

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

02 février 2021

Faisant suite à l'examen du 15/12/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 22/12/2020. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 02/02/2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 02/02/2021.

CONCLUSIONS**VISUEVO, émulsion pour usage ophtalmique**

Demandeur : VISUFARMA BV (Pays-Bas)

Fabricant : VISUFARMA SpA (Italie)

Flacon multidose stérile de 10 mL sans conservateur.

Indication revendiquée :	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant.

Données analysées :	Une étude spécifique a été fournie et retenue. L'étude Fogagnolo <i>et al.</i> (publication fournie) est une étude de pré-commercialisation, prospective, bicentrique, contrôlée, randomisée, en double insu et en cross over visant à montrer la non-infériorité de VISUEVO par rapport à CATIONORM chez des patients avec des symptômes de sécheresse oculaire légers à sévères sur un critère de jugement principal portant sur l'évaluation du temps de rupture du film lacrymal. Soixante-douze patients ont été inclus et suivis 6 semaines par dispositif.
------------------------	---

Avis 2 définitif

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. MODELE ET REFERENCE

Flacon multidose sans conservateur.

01.2. CONDITIONNEMENT

Flacon multidose stérile de 10 mL.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée est : « *traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention* ».

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est : « *CATIONORM en flacon multidose, émulsion pour usage ophtalmique* ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR pour l'émulsion pour usage ophtalmique VISUEVO.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par EUROFINS (n°0477), Italie.

03.2. DESCRIPTION

VISUEVO est une émulsion stérile sans conservateur d'aspect laiteux. La composition qualitative et quantitative du dispositif est la suivante :

Composant	Quantité
Phospholipides	1 g
Oméga 3	0,20 g
Palmitate de vitamine A	0,04 g
Vitamine D	0,04 g
Acide borique	0,776 g
Tétraborate de sodium	0,184 g
Dihydrate de disodium	0,10 g
Polyéthylène glycol 400	0,10 g
Chlorure de sodium	0,425 g
Eau pour préparation injectable	qsp 100 g

Les spécifications techniques de VISUEVO sont reprises en suivant :

Spécification	Caractéristique
pH	6,8 – 7,6
Osmolarité	250 – 350 mOsm/kg
Viscosité	1,5 – 3,5 cP

Afin d'éviter la contamination bactérienne de l'émulsion, le flacon est doté d'une valve anti-retour et d'un système d'évacuation des contaminants.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Hydratation et lubrification de la surface oculaire.

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

Une étude spécifique à VISUEVO a été fournie et retenue. Elle est décrite en suivant.

Étude de Fogagnolo et al.¹ – voir résumé tabulé en annexe I

Objectif : Il s'agit de comparer l'efficacité de VISUEVO et de CATIONORM chez des patients ayant une sécheresse oculaire (caractérisée par un test de Schirmer I > 10 mm à 5 minutes, un temps de rupture du film lacrymal (TBUT) < 7 secondes et des symptômes de sécheresse oculaire légers à sévères : score OSDI ≥ 13).

Méthode : Il s'agit d'une étude pré-commercialisation, prospective, bicentrique, contrôlée, randomisée, de non-infériorité, en double insu et en cross-over (6 semaines d'évaluation par dispositif avec cross-over et sans période de wash-out). Le critère de jugement principal était l'évaluation du temps de rupture du film lacrymal après 2 semaines et 6 semaines d'utilisation. Le calcul du nombre de sujets nécessaires devait permettre l'inclusion de 72 patients (écart-type de 2,3 secondes, marge de non-infériorité de -0,5 secondes, puissance (1-β) de 80%, risque de première espèce α=5% → inclusion d'au moins 64 patients. En prenant en compte un taux de perdus de vue de 10% → inclusion d'au moins 72 patients). Les critères de jugement secondaires devaient permettre d'évaluer la symptomatologie, les clignements et la surface cornéenne et conjonctivale ainsi que de réaliser une osmométrie, un test de Schirmer, un test de Ferning (cristallisation des larmes) et analyse des cytokines et des lipides. Il est annoncé une analyse sur la population en intention de traiter.

Résultats : Parmi les 72 patients randomisés, les patients étaient âgés de 65 ans ± 17 avec 73% (n non décrit) de femmes. Au cours de l'étude, 9 patients ont été exclus de l'analyse

¹ Fogagnolo P, Quisisana C, Caretta A, Marchina D, Dei Cas M, Melardi E, et al. Efficacy and safety of VISUEVO and CATIONORM for the treatment of evaporative and non-evaporative dry eye disease: a multicenter, double-blind, cross-over, randomized clinical trial. Clin Ophthalmol. 2020; 14: 1651-1663.

d'efficacité et 4 patients exclus de l'analyse de sécurité pour un motif d'administration incorrecte des émulsions ophtalmiques.

Les résultats sur le critère de jugement principal après 6 semaines d'utilisation sur la population en per protocole sont les suivants :

TBUT en secondes (n=63)	VISUEVO	CATIONORM	p
Etat basal	3,2 ± 1,5		
Visite finale à 6 semaines	5,4 ± 2,4	6,1 ± 3,0	NS
Taille de l'effet à 6 semaines	Différence : -0,57 IC _{95%} [-1,19 ; 0,05]		

Commentaires : Il s'agit d'une étude non concluante (n'atteignant pas l'objectif de non-infériorité sur le TBUT) de faible qualité méthodologique (analyse du critère de jugement principal sur la population en per protocole ayant un nombre de sujets inférieur à celui calculé a priori et absence de confirmation sur la population en intention de traiter, perte d'efficacité consentie non cliniquement argumentée, interrogation sur l'inflation du risque α , pas de documentation du double insu...). Par ailleurs, cette étude ne correspond pas au référentiel édicté par la Commission (étude non réalisée dans les indications revendiquées avec en conséquence un critère de jugement principal inadapté et une durée de suivi inférieure à 3 mois). En conséquence, il s'agit d'une étude qui ne permet pas de documenter l'efficacité de VISUEVO en tant que traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables rapportés dans l'étude de Fogagnolo et al.¹ étaient des visions floues chez 11 patients utilisant uniquement CATIONROM, chez 10 patients utilisant uniquement VISUEVO et chez 16 patients sur toute la période du cross-over (avec les deux traitements).

4.1.1.2.2. MATÉRIOVIGILANCE

Ce dispositif n'étant pas commercialisé, aucune donnée de matériovigilance n'est disponible.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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, VISUEVO 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.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place de l'émulsion VISUEVO dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite en troisième intention. Pour rappel, la Commission attend que lui soit

fournie pour tout dispositif destiné à des indications de suppléance lacrymale une étude clinique concluante 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, en raison de la toxicité de certains conservateurs, la Commission souhaite que les produits destinés à des indications de suppléance lacrymale en soient exempts.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

L'étude fournie est non concluante et n'a pas été réalisée dans l'indication revendiquée. En conséquence, l'intérêt de VISUEVO ne peut être établi dans les indications de suppléance lacrymale pour des patients ayant une kératite ou une kératoconjonctivite sèche, en troisième intention.

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 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.

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.

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 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 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%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.

VISUEVO répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de l'émulsion à usage ophtalmique topique VISUEVO ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique n'est pas déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation 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.

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

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

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

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

Référence	Etude de Fogagnolo et al. Fogagnolo P, Quisisana C, Caretty A, Marchina D, Dei Cas M, Melardi E, et al. Efficacy and safety of VISUEVO and CATIONORM for the treatment of evaporative and non-evaporative dry eye disease: a multicenter, double-blind, cross-over, randomized clinical trial. Clin Ophthalmol. 2020; 14: 1651-1663. Numéro ClinicalTrials.gov : NCT03833882 .
Type de l'étude	Étude pré-commercialisation, prospective, bicentrique, contrôlée, randomisée, de non-infériorité, en double insu et en cross-over.
Date et durée de l'étude	Non renseignée.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de VISUEVO et de CATIONORM chez des patients ayant une sécheresse oculaire.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> ▶ Patient âgé d'au moins 18 ans. ▶ Test de Schirmer I > 10 mm à 5 minutes. ▶ Temps de rupture du film lacrymal (TBUT) < 7 secondes. ▶ Symptômes de sécheresse oculaire légers à sévères : score OSDI ≥ 13. ▶ Patient avec : • Maladie obstructive active des glandes de Meibomius, OU • Taux élevé d'évaporation, OU • Femmes ménopausées avec ou sans traitement hormonal, OU • Patients ayant un glaucome avec un ou plusieurs traitements conservés avec du chlorure de benzalkonium et ayant un test de Ferning anormal. <u>Principaux critères de non inclusion :</u> ▶ Patients porteurs de lentilles de contact. ▶ Syndrome de Sjögren.
Cadre et lieu de l'étude	Deux centres à Milan en Italie.
Produits étudiés	VISUEVO CATIONORM Posologie : une goutte trois fois par jour dans le sac conjonctival.
Critère de jugement principal	Temps de rupture du film lacrymal (TBUT). Test réalisé sur l'œil le plus atteint.
Critères de jugement secondaires	▶ Symptomatologie ▶ Clignements ▶ Osmométrie ▶ Coloration cornéenne et conjonctivale à la fluorescéine et au vert de Lissamine. ▶ Test de Schirmer. ▶ Test de Ferning (cristallisation des larmes) ▶ Analyse des cytokines et des lipides
Taille de l'échantillon	Sur le critère de jugement principal (TBUT), écart-type de 2,3 secondes, marge de non-infériorité de -0,5 secondes, puissance (1-β) de 80%, risque de première espèce α=5% → inclusion d'au moins 64 patients. En prenant en compte un taux de perdus de vue de 10% → inclusion d'au moins 72 patients.
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée avec une liste de nombre. Randomisation 1:1. Méthode pour assurer le double insu non décrite.

Méthode d'analyse des résultats	Sur le critère de jugement principal → évaluation de l'œil le plus atteint. Analyse sur la population en intention de traiter. TBUT : calcul de l'intervalle de confiance. Analyse de la variance selon des modèles mixtes. Évaluation de l'effet carry-over. Utilisation du test-t pour données appariées.																																										
RESULTATS																																											
Nombre de sujets analysés	72 patients inclus. 9 patients exclus de l'analyse d'efficacité et 4 patients exclus de l'analyse de sécurité (motif : administration incorrecte des émulsions ophtalmiques).																																										
Durée du suivi	Etude en cross-over avec 6 semaines d'évaluation par émulsion ophtalmique. Visite 1 : visite d'inclusion Visite 2 : visite de randomisation (séquence 1 : VISUEVO pendant 6 semaines puis CATIONORM pendant 6 semaines ou séquence 2 : CATIONORM pendant 6 semaines puis VISUEVO pendant 6 semaines). Visite 3 : visite intermédiaire à 2 semaines. Visite 4 : visite à 6 semaines. Visite 5 : visite intermédiaire à 5 semaines. Visite 6 : visite à 12 semaines. Aucune période de wash-out.																																										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Parmi les 72 patients randomisés, patients âgés de 65 ans ± 17 avec 73% (n non décrit) de femmes.																																										
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><th>TBUT en secondes (n=63)</th><th>VISUEVO</th><th>CATIONORM</th><th>p</th></tr><tr><td>Etat basal</td><td colspan="2">3,2 ± 1,5</td><td></td></tr><tr><td>Visite intermédiaire</td><td>4,5 ± 1,9</td><td>4,5 ± 1,9</td><td>NS</td></tr><tr><td>Visite finale</td><td>5,4 ± 2,4</td><td>6,1 ± 3,0</td><td>NS</td></tr><tr><td colspan="4">Absence d'effet carry-over ANOVA non significative</td></tr><tr><td>Taille de l'effet à 6 semaines</td><td colspan="3">Différence : -0,57 IC_{95%} [-1,19 ; 0,05]</td></tr></table>	TBUT en secondes (n=63)	VISUEVO	CATIONORM	p	Etat basal	3,2 ± 1,5			Visite intermédiaire	4,5 ± 1,9	4,5 ± 1,9	NS	Visite finale	5,4 ± 2,4	6,1 ± 3,0	NS	Absence d'effet carry-over ANOVA non significative				Taille de l'effet à 6 semaines	Différence : -0,57 IC _{95%} [-1,19 ; 0,05]																				
TBUT en secondes (n=63)	VISUEVO	CATIONORM	p																																								
Etat basal	3,2 ± 1,5																																										
Visite intermédiaire	4,5 ± 1,9	4,5 ± 1,9	NS																																								
Visite finale	5,4 ± 2,4	6,1 ± 3,0	NS																																								
Absence d'effet carry-over ANOVA non significative																																											
Taille de l'effet à 6 semaines	Différence : -0,57 IC _{95%} [-1,19 ; 0,05]																																										
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Seuls les résultats à la visite finale sont rapportés : <table><tr><th>Score OSDI (n=63)</th><th>VISUEVO</th><th>CATIONORM</th></tr><tr><td>Etat basal</td><td colspan="2">37 ± 12</td></tr><tr><td>Visite finale</td><td>19 ± 13</td><td>19 ± 14</td></tr></table> <table><tr><th>Test de Schirmer (mm/5 min) (n=63)</th><th>VISUEVO</th><th>CATIONORM</th></tr><tr><td>Etat basal</td><td colspan="2">16 ± 5</td></tr><tr><td>Visite finale</td><td>15 ± 9</td><td>15 ± 9</td></tr></table> <table><tr><th>Osmolarité (mOsm/L) (n=63)</th><th>VISUEVO</th><th>CATIONORM</th></tr><tr><td>Etat basal</td><td colspan="2">314 ± 23</td></tr><tr><td>Visite finale</td><td>305 ± 15</td><td>307 ± 20</td></tr></table> <table><tr><th>Clignements (N/minutes) (n=63) totaux</th><th>VISUEVO</th><th>CATIONORM</th></tr><tr><td>Etat basal</td><td colspan="2">21 ± 12</td></tr><tr><td>Visite finale</td><td>19 ± 12</td><td>19 ± 15</td></tr></table> <table><tr><th>Coloration à la fluorescéine (n non rapporté)</th><th>VISUEVO</th><th>CATIONORM</th></tr><tr><td>Etat basal</td><td>Grade 0 : 56% Grade 1 : 35%</td><td>Grade 0 : 56% Grade 1 : 35%</td></tr></table>	Score OSDI (n=63)	VISUEVO	CATIONORM	Etat basal	37 ± 12		Visite finale	19 ± 13	19 ± 14	Test de Schirmer (mm/5 min) (n=63)	VISUEVO	CATIONORM	Etat basal	16 ± 5		Visite finale	15 ± 9	15 ± 9	Osmolarité (mOsm/L) (n=63)	VISUEVO	CATIONORM	Etat basal	314 ± 23		Visite finale	305 ± 15	307 ± 20	Clignements (N/minutes) (n=63) totaux	VISUEVO	CATIONORM	Etat basal	21 ± 12		Visite finale	19 ± 12	19 ± 15	Coloration à la fluorescéine (n non rapporté)	VISUEVO	CATIONORM	Etat basal	Grade 0 : 56% Grade 1 : 35%	Grade 0 : 56% Grade 1 : 35%
Score OSDI (n=63)	VISUEVO	CATIONORM																																									
Etat basal	37 ± 12																																										
Visite finale	19 ± 13	19 ± 14																																									
Test de Schirmer (mm/5 min) (n=63)	VISUEVO	CATIONORM																																									
Etat basal	16 ± 5																																										
Visite finale	15 ± 9	15 ± 9																																									
Osmolarité (mOsm/L) (n=63)	VISUEVO	CATIONORM																																									
Etat basal	314 ± 23																																										
Visite finale	305 ± 15	307 ± 20																																									
Clignements (N/minutes) (n=63) totaux	VISUEVO	CATIONORM																																									
Etat basal	21 ± 12																																										
Visite finale	19 ± 12	19 ± 15																																									
Coloration à la fluorescéine (n non rapporté)	VISUEVO	CATIONORM																																									
Etat basal	Grade 0 : 56% Grade 1 : 35%	Grade 0 : 56% Grade 1 : 35%																																									

			Grade 2 : 8% Grade 3 : 2%	Grade 2 : 8% Grade 3 : 2%	
		Visite finale	Grade 0 : 56% Grade 1 : 33% Grade 2 : 8% Grade 3 : 0%	Grade 0 : 63% Grade 1 : 29% Grade 2 : 6% Grade 3 : 2%	
			Test de Ferning (non rapporté)	VISUEVO	CATIONORM
		Etat basal	Grade 1 : 7% Grade 2 : 0% Grade 3 : 79% Grade 4 : 14%	Grade 1 : 7% Grade 2 : 0% Grade 3 : 79% Grade 4 : 14%	
		Visite finale	Grade 1 : 36% Grade 2 : 21% Grade 3 : 36% Grade 4 : 7%	Grade 1 : 21% Grade 2 : 29% Grade 3 : 50% Grade 4 : 0%	
Effets indésirables	Visions floues chez 11 patients utilisant uniquement CATIONORM, chez 10 patients utilisant uniquement VISUEVO et chez 16 patients sur toute la période du cross-over (avec les deux traitements). Autres événements indésirables non décrits.				
Commentaires	▶ Étude financée par le demandeur. ▶ Étude réalisée dans des indications autres que celles revendiquées. ▶ Critère de jugement principal non adapté au regard des indications revendiquées. ▶ Caractéristiques des patients à l'inclusion peu décrites. ▶ Étude de faible qualité méthodologique pour les raisons suivantes : • Borne de non-infériorité non cliniquement documentée ; • Risque de première espèce de 5% sans qu'il soit précisé s'il s'agit d'une évaluation en uni ou en bilatéral et donc risque de conclure à tort deux fois plus élevé ; • Il est précisé que l'analyse principale est réalisée sur la population en intention de traiter alors que la population principale d'intérêt pour une étude de non-infériorité est l'analyse sur la population en per protocole. Au final, l'analyse est réalisée sur la seule population en per protocole et n'est pas confirmée sur la population en intention de traiter. Par ailleurs, l'analyse porte sur un nombre de patients inférieur au calcul du nombre de sujets nécessaires ; • Il n'est pas précisé si l'analyse du critère de jugement principal avec le test de non-infériorité est réalisée sur la visite intermédiaire ou la visite finale (multiplicité des temps de mesures et inflation du risque α) ; • Les résultats ne démontrent pas la non-infériorité de VISUEVO sur CATIONORM (borne inférieure de l'intervalle de confiance (1,19 seconde) supérieure à la perte d'efficacité consentie (0,5 seconde)).				