

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

3 novembre 2020

Faisant suite à l'examen du 03/11/2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 03/11/2020.

CONCLUSIONS

HYLO LIPID, Gouttes oculaires lubrifiantes

Demandeur : LABORATOIRES URSAPHARM (France)

Fabricant : URSAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH (Allemagne)

Flacon multidoses de 3 mL sans conservateur

Indication retenue :	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale. L'utilisation du collyre HYLO LIPID n'est pas indiquée chez les patients porteurs de lentilles de contact.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur retenu :	SYSTANE BALANCE (gouttes oculaires lubrifiantes) inscrit sur la LPPR dans l'indication retenue.
Amélioration du SA :	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Une étude spécifique a été retenue. L'étude DEL 03 (protocole et rapport d'étude fournis) est une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (évaluateur indépendant) visant à montrer la non-infériorité d'EVOTEARS (compositions qualitative et quantitative identiques à HYLO LIPID) par rapport à SYSTANE BALANCE sur le temps de rupture du film lacrymal (somme de 3 mesures) à J35. Quatre-vingt seize patients ont été randomisée et la durée totale du suivi était de 3 mois.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Sans objet.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type : ▶ La prescription initiale doit être faite par un ophtalmologiste après diagnostic de sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien. ▶ La prescription initiale ne peut pas excéder 6 mois de traitement. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. ▶ Après ouverture, HYLO LIPID 3 mL peut être utilisé pendant 6 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 630 000 et 810 000 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 multidose stérile sans conservateur.

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte de 1 flacon multidose en polypropylène de 5 mL. Dans ce flacon, le volume de remplissage d'HYLO LIPID est de 3 mL (intervalle compris entre 2,75 et 3,25 mL).

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée par le demandeur est la suivante : « *Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale.* »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le suivant : « *SYSTANE BALANCE, gouttes oculaires lubrifiantes.* »

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 Rheinland LGA Products GmbH (n°0197), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

HYLO LIPID est composé d'au moins 99% de perfluorohexyloctane. HYLO LIPID est un liquide anhydre, lipophile, clair et incolore de densité comprise entre 1,334 et 1,342 g/mL. Un flacon d'HYLO LIPID peut contenir jusqu'à 280 gouttes.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Après instillation, HYLO LIPID est destinée à :

- ▶ suppléer le comportement du film lacrymal naturel en formant une matrice viscoélastique à la surface de la cornée ;
- ▶ Augmenter et stabiliser la couche lipidique du film lacrymal sécrétée par les glandes de Meibomius.

03.4. ACTE ET PRESTATION ASSOCIES

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Ont été fournies :

- ▶ Une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée de non-infériorité visant à comparer jusqu' à J84 les performances et la sécurité d'HYLO LIPID par rapport à SYSTANE BALANCE dans les indications revendiquées. Cette étude a été fournie sous la forme d'un protocole et d'un rapport d'étude. Elle est décrite en suivant.
- ▶ L'étude de Schmidl D *et al.* 2017 prospective, monocentrique, contrôlée randomisée visant à comparer HYLO LIPID à une solution de chlorure de sodium à 0,9%. Cette étude n'a pas été retenue car elle porte sur des indications plus larges que celles revendiquées, a un suivi court (seulement 1 mois) et est de faible valeur méthodologique (absence de calcul du nombre de sujets nécessaires). Les événements indésirables ont néanmoins été analysés.
- ▶ L'étude de Steven P *et al.* 2015, observationnelle, multicentrique. Cette étude n'a pas été retenue n'étant pas comparative. L'analyse de l'évolution avant-après disponible ne permet aucune conclusion, dans le contexte de la sécheresse oculaire où l'effet placebo est démontré. Les événements indésirables ont néanmoins été analysés.

L'étude DEL 03 est une étude prospective, multicentrique, randomisée (1:1), en simple insu (évaluateur indépendant), en groupes parallèles (cf annexe). Son objectif était de démontrer la non-infériorité du dispositif EVOTEARS (autre nom commercial d'HYLO LIPID, compositions quantitative et qualitative identiques) à SYSTANE BALANCE sur le temps de rupture du film lacrymal (somme de 3 mesures consécutives) à 1 mois de suivi chez des patients ayant une sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien. L'étude a également évalué jusqu'à 3 mois de suivi l'évolution du score de coloration cornéenne et conjonctivale, la symptomatologie, la satisfaction du patient et de l'évaluateur ainsi que la tolérance. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé a priori et argumenté. L'étude a inclus 96 patients (nombre minimum requis par groupe : 44 patients) en prenant en compte une perte d'efficacité consentie de 0,9 seconde sur le temps de rupture du film lacrymal (somme de 3 mesures consécutives). Après 35 jours les deux traitements ont amélioré le temps de rupture du film lacrymal de façon similaire (critère de jugement principal), vérifiant l'hypothèse de non-infériorité d'EVOTEARS sur SYSTANE BALANCE. Les deux traitements ont également réduit le score global de coloration cornéenne et conjonctivale, ont amélioré la symptomatologie ainsi que la qualité et l'expressibilité du meibum.

04.1.1.2. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Étude DEL 03

Dix patients ont eu au moins un événement indésirable au cours de l'étude : 5 dans le groupe EVOTEARS et 5 dans le groupe SYSTANE BALANCE. Ces événements sont repris en suivant :

Classification	Nature de l'événement	EVOTEARS (n=46)	SYSTANE BALANCE (n=50)
Affections cardiaques	Bradychardie	1 (2,2%)	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Douleur auriculaire	1 (2,2%)*	-
Affections du système nerveux	Céphalée	1 (2,2%)*	-
Affections oculaires	Bord de la paupière croûteux	-	1 (2%)
	Douleur oculaire	-	1 (2%)*
	Hyperhémie oculaire	1 (2,2%)*	-
	Irritation oculaire	2 (4,3%)**	3 (6%)**
	Prurit de l'œil	1 (2,2%)	2 (4%)**
	Sensation anormale dans l'œil	2 (4,3%)**	-
	Trouble des paupières	1 (2,2%)	-
Affection respiratoires, thoraciques et médiastinales	Vision trouble	-	1 (2%)*
	Douleur oropharyngée	1 (2,2%)	-
Infections	Infection cutanée	-	1 (2%)
	Infection cutanée staphylococcique	1 (2,2%)	-

* lié au traitement ** dont 1 événement lié au traitement

Schmidl D et al. 2017

Au total, 9/48 patients ont eu un événement indésirable : 4 dans le groupe perfluorohexyloctane (16,7%) et 5 dans le groupe NaCl 0,9%. Aucun événement indésirable grave n'a été recensé. Aucun patient n'a réduit ou arrêté son traitement pendant la durée de l'étude.

Steven P et al. 2015

Six événements indésirables chez 5/70 patients dont 2 non imputables au perfluorohexyloctane. Aucun événement indésirable grave. Les 4 événements indésirables liés au dispositif sont repris en suivant :

Événement	Sévérité	Imputabilité	Action mise en place
Conjonctivite	Légère	Possible	Arrêt du traitement
Sensation de corps étranger	Modérée	Certaine	Arrêt du traitement
Réaction au site d'instillation	Légère	Certaine	Arrêt du traitement
Hypersensibilité	Modérée	Certaine	Arrêt du traitement

4.1.1.2.2. MATERIOVIGILANCE

Au niveau européen, sur la période 2015-2019, le taux d'incidence des événements de matériovigilance notifiés au demandeur était de 0,01%. Les principaux symptômes ressentis étaient les suivants : 111 irritations oculaires, 28 cas de prurits et 43 cas d'hyperhémies oculaires.

Une étude clinique prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée réalisée dans les indications revendiquées a été fournie. Elle a mis en évidence une amélioration du temps de rupture du film lacrymal similaire pour les deux groupes de traitements avec des diminutions des symptômes ainsi que de la coloration cornéenne et conjonctivale, concomitantes chez des patients ayant une sécheresse oculaire avec dysfonctionnement meibomien.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des dysfonctionnements des glandes de Meibomius repose sur les soins d'hygiène des paupières qui consistent en un réchauffement palpébral suivi d'un massage et éventuellement d'une toilette du bord libre. Les soins palpébraux doivent être quotidiens et prolongés. Ils sont toujours associés à des rinçages pluriquotidiens avec du sérum physiologique sans conservateur. Des substituts lacrymaux peuvent également être proposés

pour améliorer la stabilité du film lacrymal et compléter la phase lipidique déficiente dans les glandes de Meibomius.

Au vu des données, la Commission estime que HYLO LIPID est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire liée à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius et vient compléter l'arsenal thérapeutique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de HYLO LIPID dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale.

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 oculaire¹.

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. »²

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.

Lorsque la sécheresse oculaire est liée à un dysfonctionnement meibomien, un diagnostic spécifique est réalisé. L'examen du bord libre palpébral est la clé du diagnostic en cas de dysfonctionnement des glandes de Meibomius :

- ▶ aspect du bord palpébral : épaisseur, engorgement vasculaire, présence de télangiectasies, inflammation ;
- ▶ examen des glandes de Meibomius et de leurs sécrétions, notamment le volume, la facilité d'expression et la qualité.

¹ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

² 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.

Ces différents critères permettent de calculer un score de gravité.

Le syndrome de l'œil sec, quel que soit son stade, entraîne une altération de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée :

- ▶ entre 3,9 et 93% selon les études retenues dans le rapport de la société française d'ophtalmologie de 2015³ ;
- ▶ entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017⁴.

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 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%⁵ ;
- ▶ 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 sévère⁶.

Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius est décrite comme la cause la plus fréquente de sécheresse oculaire par évaporation.

04.2.3. IMPACT

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

HYLO LIPID élargit l'arsenal thérapeutique du traitement symptomatique de la sécheresse oculaire liée à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius et répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Du fait de son mode d'action, le dispositif HYLO LIPID a un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire liée à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius.

³ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

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 prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient l'indication suivante : traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale.

L'utilisation du collyre HYLO LIPID n'est pas indiquée chez les 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 initiale doit être faite par un ophtalmologiste après diagnostic de sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien.
- ▶ La prescription initiale ne peut pas excéder 6 mois de traitement. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription.
- ▶ Après ouverture, HYLO LIPID 3 mL peut être utilisé pendant 6 mois.

Il est en effet noté que des médecins de spécialité 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
2017	83%	3,5%	12,5%	1%
2018	78%	7%	12,5%	2,5%
2019	75%	11%	13%	1%

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 dysfonctionnement des glandes de Meibomius.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est le dispositif SYSTANE BALANCE (gouttes oculaires lubrifiantes) inscrit sur la LPPR dans l'indication retenue, SYSTANE BALANCE ayant servi de compareur pour l'étude DEL 03.

06.2. NIVEAU D'ASA

Au regard de l'étude DEL 03, 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 à SYSTANE BALANCE (gouttes oculaires lubrifiantes) inscrit sur la LPPR dans l'indication retenue.

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 DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

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 34,5⁶ et 44,9%⁵ de la population âgée de plus de 75 ans en France. Par ailleurs, dans une étude rétrospective⁷, 30% des 224 patients inclus présentaient une sécheresse oculaire exclusivement associée à un dysfonctionnement meibomien et étaient symptomatique d'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius, soit environ, 630 000 à 810 000 personnes susceptibles d'être traitées en France. 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 du code LPPR 1152893 relatif à SYSTANE BALANCE (seul substitut lacrymal inscrit dans cette indication spécifique). Au total, le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement (au moins une ordonnance) pour SYSTANE BALANCE dans les indications admises ou non au remboursement s'élève à :

- ▶ 44 549 pour l'année 2017 ;
- ▶ 179 460 pour l'année 2018
- ▶ 171 675 pour l'année 2019.

Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à une fourchette comprise entre 630 000 et 810 000 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.

⁷ Lemp M, Crews L, Bron A, Foulks G, Sullivan B. Distribution of aqueous-deficient and evaporate dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*. 2012; 31(5):472-8.

Référence	Etude DEL 03 Etude non publiée, protocole et rapport d'étude complet fournis.
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple insu (investigateur indépendant).
Date et durée de l'étude	Premier patient inclus : mars 2017 Suivi du dernier patient : août 2018.
Objectif de l'étude	<u>Objectif principal</u> : démontrer la non-infériorité d'EVOTEARS (autre nom commerciale d'HYLO LIPID, compositions qualitative et quantitative identiques) <i>versus</i> SYSTANE BALANCE en termes d'efficacité chez des patients présentant un syndrome de sécheresse oculaire d'intensité modérée associé à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius de grade $\leq$ II. <u>Objectifs secondaires</u> : Évaluer la fréquence et l'intensité des symptômes liés à la sécheresse oculaire. Évaluer la tolérance.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion</u> : ▶ Patient avec symptômes de sécheresse oculaire depuis au moins 6 mois associées à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius caractérisé par : • une somme de 3 mesures du temps de rupture du film lacrymal (TBUT) $\leq$ 15 secondes sur un même œil ; • un dysfonctionnement des glandes de Meibomius avec au moins sur le même œil la condition suivante : qualité du meibum de grade 1 ou 2 et expressibilité du meibum de grade 1 ou 2. ▶ Une symptomatologie du syndrome d'œil sec d'au moins 2 symptômes sur les 6 (score de fréquence $\geq$ 2 et d'intensité $\geq$ 1, index ICO). ▶ Patient d'engageant à ne pas porter de lentilles de contact au cours de l'étude. <u>Principaux critères de non-inclusion</u> : ▶ Meilleure acuité visuelle corrigée $< 1/10$; ▶ Sécheresse oculaire sévère avec l'un des troubles suivants : affection de la cornée non liée à l'œil sec, métaplasie au niveau de la surface oculaire, kératite filamenteuse, néovascularisation cornéenne ; ▶ Infection oculaire en cours. ▶ Antécédents de moins de 1 mois, d'un traumatisme oculaire, d'une infection oculaire ou d'une inflammation oculaire. ▶ Antécédents de moins de 3 mois de pathologies allergiques oculaires ou d'herpès oculaire. ▶ Pathologies oculaire aiguës infectieuses ou virales. ▶ Antécédents d'ulcère cornéen inflammatoire, d'érosion récurrente ou d'uvéite. ▶ Chirurgie de la cataracte, chirurgies du limbe ou incision de la cornée dans les 6 derniers mois. ▶ Insertion de clou méatique ou procédure de diathermie réalisée dans les 30 jours précédents l'inclusion. ▶ Traitement systémique pouvant engendrer une sécheresse. ▶ Utilisation de substituts lacrymaux à base lipidique au cours des 2 semaines précédentes et toutes larmes artificielles dans les 4 heures précédant les examens de la visite d'inclusion.
Cadre et lieu de l'étude	18 cabinets médicaux de médecins ophtalmologistes (libéral) en France (région parisienne, Hauts-de-France et Marseille) destinés à recruter entre 4 et 8 patients chacun. Au final, 12 centres actifs.

Produits étudiés	EVOTEARS (perfluorohexyloctane), sans conservateur. SYSTANE BALANCE, avec conservateur (POLYQUAD) Posologie : une goutte dans chaque œil 4 fois par jour.
Critère de jugement principal	Comparaison de l'évolution des moyennes du TBUT entre EVOTEARS et SYSTANE BALANCE (somme de 3 mesures consécutives) à J35.
Critères de jugement secondaires	<u>À J84 :</u> ▶ Évolution du TBUT (somme de 3 mesures consécutives). <u>À J35 et J84 :</u> ▶ Variation de l'expression des glandes de Meibomius et de la qualité du meibum ; ▶ Fréquence et intensité des symptômes liées à la sécheresse oculaire (index ICO : sécheresse oculaire, corps étranger, picotement, fatigue, douleur, démangeaison). ▶ Évolution du score global de coloration de la surface oculaire (score d'Oxford sur l'œil le plus atteint à J0) ; ▶ Satisfaction du patient (échelle de Likert en 7 modalités) ; ▶ Efficacité évaluée par l'investigateur (échelle de Likert en 7 modalités) ; ▶ Suivi de la pression intraoculaire.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires sur les hypothèses suivantes : ▶ Déviation standard : 1,3 seconde (documentée à l'aide de précédentes études (non listées)) ▶ Puissance $(1 - \beta) = 90\%$ ▶ Risque de première espèce en unilatéral $\alpha = 2,5\%$ ▶ Borne de non-infériorité : 0,9 seconde Inclusion d'au moins 88 patients. Prise en compte de 10% de sorties d'essai prématurées : 100 patients randomisés et environ 120 patients présélectionnés.
Méthode de randomisation	Randomisation équilibrée (1:1) par centre et par bloc de 4. En ce qui concerne, l'insu : les boîtes sont conditionnées dans un carton anonyme scellé et étiqueté appelé unité de traitement du patient, ainsi le médecin est en insu du produit remis. De son côté, le patient n'a aucun signe de reconnaissance. Une notice anonymisée est fournie. Les flacons des deux produits n'ont cependant pas la même forme (flacons d'origine).
Méthode d'analyse des résultats	▶ Tests statistiques bilatéraux. ▶ Risque de première espèce $\alpha = 5\%$ ▶ Test du Khi-deux ou test exact de Fisher si les effectifs théoriques sont inférieurs à 5 pour les variables quantitatives. ▶ Test de Student ou analyse de la variance pour les variables quantitatives gaussiennes ▶ Test non paramétrique de Wilcoxon ou de Kruskal-Wallis pour les variables semi-quantitatives ou quantitatives non gaussiennes.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	96 patients inclus et randomisés : 46 patients dans le groupe EVOTEARS et 50 dans le groupe SYSTANE BALANCE.

Auto-évaluation des symptômes (index ICO, chaque symptôme étant évalué sur une échelle en 6 points, une diminution de l'index ICO se traduit par une amélioration des symptômes) :

	EVOTEARS (n=38)	SYSTANE BALANCE (n=39)
Sécheresse		
J84 – J0	-1,9 ± 2,5	-2,1 ± 1,8
Sensation de sable		
J84 – J0	-1,9 ± 1,8	-1,9 ± 1,9
Picotements		
J84 – J0	-2,1 ± 1,8	-1,7 ± 2,0
Fatigue		
J84 – J0	-1,9 ± 2,2	-1,8 ± 1,9
Douleur		
J84 – J0	-1,3 ± 1,5	-0,9 ± 1,5
Démangeaison		
J84 – J0	-1,9 ± 1,7	-1,7 ± 2,1

Satisfaction du patient (échelle de Likert en 7 niveaux : 1 correspondant à « pas du tout satisfait » et 7 correspondant à « tout à fait satisfait ») :

	EVOTEARS n=41	SYSTANE BALANCE n=43
Score de satisfaction	5,71 ± 1,65	5,51 ± 1,79

Efficacité évaluée par l'investigateur (échelle de Likert en 7 niveaux : 1 correspondant à « pas du tout satisfait » et 7 correspondant à « tout à fait satisfait ») :

	EVOTEARS n=41	SYSTANE BALANCE n=43
Score de satisfaction	5,61 ± 1,56	5,53 ± 1,88

Pression intraoculaire (en mmHg) :

	EVOTEARS n=40	SYSTANE BALANCE n=43
J84 – J0	-0,8 ± 2,8	-0,1 ± 2,6

Effets indésirables

Dix patients ont eu au moins un événement indésirable au cours de l'étude : 5 dans le groupe EVOTEARS et 5 dans le groupe SYSTANE BALANCE. Ces événements sont repris en suivant :

Classification	Nature de l'événement	EVOTEARS (n=46)	SYSTANE BALANCE (n=50)
Affections cardiaques	Bradychardie	1 (2,2%)	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Douleur auriculaire	1 (2,2%)*	-
Affections du système nerveux	Céphalée	1 (2,2%)*	-
Affections oculaires	Bord de la paupière croûteux	-	1 (2%)
	Douleur oculaire	-	1 (2%)*
	Hyperhémie oculaire	1 (2,2%)*	-
	Irritation oculaire	2 (4,3%)**	3 (6%)**
	Prurit de l'œil	1 (2,2%)	2 (4%)**
	Sensation anormale dans l'œil	2 (4,3%)**	-
	Trouble des paupières	1 (2,2%)	-
Affection respiratoires, thoraciques et médiastinales	Vision trouble	-	1 (2%)*
	Douleur oropharyngée	1 (2,2%)	-
Infections	Infection cutanée	-	1 (2%)
	Infection cutanée staphylococcique	1 (2,2%)	-

* lié au traitement ** dont 1 événement lié au traitement

Commentaires

- ▶ Étude financée par le demandeur
- ▶ Analyse de non-infériorité réalisée sur la population en per protocole et sur la population en intention de traiter modifiée et non sur la véritable population en intention de traiter.
- ▶ Les critères de jugement secondaires sont multiples et sont rapportés à titre exploratoire (sans les résultats des tests statistiques). Analyses réalisées sur ces critères sur la population en per protocole.