

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

10 mars 2020

Faisant suite à l'examen du 10/03/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 10/03/2020

CONCLUSIONS

HYLOVIS GEL MULTI, gel stérile de hyaluronate de sodium à 0,3% pour usage ophtalmique topique

Demandeur : TRB CHEMEDICA AG (France)

Fabricant : TRB CHEMEDICA AG (Allemagne)

Flacon multidoses de 15 mL **sans conservateur** (code ACL : 3760054331037)

Indication retenue :	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 (type carbomères). L'utilisation de HYLOVIS GEL MULTI n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	Autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.
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 17^E4554 (protocole, plan d'analyse statistique et rapport d'étude clinique détaillés fournis) est une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (évaluateur indépendant) visant à démontrer la non-infériorité du gel VISMED GEL MULTI 0,3% (composition qualitative et quantitative identique à HYLOVIS GEL MULTI) par rapport à la solution VISMED MULTI 0,18% sur un critère objectif de quantification des lésions de kératite à J35. Quatre-vingt-un patients ont été randomisés et la durée totale de suivi était de 3 mois.
Éléments conditionnant le SA:	
– Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– 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. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. – Après ouverture du flacon, HYLOVIS GEL MULTI peut être utilisé pendant 3 mois.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à une fourchette comprise entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France. En effet, cette estimation ne concerne que les patients de plus de 75 ans alors que l'indication retenue s'adresse également à des patients plus jeunes.

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 multidoses de 15 mL sans conservateur (code ACL : 3760054331037).

01.2. CONDITIONNEMENT

Flacon de 15 mL.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée concerne 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* ».

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est : « *VISMED MULTI 0,18% / HYLOVIS MULTI 0,18%, solutions stériles pour usage ophtalmique topique inscrites sur la LPPR* ».

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 TÜV SÜD PRODUCT SERVICE GmbH (n°0123, Allemagne).

03.2. DESCRIPTION

HYLOVIS GEL MULTI est un gel stérile hypotonique (150mOsmol/L). Il renferme une solution viscoélastique à base de hyaluronate de sodium à 0,3% sans conservateur.

La composition qualitative et quantitative du dispositif est la suivante :

Composant	Quantité par mL
Hyaluronate de sodium	3,0 mg
Chlorure de sodium	2,79 mg
Chlorure de potassium	1,03 mg
Chlorure de calcium, 2H ₂ O	0,89 mg
Chlorure de magnésium, 6H ₂ O	0,92 mg
Monohydrogénophosphate disodique, 12H ₂ O	3,22 mg
Citrate de sodium	0,26 mg
Acide hydrochlorique 10%	qsp pH=7,2 – 7,4
Eau pli	qsp 1 mL

Le flacon multidoses est muni d'un embout permettant d'éviter la contamination microbienne et d'en maintenir la stérilité.

La durée d'utilisation du flacon après ouverture est de 3 mois.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Hydratation et lubrification de la surface oculaire.

03.4. ACTE OU 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

Deux études non spécifiques à HYLOVIS GEL MULTI ont été fournies. Elles portaient sur des gels à base d'acide hyaluronique concentré à 0,3%. Elles n'ont pas été retenues pour les raisons suivantes :

- l'étude Park *et al.* 2016¹ : la méthode d'analyse statistique concernant le calcul du nombre de sujets nécessaires n'était pas clairement décrite et le critère de jugement principal n'était pas adapté à la sévérité de l'œil sec (seul score de coloration cornéenne à la fluorescéine sans prise en compte de la coloration conjonctivale) ;
- l'étude López-de la Rosa *et al.* 2017² : l'effectif était faible (n=16) et la durée de suivi des patients trop courte (1 mois).

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Etude non publiée 17^E4554 (protocole, plan d'analyse statistique et rapport clinique fournis)

L'étude 17^E4554 (numéro Clinicaltrials.gov : [NCT03645850](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03645850)) est une étude prospective, multicentrique, randomisée (1:1), en simple insu (évaluateur indépendant), en groupes parallèles (*cf* résumé tabulé en annexe). Son objectif était de démontrer la non-infériorité du gel VISMED GEL MULTI 0,3%³ par rapport à la solution VISMED MULTI 0,18% sur la base du changement du score de coloration cornéenne et conjonctivale (score d'Oxford) entre l'état basal et J35, chez des patients adultes atteints de sécheresse oculaire modérée à sévère objectivée, notamment par des tests colorimétriques. L'étude a également évalué la tolérance du gel VISMED GEL MULTI 0,3% après 3 mois de traitement. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé *a priori* et est argumenté.

L'étude a inclus 81 patients (41 dans le groupe VISMED GEL MULTI 0,3% et 40 dans le groupe VISMED MULTI 0,18%) 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

¹Park Y, Song SS, Choi CH, Yoon KC, Lee HK, Kim EH. A Randomized Multicenter Study Comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% Sodium Hyaluronate with 0.05% Cyclosporine in the Treatment of Dry Eye. J Ocul Pharmacol Ther. 2017 Mar;33(2):66-72.

² López-de la Rosa A1, Pinto-Fraga J, Blázquez Arauzo F, Urbano Rodríguez R, González-García MJ. Safety and Efficacy of an Artificial Tear Containing 0.3% Hyaluronic Acid in the Management of Moderate-to-Severe Dry Eye Disease. Eye Contact Lens. 2017 Nov;43(6):383-388.

³ VISMED GEL MULTI et HYLOVIS GEL MULTI sont produits par le même fabricant. Ces deux solutions ont la même composition qualitative et quantitative.

de non-infériorité de VISMED GEL MULTI 0,3% par rapport à VISMED MULTI 0,18%. Aucun événement indésirable grave lié aux traitements n'a été rapporté durant l'étude. Au regard des indications revendiquées, le critère de jugement principal était cliniquement pertinent et la perte d'efficacité consentie argumentée.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Au niveau mondial, sur la période 2015-2019, 16 incidents ont été notifiés au demandeur (incidence de 0,007%). Il s'agit de :

- 5 cas de prurit au site d'instillation ;
- 3 cas de douleur au site d'instillation ;
- 2 cas d'érythème au site d'instillation ;
- 2 cas d'irritation au site d'instillation ;
- 1 cas d'hypersensibilité au site d'instillation ;
- 1 cas d'intolérance au dispositif ;
- 1 cas d'inefficacité du dispositif ;
- 1 cas de sécheresse oculaire.

Aucun événement indésirable n'a été rapporté en France.

Au total, une étude clinique spécifique au dispositif, prospective, multicentrique, randomisée, en simple insu, démontre la non-infériorité de VISMED GEL MULTI par rapport à la solution VISMED MULTI sur le critère de jugement principal : variation du score de coloration cornéenne et conjonctivale entre l'état basal et J35, chez des patients adultes atteints de sécheresse oculaire modérée à sévère objectivée. Les données de sécurité de l'étude et les données de matériovigilance ne remettent pas en cause la sécurité du dispositif.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

De façon générale, 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, HYLOVIS GEL MULTI est proposé en cas de sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères), au même titre que les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

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

HYLOVIS GEL MULTI est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données disponibles montrent l'intérêt du dispositif HYLOVIS GEL 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 (type carbomères).

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 oculaire⁴.

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. »⁵

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 du stade de la sécheresse oculaire 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, quel que soit son stade, 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 2015⁶ ;
- entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017⁷.

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.

⁴ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

⁵ 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.

⁶ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

⁷ 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.

Deux études épidémiologiques françaises ont été réalisées et permettent d'évaluer la prévalence de la sécheresse oculaire de grade modéré à sévère 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%⁸ ;
- 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 sévère⁹.

04.2.3. IMPACT

Le traitement de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence. HYLOVIS GEL MULTI élargit l'arsenal thérapeutique du traitement substitutif de la sécheresse oculaire dont les causes sont multiples (involution sénile de la glande lacrymale, déficit hormonal, traitement médicamenteux, maladies générales telles que le Gougerot-Sjögren...).

La solution à usage ophtalmique HYLOVIS GEL MULTI répond à un besoin déjà couvert par les autres substituts lacrymaux déjà inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Du fait de son mode d'action, le dispositif HYLOVIS GEL MULTI a un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire et du caractère de gravité des lésions de kératite ou de keratoconjonctivite sèche.

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

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

L'utilisation de HYLOVIS GEL MULTI n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.

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 la lampe à fente.

⁸ 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.

⁹ 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 HEaT diseases): prevalence and associated factors. *Ocul Surf*;2018;16(1);112-119.

- Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription.

Il est en effet noté que des médecins de spécialité¹⁰ autre que l'ophtalmologie sont prescripteurs (analyse des données du système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie – SNIIRAM) :

	Ophtalmologie	Médecine générale	Spécialité non codée	Autres spécialités
2016	67%	27%	2%	4%
2017	68%	26%	2%	4%
2018	67%	26%	2%	5%

Dans le cadre d'un renouvellement de prescription, cela peut s'expliquer par la difficulté d'accès à un ophtalmologiste ainsi que des situations cliniques particulières pouvant induire une sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche.

Par ailleurs, après ouverture du flacon multidoses, HYLOVIS GEL MULTI peut être utilisé pendant 3 mois.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

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

06.2. NIVEAU D'ASA

Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un substitut lacrymal par rapport à un autre.

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

07 ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

¹⁰ Pour rappel, dans l'indication admise au remboursement, la primo-prescription et le renouvellement sont réservés aux seuls ophtalmologistes.

09 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. En ce qui concerne la prévalence du syndrome de l'œil sec d'intensité modérée à sévère, les études MONTRACHET et ALIENOR l'estiment entre 34,5⁹ et 44,9%⁸ de la population âgée de plus de 75 ans en France. Cette tranche de population 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 SNIIRAM concernant la prescription des codes¹¹ relatifs aux substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR. Au total, le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement (au moins une ordonnance) pour un substitut lacrymal inscrit sur la LPPR dans les indications retenues s'élève à :

- 1 657 891 pour l'année 2016 ;
- 2 101 461 pour l'année 2017 ;
- 2 335 985 pour l'année 2018.

Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à une fourchette comprise entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France. En effet, cette estimation ne concerne que les patients de plus de 75 ans alors que l'indication retenue s'adresse également à des patients plus jeunes.

¹¹ Codes LPPR concernés : 1100028, 1100650, 1109259, 1113976, 1115171, 1119750, 1128239, 1129003, 1130124, 1130160, 1132471, 1135498, 1136925, 1144617, 1146190, 1159257, 1163922, 1164956, 1165507, 1165660, 1167400, 1168581, 1180263, 1192020.

Référence	Etude 17^E4554 : étude non publiée (protocole, plan d'analyse statistique et rapport d'étude fournis). Evaluation of the efficacy and safety of Vismed Gel Multi 0.3% versus Vismed Multi 0.18% on the treatment of moderate to severe ocular dryness.
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique (France, Pologne, Espagne et Royaume-Uni), comparative, randomisée, en simple aveugle (investigateur en aveugle), de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (début du recrutement) : 6 juin 2018 Fin de l'étude (fin du suivi) : 03 avril 2019 Durée de l'étude : 9 mois et 28 jours
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité de Vismed Gel Multi 0,3% par rapport à Vismed Multi 0,18% en termes de coloration cornéenne et conjonctivale (échelle d'Oxford) après 35 jours de traitement, chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée à sévère.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> – Patient âgé de plus de 18 ans. – Patient avec un syndrome de l'œil sec modéré à sévère et nécessitant des larmes artificielles dans les 3 mois précédant l'inclusion. – Patient ayant utilisé seulement des larmes artificielles sans conservateur (NaCl 0,9%, Hydrabak) pendant 1 à 2 semaines avant l'inclusion (maximum 6 gouttes par jour). – Score DEQ-5 (5-Items Dry Eyes Questionnaire) ≥ 6. – Une ou deux conditions suivantes dans au moins un œil : ○ Score global de coloration oculaire cornéenne et conjonctival ≥ 4 et ≤ 9 sur l'échelle d'Oxford en 15 points et ○ Au moins un des critères suivants : ▪ Test de Schirmer ≥ 3mm/5 min et ≤ 9mm/ 5 min ou ▪ Somme de 3 mesures consécutives du temps de rupture du film lacrymal (TBUT) ≤ 30s. <u>Principaux critères de non-inclusion :</u> – Patient portant des lentilles de contact pendant l'étude. – Meilleure acuité visuelle corrigée de loin < 1/10. – 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, métaplasie au niveau de la surface oculaire, kératite filamenteuse, néovascularisation cornéenne. – Dysfonctionnement sévère de la glande meibomienne. – Antécédents de moins de 3 mois d'un traumatisme oculaire, d'une infection ou d'une inflammation oculaire, non liée à la sécheresse oculaire. – Antécédent d'allergie ou herpes oculaire au cours des 12 derniers mois. – Antécédents de chirurgie oculaire y compris la chirurgie au laser dans les 6 derniers mois. – Utilisation des traitements ophtalmiques suivant au cours du mois précédent l'inclusion : isotretinoïde, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, pimecrolimus, tacrolimus ou de clou méatique. – Utilisation de larmes artificielles dans les 6 heures précédant la visite d'inclusion. – Trouble de la surface oculaire non lié au syndrome de l'œil sec.

	– Utilisation de produits ophtalmiques au cours des 2 semaines précédant l'étude ou patient susceptible d'en utiliser pendant 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	12 centres : 6 en Espagne, 3 en France, 2 en Pologne et 1 au Royaume-Uni.
Produits étudiés	Vismed Gel Multi 0,3% (gel stérile multidoses) ou Vismed Multi 0,18% (solution stérile multidoses) : contrôle actif <u>Posologie</u> : 1 à 2 gouttes instillées dans chaque œil, 4 à 6 fois par jour. <u>Période de wash-out</u> : 7 à 14 jours avant J0, administration de NaCl 0,9% sans conservateur (Hydrabak) 3 à 6 gouttes par jour.
Critère de jugement principal	Evaluation de la non-infériorité de Vismed Gel Multi 0,3% par rapport à Vismed Gel Multi 0,18% en termes de coloration cornéenne et conjonctivale (échelle d'Oxford : score composite incluant l'imprégnation de la fluorescéine de la cornée et l'imprégnation du vert de Lissamine de la conjonctive au niveau temporal et nasal) sur l'œil le plus sévèrement atteint, après 35 jours de traitement.
Critères de jugement secondaires	Comparaison des deux traitements entre J35 et J0 et entre J84 et J0 des paramètres suivants : – Score de coloration oculaire cornéenne et conjonctivale (score d'Oxford) dans l'œil le plus sévèrement atteint. – Score DEQ-5 (5-item Dry Eye Questionnaire). – Score de Van Bijsterveld (coloration au vert de Lissamine) dans l'œil le plus sévèrement atteint. – Test de Schirmer dans l'œil le plus sévèrement atteint. – TBUT (temps de rupture du film lacrymal) dans l'œil le plus sévèrement atteint. – Symptomatologie de la sécheresse oculaire par une évaluation des principaux symptômes par le patient et d'un score total pour tous les symptômes. – Performance du traitement évaluée par l'investigateur et le patient. – Événements indésirables et effets indésirables liés au dispositif. – Evaluation de la fréquence moyenne d'instillation au cours de la durée de suivi (84 jours).
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 pour l'analyse en per protocole : 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 (randomisation par bloc de 2).
Méthode d'analyse des résultats	Unité statistique pour le critère de jugement principal : l'œil le plus sévèrement atteint à l'inclusion. <u>Critère de jugement principal</u> : analyse en per protocole (PP), confirmée par l'analyse en intention de traiter (ITT) avec et sans imputation des données manquantes (méthode LOCF) selon le modèle d'analyse ANCOVA. <u>Critères de jugement secondaires</u> : modèle d'analyse mixte ANOVA pour les données quantitatives et test du Chi² pour les données qualitatives. <u>Critères de jugement de sécurité</u> : codage des événements indésirables (EI) par la classification MedDRA. Analyse séparée des EI oculaires et non oculaires.

RESULTATS																																				
Nombre de sujets analysés	<u>Population en ITT</u> (tous les patients randomisés) : 81 patients (41 dans le groupe Vismed Gel Multi 0,3% et 40 dans le groupe Vismed Multi 0,18%). <u>Population en PP</u> (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ne présentant pas de déviation majeure au protocole) : 70 patients (35 patients dans chaque groupe). <u>Population pour le critère de jugement de sécurité</u> (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement) : 80 patients (41 dans le groupe Vismed Gel Multi 0,3% et 40 dans le groupe Vismed Multi 0,18%).																																			
Durée du suivi	Durées du suivi de 84 jours avec la visite d'inclusion à J0 et les visites à J35 et J84. 8 patients sortis prématurément de l'étude : – 4 dans le groupe Vismed Gel Multi 0,3% : 3 sorties avant J35 et 1 sortie entre J35 et J84 (2 pour cause d'EI oculaires : 1 cas de douleur oculaire et d'œdème de la paupière, 1 cas de vision floue, photophobie, hyperémie oculaire ; 1 perdu de vue et 1 déviation au protocole car patient inclus à tort) ; – 4 dans le groupe Vismed Multi 0,18% : 2 sorties avant J35 et 2 sorties entre J35 et J84 (2 pour cause d'EI oculaires : 1 cas de brulure oculaire, 1 cas de prurit (démangeaisons) et 2 retraits de consentement). 11 patients ont eu au moins 1 déviation majeure au protocole : – 6 dans le groupe Vismed Gel Multi 0,3% (2 retraits de l'étude à cause d'EI, 2 pour mauvaise compliance, 1 erreur d'inclusion ,1 perdu de vue) ; – 5 dans le groupe Vismed Gel Multi 0,18% (2 retraits de l'étude à cause d'EI, 1 erreur d'inclusion, 1 retrait de consentement, 1 pour mauvaise compliance).																																			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th>A l'inclusion</th><th>Vismed Gel Multi 0,3% (n=41)</th><th>Vismed Multi 0,18% (n=40)</th></tr><tr><td>Genre</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Masculin, n (%)</td><td>6 (14,6%)</td><td>4 (10,0%)</td></tr><tr><td> Féminin, n (%)</td><td>35 (85,4%)</td><td>36 (90,0%)</td></tr><tr><td>Age (moyenne ± écart-type)</td><td>55,6 ± 11,8 ans</td><td>58,0 ± 11,5 ans</td></tr><tr><td>Score global de coloration de la surface oculaire (échelle d'Oxford entre 0 et 15)</td><td>5,5 ± 1,4</td><td>5,6 ± 1,3</td></tr><tr><td>Score de Van Bijsterveld (score entre 0 et 9 pts)</td><td>1,8 ± 1,7</td><td>1,7 ± 2,0</td></tr><tr><td>Test de Schirmer sans anesthésie (mm/5min)</td><td>11,3 ± 9,4</td><td>12,6 ± 11,2</td></tr><tr><td>TBUT (secondes, somme de 3 mesures)</td><td>11,8 ± 8,0</td><td>12,2 ± 6,9</td></tr><tr><td>Score DEQ-5 (score compris entre 0 et 22 pts)</td><td>13,4 ± 3,2</td><td>13,6 ± 3,3</td></tr><tr><td>Symptômes de sécheresse oculaire (score global pour les deux yeux coté entre 0 et 10, score total compris entre 0 et 80 pts)</td><td>36,4 ± 15,8</td><td>40,7 ± 17,5</td></tr></table>			A l'inclusion	Vismed Gel Multi 0,3% (n=41)	Vismed Multi 0,18% (n=40)	Genre			Masculin, n (%)	6 (14,6%)	4 (10,0%)	Féminin, n (%)	35 (85,4%)	36 (90,0%)	Age (moyenne ± écart-type)	55,6 ± 11,8 ans	58,0 ± 11,5 ans	Score global de coloration de la surface oculaire (échelle d'Oxford entre 0 et 15)	5,5 ± 1,4	5,6 ± 1,3	Score de Van Bijsterveld (score entre 0 et 9 pts)	1,8 ± 1,7	1,7 ± 2,0	Test de Schirmer sans anesthésie (mm/5min)	11,3 ± 9,4	12,6 ± 11,2	TBUT (secondes, somme de 3 mesures)	11,8 ± 8,0	12,2 ± 6,9	Score DEQ-5 (score compris entre 0 et 22 pts)	13,4 ± 3,2	13,6 ± 3,3	Symptômes de sécheresse oculaire (score global pour les deux yeux coté entre 0 et 10, score total compris entre 0 et 80 pts)	36,4 ± 15,8	40,7 ± 17,5
	A l'inclusion	Vismed Gel Multi 0,3% (n=41)	Vismed Multi 0,18% (n=40)																																	
	Genre																																			
	Masculin, n (%)	6 (14,6%)	4 (10,0%)																																	
	Féminin, n (%)	35 (85,4%)	36 (90,0%)																																	
	Age (moyenne ± écart-type)	55,6 ± 11,8 ans	58,0 ± 11,5 ans																																	
	Score global de coloration de la surface oculaire (échelle d'Oxford entre 0 et 15)	5,5 ± 1,4	5,6 ± 1,3																																	
	Score de Van Bijsterveld (score entre 0 et 9 pts)	1,8 ± 1,7	1,7 ± 2,0																																	
	Test de Schirmer sans anesthésie (mm/5min)	11,3 ± 9,4	12,6 ± 11,2																																	
	TBUT (secondes, somme de 3 mesures)	11,8 ± 8,0	12,2 ± 6,9																																	
	Score DEQ-5 (score compris entre 0 et 22 pts)	13,4 ± 3,2	13,6 ± 3,3																																	
	Symptômes de sécheresse oculaire (score global pour les deux yeux coté entre 0 et 10, score total compris entre 0 et 80 pts)	36,4 ± 15,8	40,7 ± 17,5																																	
Comparabilité des deux groupes de traitement.																																				

**Résultats inhérents
au critère de
jugement principal**

Variations moyennes¹² 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 J0)

En PP	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)	Différence [Vismed Gel Multi 0,3% - Vismed Multi 0,18%]	IC _{95%}	p supériorité
J0	5,37 ± 1,329	5,49 ± 1,17			
J35	3,60 ± 2,10	4,20 ± 2,60			
J35 – J0 moy ajustée	-1,77 ± 0,34	-1,29 ± 0,34	-0,48	[-1,44 – 0,48]	NS

En ITT	Vismed Gel Multi 0,3% (n=41)	Vismed Multi 0,18% (n=40)	Différence [Vismed Gel Multi 0,3% - Vismed Multi 0,18%]	IC _{95%}	p supériorité
J0	5,46 ± 1,36	5,6 ± 1,32			
J35	3,68 ± 2,07	4,18 ± 2,71			
J35 – J0 moy ajustée	-1,79 ± 0,34	-1,39 ± 0,34	-0,40	[-1,36 – 0,56]	NS

Hypothèses de non-infériorité également vérifiées par l'analyse de sensibilité de la population en ITT avec remplacement des données manquantes par la technique LOCF.

**Résultats inhérents
aux critères de
jugement
secondaires**

Variations moyennes du score d'Oxford :

En PP	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)
J0	5,4 ± 1,3	5,5 ± 1,2
J35 – J0	-1,77 ± 1,68	-1,29 ± 2,27
J84 – J0	-2,27 ± 2,01	-1,91 ± 2,44

Variations moyennes du score DEQ-5 :

En PP	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)
J0	13,4 ± 2,6	13,3 ± 3,4
J35 – J0	-3,74 ± 3,36	-3,23 ± 4,51
J84 – J0	-5,82 ± 4,09	-4,77 ± 5,32

Variations moyennes du score de Van Bijsterveld :

En PP	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)
J0	1,60 ± 1,65	1,60 ± 1,97
J35 – J0	-0,69 ± 1,11	-0,20 ± 1,32
J84 – J0	-0,97 ± 1,73	-0,68 ± 1,32

Variations moyennes du test de Schirmer :

En PP	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)
J0	11,3 ± 9,6	12,3 ± 11,2
J35 – J0	+2,14 ± 7,77	+1,62 ± 8,29
J84 – J0	+0,38 ± 7,84	+1,97 ± 8,12

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

En PP	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)
J0	11,5 ± 8,4	12,1 ± 6,1
J35 – J0	+1,11 ± 4,93	+1,80 ± 3,93
J84 – J0	+1,68 ± 6,83	+2,50 ± 6,24

¹² Une amélioration de la coloration de la surface oculaire équivaut à une diminution du score d'Oxford.

Variations moyennes du score total des symptômes de sécheresse oculaire :

En PP	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)
J0	37,5 ± 14,8	40,0 ± 17,9
J35 – J0	-11,11 ± 13,75	-10,50 ± 19,39
J84 – J0	-17,77 ± 16,52	-15,33 ± 23,60

Variation moyenne de chaque symptôme de sécheresse oculaire :

Types de symptômes	En PP	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)
Inconfort	J35 – J0	-1,69 ± 2,76	-1,40 ± 3,23
	J84 – J0	-2,68 ± 2,80	-2,03 ± 3,60
Brûlure	J35 – J0	-1,20 ± 2,22	-1,63 ± 2,69
	J84 – J0	-1,94 ± 2,86	-1,56 ± 3,74
Picotement	J35 – J0	-1,09 ± 2,76	-1,71 ± 2,93
	J84 – J0	-2,03 ± 2,67	-2,00 ± 3,57
Sensation de sécheresse oculaire	J35 – J0	-2,23 ± 2,17	-1,60 ± 2,84
	J84 – J0	-3,29 ± 2,54	-2,59 ± 3,27
Démangeaison	J35 – J0	-1,86 ± 2,19	-1,71 ± 3,47
	J84 – J0	-2,74 ± 2,55	-1,82 ± 3,72
Sensation de corps étranger	J35 – J0	-1,06 ± 3,14	-1,71 ± 3,92
	J84 – J0	-2,15 ± 2,82	-2,79 ± 4,02
Photophobie	J35 – J0	-1,14 ± 2,29	-0,66 ± 3,28
	J84 – J0	-1,18 ± 2,46	-1,97 ± 3,82
Vision trouble	J35 – J0	-0,86 ± 2,82	-1,12 ± 3,25
	J84 – J0	-1,77 ± 3,09	-1,55 ± 3,75

Evaluation de la performance par le patient :

J35	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)
Très satisfait	8 (22,9%)	9 (25,7%)
Satisfait	19 (54,3%)	15 (42,9%)
Pas très satisfait	5 (14,3%)	10 (28,6%)
Insatisfait	3 (8,6%)	1 (2,9%)

Evaluation de la performance par l'investigateur :

J35	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)
Très satisfait	7 (20,6%)	9 (26,5%)
Satisfait	21 (61,8%)	17 (50,0%)
Pas très satisfait	3 (8,8%)	6 (17,6%)
Insatisfait	3 (8,8%)	2 (5,9%)

Fréquence d'instillation :

J35	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)
4 fois / j	25 (71,4%)	21 (60,0%)
5 fois / j	2 (5,7%)	6 (17,1%)
6 fois / j	6 (17,1%)	7 (20,0%)
Autre	2 (5,7%)	1 (2,9%)

J84	Vismed Gel Multi 0,3% (n=35)	Vismed Multi 0,18% (n=35)
4 fois / j	26 (76,5%)	19 (55,9%)
5 fois / j	3 (8,8%)	8 (23,5%)
6 fois / j	4 (11,8%)	6 (17,6%)
Autre	1 (2,9%)	1 (2,9%)

Effets indésirables	Groupe Vismed Gel Multi 0,3% : 10/41 (24,4%) patients avec au moins un événement indésirable, durée moyenne de traitement : 73 ± 23 jours.			
	Groupe Vismed Multi 0,18% : 12/39 (30,8%) patients avec au moins un événement indésirable, durée moyenne de traitement : 79 ± 19 jours.			
	Concernant les événements indésirables au niveau oculaire :			
		Vismed Gel Multi 0,3% (n=41) n EI [n patients]	Vismed Multi 0,18% (n=39) n EI [n patients]	
	Total	9 [6]	4 [3]	
	Douleur	2 [2]	2 [1]	
	Vision trouble	2 [2]	0 [0]	
	Hématome de la paupière	0 [0]	1 [1]	
	Œdème de la paupière	1 [1]	0 [0]	
	Prurit	0 [0]	1 [1]	
Observations		Hyperhémie oculaire	1 [1]	0 [0]
		Photophobie	1 [1]	0 [0]
		Scotome scintillant	1 [1]	0 [0]
		Kératite ulcération	1 [1]	0 [0]
	– Le double aveugle n'est pas respecté. Toutefois l'investigateur réalisant l'évaluation du patient ignorait le traitement pris par le patient.			
	– Les patients porteurs de lentilles sont exclus de l'étude.			
	– Etude financée par HORUS.			