Modérée à sévère	0
		J14 – Période 2	
		n	10
		Aucune à trace	10
		Légère	0
		Modérée à sévère	0
	Temporale	Etat basal – Période 1	
		n	11
		Aucune à trace	10
		Légère	1
		Modérée à sévère	0
		J14 – Période 1	
		n	11
		Aucune à trace	9
		Légère	1
		Modérée à sévère	1
		Etat basal – Période 2	
		n	11
		Aucune à trace	11
		Légère	0
		Modérée à sévère	0
		J14 – Période 2	
		n	10
		Aucune à trace	9
		Légère	1
		Modérée à sévère	0
	Supérieure	Etat basal – Période 1	
		n	11
		Aucune à trace	11
		Légère	0
		Modérée à sévère	0
		J14 – Période 1	
		n	11
		Aucune à trace	11
		Légère	0
		Modérée à sévère	0
		Etat basal – Période 2	
		n	11
		Aucune à trace	11
		Légère	0
		Modérée à sévère	0
		J14 – Période 2	
		n	10
		Aucune à trace	10
		Légère	0
		Modérée à sévère	0
	Inférieure	Etat basal – Période 1	
		n	11
		Aucune à trace	9
		Légère	1
		Modérée à sévère	1
		J14 – Période 1	
		n	11
		Aucune à trace	8
		Légère	2
		Modérée à sévère	1
		Etat basal – Période 2	

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

n	11	10
Aucune à trace	11	7
Légère	0	3
Modérée à sévère	0	0
J14 – Période 2		
n	10	10
Aucune à trace	8	9
Légère	2	1
Modérée à sévère	0	0

Coloration conjonctivale – à titre exploratoire : comparaisons intergroupes mais pas de comparaison de la différence par rapport à l'état basal :

		9582X	REFRESH TEARS
Nasale	Etat basal – Période 1		
	n	11	11
	Aucune à trace	11	11
	Légère	0	0
	Modérée à sévère	0	0
	J14 – Période 1		
	n	11	11
	Aucune à trace	8	9
	Légère	2	1
	Modérée à sévère	1	1
	Etat basal – Période 2		
	n	11	10
	Aucune à trace	10	9
	Légère	1	0
	Modérée à sévère	0	1
	J14 – Période 2		
	n	10	10
	Aucune à trace	7	8
	Légère	2	1
	Modérée à sévère	1	1
Temporale	Etat basal – Période 1		
	n	11	11
	Aucune à trace	10	11
	Légère	1	0
	Modérée à sévère	0	0
	J14 – Période 1		
	n	11	11
	Aucune à trace	9	10
	Légère	1	1
	Modérée à sévère	1	0
	Etat basal – Période 2		
	n	11	10
	Aucune à trace	11	7
	Légère	0	1
	Modérée à sévère	0	2
	J14 – Période 2		
	n	10	10
	Aucune à trace	8	7
	Légère	1	2
	Modérée à sévère	1	1
Supérieure	Etat basal – Période 1		
	n	10	11
	Aucune à trace	10	11
	Légère	0	0
	Modérée à sévère	0	0
	J14 – Période 1		
	n	11	11
	Aucune à trace	11	11
	Légère	0	0
	Modérée à sévère	0	0
	Etat basal – Période 2		
	n	11	10
	Aucune à trace	11	9
	Légère	0	1
	Modérée à sévère	0	0
	J14 – Période 2		
	n	10	10

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

		Aucune à trace	10	10
		Légère	0	0
		Modérée à sévère	0	0
Inférieure	Etat basal – Période 1			
	n	10	11	
	Aucune à trace	10	11	
	Légère	0	0	
	Modérée à sévère	0	0	
	J14 – Période 1			
	n	11	11	
	Aucune à trace	11	11	
	Légère	0	0	
	Modérée à sévère	0	0	
	Etat basal – Période 2			
	n	11	10	
	Aucune à trace	11	10	
	Légère	0	0	
	Modérée à sévère	0	0	
	J14 – Période 2			
	n	10	10	
	Aucune à trace	10	10	
	Légère	0	0	
Modérée à sévère	0	0		
Les autres critères de jugement secondaires ne sont pas rapportés compte tenu :				
▶ de leur multiplicité (confort après l'instillation, durée de la sensation de confort, qualité de la vision, qualité de la vision en fin de journée, qualité de la vision rapidement après l'instillation, vision floue, vision floue après l'instillation, durée au bout de laquelle la vision redevient normale si sensation de vision floue, temps de rupture du film lacrymal, hauteur du ménisque lacrymal, test au rouge de phénol, sensation de sécheresse oculaire, sensation de brûlure ou de picotement, hyperémie oculaire, sensibilité à la lumière, démangeaisons, satisfaction, sur la vision et sur le confort...) ; ▶ de la multiplicité des temps de mesure (état basal, J7, J14 pour chaque période).				
Evénements indésirables	Aucun événement indésirable recensé au cours de l'étude.			
Commentaires	▶ Etude financée par le demandeur. ▶ Patients inclus ne correspondant pas aux indications revendiquées : les patients avec lésion cornéenne de grade 3 à 4 (concernés par la demande) sont exclus de l'étude. ▶ Etude non spécifique à la formulation faisant l'objet de la demande. ▶ Etude de faible qualité méthodologique ne permettant de tirer aucune conclusion sur la comparaison de BLINK GEL TEARS <i>versus</i> REFRESH TEARS : • dessin de l'étude non clairement défini (étude de supériorité ? de non infériorité ?) ; • méthode de randomisation insuffisamment décrite ; • méthode pour garantir l'insu décrite succinctement ; • calcul du nombre de sujets nécessaires insuffisamment décrit (puissance et seuil de significativité non décrits) ; • critère de jugement principal étudié sur la population en per protocole ; • gestion des données manquantes non décrite ; • échelles permettant d'évaluer le confort oculaire et la qualité de la vision non validées ; • nombre de patients analysés inférieur au nombre de sujets nécessaires calculé a priori. ▶ Suivi court (seulement 14 jours par solution alors que la CNEDiMTS recommande un suivi d'au moins 3 mois).			

Référence	PEGT-106-9582 (<i>étude non publiée, protocole et rapport d'étude fournis</i>) A prospective, single-center, double-masked, randomized, crossover study of the acceptability of a new formulation of investigational eye drops (9582X) in comparison to OPTIVE lubricant eye drops in the treatment of mild to moderate dry eye symptoms.
Type de l'étude	Etude prospective, monocentrique, contrôlée, en cross-over, en double aveugle.
Date et durée de l'étude	Etude réalisée entre le 1 février et le 13 mars 2007.
Objectif de l'étude	Comparer l'acceptabilité et la sécurité de la formulation 9582X en comparaison avec OPTIVE pour le traitement de symptômes de sécheresse oculaire légers à modérés.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : ▶ avoir des yeux normaux (symptômes de sécheresse oculaire et aide visuelle acceptés) dont une cornée claire sans coloration cornéenne de grade au moins 3 (sur une échelle de 0 à 4 → 0 : aucune, 1 → trace ; 2 → faible ; 3 → modéré ; 4 → sévère) et l'absence d'anomalies conjonctivales. ▶ patients avec des symptômes de sécheresse oculaires ou des irritations oculaires dans la journée et/ou patients avec un temps de rupture du film lacrymal de moins de 10 secondes. Principaux critères de non inclusion : ▶ patients porteur de lentilles de contact ; ▶ patients avec traitement oculaire concomitant ou ayant utilisé un traitement oculaire dans les 24 heures précédant l'étude ; ▶ patients ayant un syndrome de Sjögren ; ▶ femmes enceintes ou allaitantes.
Cadre et lieu de l'étude	Un centre aux Etats-Unis.
Produits étudiés	Formulation 9582X OPTIVE Une à deux gouttes au moins trois fois par jour. Période de wash-out d'au moins 2 jours avant le début de l'étude puis d'au moins 2 à 3 jours avant le crossover.
Critère de jugement principal	Evaluation du confort oculaire du patient (critère subjectif).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	▶ Evaluation de la qualité de la vision ; ▶ évaluation de la coloration cornéenne et conjonctivale ; ▶ épaisseur du film lacrymal ; ▶ test du fil imprégné au rouge phénol ; ▶ temps de rupture du film lacrymal ; ▶ acuité visuelle ; ▶ événements indésirables.
Taille de l'échantillon	22 patients (en anticipant un taux de perdus de vue de 10%). Randomisation des patients entre les deux groupes de traitement puis crossover après la visite de J14.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 : 1 (méthode non décrite).
Méthode d'analyse des résultats	Absence de différence sur le critère d'évaluation du confort oculaire à J14. Calcul du nombre de sujets nécessaires : 20 patients par groupe, puissance 63%, risque α 0,05, taille de l'effet 0,1479 (variance de 0,25, déviation standard = 3,0). Avec une anticipation de 10% de perdus de vue, recrutement de 22 patients.

RESULTATS																																																																		
Nombre de sujets analysés	24 patients ayant participé et 22 patients ayant complété l'étude.																																																																	
Durée du suivi	J0, J7 et J14 pour chaque période.																																																																	
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td colspan="2">n=24</td></tr><tr><td>Age moyen</td><td colspan="2">50,7 ans ± 8,71</td></tr><tr><td>Genre</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Féminin</td><td colspan="2">14</td></tr><tr><td>Masculin</td><td colspan="2">10</td></tr></table> <table><tr><td></td><td>9582X</td><td>OPTIVE</td></tr><tr><td colspan="3">Confort oculaire</td></tr><tr><td>Période 1</td><td>7,7 ± 1,8 (n=12)</td><td>7,3 ± 1,2 (n=12)</td></tr><tr><td>Période 2</td><td>7,5 ± 1,1 (n=12)</td><td>7,7 ± 1,2 (n=10)</td></tr><tr><td colspan="3">Confort oculaire en fin de journée</td></tr><tr><td>Période 1</td><td>5,8 ± 2,4 (n=12)</td><td>6,1 ± 2,0 (n=12)</td></tr><tr><td>Période 2</td><td>6,2 ± 1,7 (n=12)</td><td>6,2 ± 1,9 (n=10)</td></tr><tr><td colspan="3">Qualité de la vision</td></tr><tr><td>Période 1</td><td>7,8 ± 1,6 (n=12)</td><td>7,5 ± 1,3 (n=12)</td></tr><tr><td>Période 2</td><td>7,8 ± 0,8 (n=12)</td><td>7,8 ± 1,2 (n=10)</td></tr></table>				n=24		Age moyen	50,7 ans ± 8,71		Genre			Féminin	14		Masculin	10			9582X	OPTIVE	Confort oculaire			Période 1	7,7 ± 1,8 (n=12)	7,3 ± 1,2 (n=12)	Période 2	7,5 ± 1,1 (n=12)	7,7 ± 1,2 (n=10)	Confort oculaire en fin de journée			Période 1	5,8 ± 2,4 (n=12)	6,1 ± 2,0 (n=12)	Période 2	6,2 ± 1,7 (n=12)	6,2 ± 1,9 (n=10)	Qualité de la vision			Période 1	7,8 ± 1,6 (n=12)	7,5 ± 1,3 (n=12)	Période 2	7,8 ± 0,8 (n=12)	7,8 ± 1,2 (n=10)																		
	n=24																																																																	
Age moyen	50,7 ans ± 8,71																																																																	
Genre																																																																		
Féminin	14																																																																	
Masculin	10																																																																	
	9582X	OPTIVE																																																																
Confort oculaire																																																																		
Période 1	7,7 ± 1,8 (n=12)	7,3 ± 1,2 (n=12)																																																																
Période 2	7,5 ± 1,1 (n=12)	7,7 ± 1,2 (n=10)																																																																
Confort oculaire en fin de journée																																																																		
Période 1	5,8 ± 2,4 (n=12)	6,1 ± 2,0 (n=12)																																																																
Période 2	6,2 ± 1,7 (n=12)	6,2 ± 1,9 (n=10)																																																																
Qualité de la vision																																																																		
Période 1	7,8 ± 1,6 (n=12)	7,5 ± 1,3 (n=12)																																																																
Période 2	7,8 ± 0,8 (n=12)	7,8 ± 1,2 (n=10)																																																																
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Score de confort oculaire en fin de journée – différence par rapport à l'état basal : <table><tr><td></td><td>9582X</td><td>OPTIVE</td><td>p</td></tr><tr><td colspan="4">Période 1</td></tr><tr><td>n</td><td>10</td><td>12</td><td rowspan="2">NS</td></tr><tr><td>Moyenne ± écart type</td><td>1,70 ± 1,83</td><td>1,8 ± 2,1</td></tr><tr><td colspan="4">Période 2</td></tr><tr><td>n</td><td>12</td><td>10</td><td rowspan="2">NS</td></tr><tr><td>Moyenne ± écart type</td><td>1,3 ± 2,42</td><td>0,8 ± 1,40</td></tr></table>				9582X	OPTIVE	p	Période 1				n	10	12	NS	Moyenne ± écart type	1,70 ± 1,83	1,8 ± 2,1	Période 2				n	12	10	NS	Moyenne ± écart type	1,3 ± 2,42	0,8 ± 1,40																																					
	9582X	OPTIVE	p																																																															
Période 1																																																																		
n	10	12	NS																																																															
Moyenne ± écart type	1,70 ± 1,83	1,8 ± 2,1																																																																
Période 2																																																																		
n	12	10	NS																																																															
Moyenne ± écart type	1,3 ± 2,42	0,8 ± 1,40																																																																
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Coloration cornéenne – à titre exploratoire : comparaisons intergroupes mais pas de comparaison de la différence par rapport à l'état basal :</u> <table><tr><td></td><td>9582X</td><td>OPTIVE</td></tr><tr><td colspan="3">Etat basal – Période 1</td></tr><tr><td>n</td><td>12</td><td>12</td></tr><tr><td>Aucune à trace</td><td>8</td><td>10</td></tr><tr><td>Légère</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Modérée à sévère</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="3">J14 – Période 1</td></tr><tr><td>n</td><td>10</td><td>12</td></tr><tr><td>Aucune à trace</td><td>9</td><td>11</td></tr><tr><td>Légère</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Modérée à sévère</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="3">Etat basal – Période 2</td></tr><tr><td>n</td><td>12</td><td>10</td></tr><tr><td>Aucune à trace</td><td>11</td><td>9</td></tr><tr><td>Légère</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Modérée à sévère</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td colspan="3">J14 – Période 2</td></tr><tr><td>n</td><td>12</td><td>10</td></tr><tr><td>Aucune à trace</td><td>11</td><td>10</td></tr><tr><td>Légère</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Modérée à sévère</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>				9582X	OPTIVE	Etat basal – Période 1			n	12	12	Aucune à trace	8	10	Légère	2	2	Modérée à sévère	2	0	J14 – Période 1			n	10	12	Aucune à trace	9	11	Légère	1	1	Modérée à sévère	0	0	Etat basal – Période 2			n	12	10	Aucune à trace	11	9	Légère	1	0	Modérée à sévère	0	1	J14 – Période 2			n	12	10	Aucune à trace	11	10	Légère	1	0	Modérée à sévère	0	0
	9582X	OPTIVE																																																																
Etat basal – Période 1																																																																		
n	12	12																																																																
Aucune à trace	8	10																																																																
Légère	2	2																																																																
Modérée à sévère	2	0																																																																
J14 – Période 1																																																																		
n	10	12																																																																
Aucune à trace	9	11																																																																
Légère	1	1																																																																
Modérée à sévère	0	0																																																																
Etat basal – Période 2																																																																		
n	12	10																																																																
Aucune à trace	11	9																																																																
Légère	1	0																																																																
Modérée à sévère	0	1																																																																
J14 – Période 2																																																																		
n	12	10																																																																
Aucune à trace	11	10																																																																
Légère	1	0																																																																
Modérée à sévère	0	0																																																																

Coloration conjonctivale – à titre exploratoire : comparaisons intergroupes mais pas de comparaison de la différence par rapport à l'état basal :

	9582X	OPTIVE
Etat basal – Période 1		
n	12	12
Aucune à trace	9	11
Légère	2	0
Modérée à sévère	1	1
J14 – Période 1		
n	9	12
Aucune à trace	7	12
Légère	1	0
Modérée à sévère	1	0
Etat basal – Période 2		
n	12	10
Aucune à trace	10	8
Légère	2	1
Modérée à sévère	0	1
J14 – Période 2		
n	12	10
Aucune à trace	11	8
Légère	1	1
Modérée à sévère	0	1

Les autres critères de jugement secondaires ne sont pas rapportés compte tenu :

- ▶ de leur multiplicité (confort après l'instillation, durée de la sensation de confort, qualité de la vision, qualité de la vision en fin de journée, qualité de la vision rapidement après l'instillation, vision floue, vision floue après l'instillation, durée au bout de laquelle la vision redevient normale si sensation de vision floue, temps de rupture du film lacrymal, hauteur du ménisque lacrymal, test au rouge de phénol, sensation de sécheresse oculaire, sensation de brûlure ou de picotement, hyperémie oculaire, sensibilité à la lumière, démangeaisons, satisfaction, sur la vision et sur le confort...) ;
- ▶ de la multiplicité des temps de mesure (état basal, J7, J14 pour chaque période).

Evénements indésirables

Aucun événement indésirable recensé au cours de l'étude.

Commentaires

- ▶ Etude financée par le demandeur.
- ▶ Patients inclus ne correspondant pas aux indications revendiquées : les patients avec lésion cornéenne de grade 3 à 4 (concernés par la demande) sont exclus de l'étude.
- ▶ Etude non spécifique à la formulation faisant l'objet de la demande.
- ▶ Etude de faible qualité méthodologique ne permettant de tirer aucune conclusion sur la comparaison de BLINK GEL TEARS *versus* OPTIVE :
 - dessin de l'étude non clairement défini (étude de supériorité ? de non infériorité ?) ;
 - méthode de randomisation non décrite ;
 - méthode pour garantir l'insu décrite succinctement ;
 - hypothèses pour le calcul du nombre de sujets nécessaires non argumentés ;
 - critère de jugement principal étudié sur la population en per protocole ;
 - gestion des données manquantes non décrite ;
 - échelles permettant d'évaluer le confort oculaire et la qualité de la vision non validées.
- ▶ Suivi court (seulement 14 jours par solution alors que la CNEDiMTS recommande un suivi d'au moins 3 mois).

Référence	Benelli U, Nardi M, Posarelli C, et al. Tear osmolarity measurement using the TearLab Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. Cont Lens Anterior Eye. 2010;33(2):61-7.
Type de l'étude	Etude monocentrique, contrôlée, randomisée, en simple insu (investigateur indépendant)
Date et durée de l'étude	Date non disponible. Durée de l'étude : 30 jours.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de trois solutions lubrifiantes oculaires commercialement disponibles pour le traitement de la sécheresse oculaire légère ou de l'irritation oculaire.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : ▶ patients avec un score OSDI-II compris entre 30 et 60 ; ▶ test de Schirmer < 7 mm après 5 minutes. Principaux critères de non inclusion : ▶ patients avec pathologie oculaire non sèche ayant d'autres traitements concomitants topiques ou systémiques pour le traitement de ces affections.
Cadre et lieu de l'étude	Un centre en Italie.
Produits étudiés	BLINK INTENSIVE TEARS CELLUFRESH SYSTANE Le cas échéant, période de wash-out de 10 jours.
Critère de jugement principal	Absence de critère de jugement principal.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	▶ Mesure de l'osmolarité des larmes ; ▶ Test de Schirmer ; ▶ Aberrométrie ; ▶ Temps de rupture du film lacrymal ; ▶ Coloration à la fluorescéine ; ▶ Evaluation de l'acuité visuelle.
Taille de l'échantillon	60 patients (20 patients par groupe). Absence de calcul du nombre de sujets nécessaires.
Méthode de randomisation	Non décrite.
Méthode d'analyse des résultats	Unité statistiques : l'œil le plus sévèrement atteint à l'inclusion, sinon œil choisi au hasard. Tests statistiques utilisés : test p de Tukey pour toutes les variables. Test de Kruskal-Wallis pour l'analyse de la fréquence d'instillation.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	60 patients (20 par groupe de traitement).
Durée du suivi	Suivi jusqu'à 30 jours.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Non décrites.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Non applicable.

