

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

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 PLUS (multidoses)**, solution stérile pour usage ophtalmique topique

Demandeur : AMO France SAS (France)

Fabricant : AMO Ireland (Irlande)

Flacon de 10 mL référence 9588X.

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 PLUS (multidoses) dans les indications revendiquées.

Données analysées :	<u>Etude Dumbleton et al.</u> (110 patients randomisés) Cette étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée et en double insu avait pour objectif d'étudier l'effet de BLINK INSTENSIVE TEARS PLUS <i>versus</i> REFRESH sur les signes et les symptômes de patients non porteurs de lentilles de contact avec un syndrome de sécheresse oculaire modéré à sévère jusqu'à 30 jours de suivi. Aucun critère de jugement principal n'était clairement identifié.
---------------------	--

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 : 9588X, BLINK INTENSIVE TEARS PLUS, 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 PLUS est une solution stérile présentée en flacon multidoses de 10 mL avec conservateur. La composition qualitative de BLINK INTENSIVE TEARS PLUS est reprise dans le tableau suivant :

Produit	BLINK Intensive Tears PLUS, flacon 10 mL
Composition	
Agent émolient	Polyéthylène glycol 400 0,25%
Agent de viscosité	Hyaluronate de sodium 0,38%
Autres composants	• Acide borique 0,6%, • Tétraborate de sodium décahydraté 0,05%, • Chlorure de sodium 0,04%, • Chlorure de potassium 0,14%, • Chlorure de calcium dihydraté 0,006%, • Chlorure de magnésium hexahydraté 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	50
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 SPECIFIQUES

L'étude Dumbleton *et al.*¹ spécifique à BLINK GEL TEARS multidoses (dénomination outre-Atlantique de BLINK TEAR PLUS) est fournie. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (pharmacies, médecins généralistes, optométristes) contrôlée randomisée, en double aveugle (cf annexe). Son objectif était d'étudier l'effet de BLINK GEL TEARS sur les signes et les symptômes de patients non porteurs de lentilles de contact ayant un syndrome de sécheresse oculaire modéré à sévère par rapport à une autre solution REFRESH. Cette étude a inclus 110 patients (56 dans le groupe BLINK GEL TEARS et 54 dans le groupe REFRESH). La durée de suivi prévisionnelle était de 1 mois. Aucun critère de jugement principal n'était identifié a priori et aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé. La méthodologie de l'étude prévoyait une évaluation subjective des patients (symptomatologie avec questionnaires validés ou non) ainsi qu'une évaluation objective de l'état oculaire des patients.

Les caractéristiques des patients permettent d'objectiver le degré de la symptomatologie initiale des patients mais ne permettent pas d'évaluer s'ils étaient atteints d'une kératite ou d'une kératoconjonctivite sèche (soit les indications revendiquées). Par ailleurs, les résultats rapportent partiellement les résultats subjectifs évalués par les patients mais les résultats objectifs de l'état oculaire des patients ne sont pas disponibles.

Au total, il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve ne permettant pas de conclure sur l'efficacité de BLINK GEL TEARS dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche.

¹ Dumbleton K, Woods C, Fonn D. An investigation of the efficacy of a novel ocular lubricant. Eye contact Lens. 2009;35(3):149-55.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

L'étude clinique spécifique de Dumbleton *et al.* rapporte l'absence d'événements indésirables significatifs.

Entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 juin 2017, plus de [REDACTED] d'unités ont été vendues dans le monde. Au total, 3 signalements de matériovigilance ont été rapportés, soit une incidence de 0,00003%. Parmi ces événements ont été recensés : 1 écoulement, 1 irritation et 1 prurit.

Au total, ont été fournies :

- *une étude clinique spécifique ;*
- *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 PLUS (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 PLUS (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 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.

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 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 :

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.

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.

- 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.

BLINK INTENSIVE TEARS PLUS (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 kératocconjunctivite sèche a un intérêt pour la santé publique. L'intérêt thérapeutique de la solution à usage ophtalmique topique BLINK INTENSIVE TEARS PLUS (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.

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.

Référence	Dumbleton K, Woods C, Fonn D. An investigation of the efficacy of a novel ocular lubricant. Eye contact Lens. 2009;35(3):149-55.
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique (pharmacies, médecins généralistes, optométristes) contrôlée randomisée, en double aveugle.
Date et durée de l'étude	Non décrits.
Objectif de l'étude	Etudier l'effet de BLINK GEL TEARS [®] sur les signes et les symptômes de patients non porteurs de lentilles de contact ayant un syndrome de sécheresse oculaire modéré à sévère.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : ▶ patients ayant des symptômes de sécheresse oculaire (sécheresse, sensation de corps étranger, de brûlure) ; ▶ patient utilisant au quotidien un lubrifiant oculaire. Critères de non inclusion : ▶ patients porteur de lentilles de contact ; ▶ utilisation de médicaments (systémique ou topique) pouvant affecter la santé oculaire ; ▶ antécédent de chirurgie oculaire (autre que chirurgie de la cataracte) au cours des 12 derniers mois ; ▶ patients ayant un syndrome de Sjögren ; ▶ femmes enceintes ou allaitantes.
Cadre et lieu de l'étude	Canada. Patients issus de consultation de médecins généralistes, de centres d'optométrie ou de pharmacies.
Produits étudiés	BLINK GEL TEARS et REFRESH LIQUIGEL LIBRICATING EYE DROPS.
Critère de jugement principal	Absence de critère de jugement principal.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Critères d'évaluation subjectifs : ▶ symptomatologie (questionnaire SESOD à l'inclusion : une question évaluant l'inconfort oculaire, questionnaire OSDI : 12 questions évaluant la fonction visuelle, les symptômes et les facteurs environnementaux et questionnaire SQ : fréquence des symptômes évaluée selon l'échelle de Likert, échelle analogique visant à graduer le confort diurne, la sécheresse et les autres symptômes communément associés à la sécheresse oculaire) ; ▶ performance (questionnaire OLQ pour ocular lubricant questionnaire selon une échelle de Likert) ; ▶ à la visite finale : • évaluation de la satisfaction des patients (échelle de 1 à 10) ; • acceptabilité du produit (questionnaire de sortie). Critères d'évaluation objectifs : ▶ test au fil imprégné de rouge phénol ; ▶ hauteur du film lacrymal ; ▶ temps de rupture du film lacrymal ; ▶ acuité visuelle ; ▶ hyperémie bulbaire et limbique ; ▶ tests colorimétriques.

[®] BLINK GEL TEARS est la dénomination commerciale aux USA et au Canada de BLIN INTENSIVE TEARS PLUS.

Taille de l'échantillon	Non décrite.																														
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1. Méthode de randomisation non décrite.																														
Méthode d'analyse des résultats	Evaluation de l'œil droit des patients (si pas de différence entre les deux yeux pour les tests où les données ont été collectées pour les deux yeux). Tests non paramétriques (test U de Mann Whitney, test de Wilcoxon), test paramétrique (analyse de la variance). Risque $\alpha = 0,05$																														
RESULTATS																															
Nombre de sujets analysés	110 patients (56 dans le groupe BLINK GEL TEARS et 54 dans le groupe REFRESH). Type d'analyse non décrite.																														
Durée du suivi	7 jours, 15 jours, 30 jours. 6 patients ont arrêté l'étude au cours du suivi dont 4 dans le groupe BLINK GEL TEARS (érosion épithéliale persistante, blessure, déménagement, impossibilité de réaliser la visite finale) et 2 dans le groupe REFRESH (céphalées et modification du goût suite à l'instillation, perception subjective de rougeur oculaire).																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><thead><tr><th></th><th>BLINK GEL TEARS</th><th>REFRESH</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age moyen</td><td>46,3 ans $\pm$ 19,3</td><td>47,2 ans $\pm$ 19,1</td></tr><tr><td>Genre</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Féminin</td><td>43</td><td>39</td></tr><tr><td> Masculin</td><td>13</td><td>15</td></tr><tr><td>Nombre d'instillations de gouttes lubrifiantes par jour</td><td>2,1 $\pm$ 1,0</td><td>2,4 $\pm$ 1,1</td></tr></tbody></table> <u>Questionnaire SESOD à l'inclusion</u> <table><thead><tr><th></th><th>BLINK GEL TEARS</th><th>REFRESH</th></tr></thead><tbody><tr><td>Symptômes légers</td><td>18% (n NR)</td><td>20% (n NR)</td></tr><tr><td>Symptômes modérés</td><td>71% (n NR)</td><td>72% (n NR)</td></tr><tr><td>Symptômes sévères</td><td>11% (n NR)</td><td>7% (n NR)</td></tr></tbody></table>		BLINK GEL TEARS	REFRESH	Age moyen	46,3 ans $\pm$ 19,3	47,2 ans $\pm$ 19,1	Genre			Féminin	43	39	Masculin	13	15	Nombre d'instillations de gouttes lubrifiantes par jour	2,1 $\pm$ 1,0	2,4 $\pm$ 1,1		BLINK GEL TEARS	REFRESH	Symptômes légers	18% (n NR)	20% (n NR)	Symptômes modérés	71% (n NR)	72% (n NR)	Symptômes sévères	11% (n NR)	7% (n NR)
	BLINK GEL TEARS	REFRESH																													
Age moyen	46,3 ans $\pm$ 19,3	47,2 ans $\pm$ 19,1																													
Genre																															
Féminin	43	39																													
Masculin	13	15																													
Nombre d'instillations de gouttes lubrifiantes par jour	2,1 $\pm$ 1,0	2,4 $\pm$ 1,1																													
	BLINK GEL TEARS	REFRESH																													
Symptômes légers	18% (n NR)	20% (n NR)																													
Symptômes modérés	71% (n NR)	72% (n NR)																													
Symptômes sévères	11% (n NR)	7% (n NR)																													
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Sans objet.																														

**Résultats inhérents
aux critères de
jugement
secondaires**

Seuls les résultats au plus long terme (J30) sont rapportés.

Evaluations subjectives

Questionnaire OSDI

Résultats chiffrés non disponibles.

Questionnaire SQ à 30 jours (p non rapportés compte tenu de l'absence de gestion de l'inflation du risque α)

	Jamais	Une partie du temps	La moitié du temps	La plupart du temps	Tout le temps
Sécheresse oculaire					
BLINK GEL TEARS	8	48	29	12	4
REFRESH	2	40	23	34	2
Sensation granuleuse					
BLINK GEL TEARS	42	44	6	8	0
REFRESH	23	53	15	8	2
Brûlure					
BLINK GEL TEARS	50	37	14	0	0
REFRESH	26	53	13	6	2
Rougeur					
BLINK GEL TEARS	48	44	4	4	0
REFRESH	42	36	8	11	4
Débris au niveau des cils					
BLINK GEL TEARS	54	44	0	2	0
REFRESH	30	49	15	6	0
Paupières collées au réveil					
BLINK GEL TEARS	79	10	6	6	0
REFRESH	79	13	4	2	2

Echelle analogique

Résultats chiffrés non disponibles.

Questionnaire OLQ (effectifs non décrits)

Nombre d'instillation → résultats chiffrés non disponibles.

Confort à l'instillation → résultats chiffrés non disponibles.

Confort oculaire à J30 → 6,2 dans le groupe BLINK GEL TEARS *versus* 5,2 dans le groupe REFRESH.

Sensation oculaire un peu ou beaucoup améliorée → résultats chiffrés non disponibles.

Confort persistant pendant au moins 2 heures → 60% dans le groupe BLINK GEL TEARS *versus* 50% dans le groupe REFRESH.

Durée moyenne de l'effet → 4,8 h $\pm$ 1,6 dans le groupe BLINK GEL TEARS *versus* 4,8 h $\pm$ 2,6 dans le groupe REFRESH.

Qualité de la vision dans les 5 minutes après l'instillation → absence d'amélioration dans 71% des cas dans le groupe BLINK GEL TEARS *versus* 70% des cas dans le groupe REFRESH.

Taux de satisfaction → résultats chiffrés non disponibles.

Questionnaire de sortie (effectifs non décrits)

	BLINK GEL TEARS	REFRESH
Vision normale 10 minutes après l'instillation	88%	83%
Confort oculaire amélioré ou un peu amélioré	71%	57%
Confort oculaire en fin de journée amélioré ou un peu amélioré <i>versus</i> la solution habituelle	62%	45%
Comparaison du confort oculaire avant et après instillation	Non décrit	Non décrit
Préférence pour la solution de l'étude <i>versus</i> la solution habituelle	50%	23%
Solution testée jugée identique à la solution habituelle	25%	45%
Patients désirant continuer le traitement testé	48%	30%

	Evaluations objectives Résultats chiffrés non disponibles.
Evénements indésirables	Absence d'événements indésirables significatifs.
Commentaires	▶ Etude financée par le demandeur. ▶ Patients inclus ne correspondant pas aux indications revendiquées : • aucun examen à la lampe à fente nécessaire pour participer à l'étude (absence d'objectivation de lésions de kératite préexistantes) ; • population ayant des symptômes modérés à sévères et non une objectivation clinique de syndrome de sécheresse oculaire modéré à sévère (avec kératite). ▶ Il n'est pas précisé le nombre de patients recrutés par type de structure (pharmacie, optométriste ou généraliste). ▶ Etude de faible qualité méthodologique ne permettant de tirer aucune conclusion sur la comparaison de BLINK GEL TEARS <i>versus</i> REFRESH : • méthode de randomisation non décrite ; • méthode pour garantir l'insu non décrite ; • absence d'hypothèse réalisée <i>a priori</i> ; • absence de critère de jugement principal ; • absence de calcul du nombre de sujets nécessaires ; • évaluations multiples (critères et durée de suivi multiples → inflation du risque α avec un risque de conclure à tort significativement augmenté) ; • type d'analyse non décrit (intention de traiter ? per protocole ?). Effectifs et nombre de données manquantes non rapportés. Gestion des données manquantes non décrite. ▶ Suivi court (seulement 1 mois alors que la CNEDiMTS recommande un suivi à au moins 3 mois).