

**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 préventif de la sécheresse oculaire liée à la chirurgie de la cataracte afin d'aider à la restauration du film lacrymal et maintenir l'intégrité lipidique de la surface oculaire.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant.

Données analysées :	Une étude spécifique a été fournie et retenue. L'étude de Fogagnolo <i>et al.</i> (publication fournie) est une étude de pré-commercialisation, prospective, bicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert visant à montrer la supériorité de VISUEVO par rapport à l'absence de traitement sur la prévention de la sécheresse oculaire chez des patients bénéficiant d'une chirurgie de la cataracte. Le critère d'évaluation principal était l'évaluation du temps de rupture du film lacrymal à des temps de suivi multiples. Quarante-six patients ont été inclus et suivis jusqu'à 2 semaines après le geste chirurgical.
---------------------	--

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 la suivante : « *traitement préventif de la sécheresse oculaire liée à la chirurgie de la cataracte afin d'aider à la restauration du film lacrymal et maintenir l'intégrité lipidique de la surface oculaire* ».

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est : « *l'absence de traitement* ».

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 d'évaluer l'effet de VISUEVO sur la sécheresse oculaire de patients bénéficiant d'une chirurgie de la cataracte par rapport à l'absence de traitement.

Méthode : Il s'agit d'une étude pré-commercialisation, prospective, bicentrique, contrôlée, randomisée, de supériorité, en ouvert. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une chirurgie de la cataracte programmée, avoir une surface oculaire saine ou une sécheresse oculaire légère, avoir un temps de rupture du film lacrymal > 7 secondes et un test de Schirmer > 15 mm par 5 minutes.

Le critère de jugement principal était l'évaluation du temps de rupture du film lacrymal 2 semaines avant la chirurgie (visite -1), le jour de la chirurgie de la cataracte (visite 0), à une semaine (visite 1) et deux semaines (visite 2) après la chirurgie. Le calcul du nombre de sujets nécessaires devait permettre l'inclusion de 46 patients. Il était considéré comme étant cliniquement pertinent une différence de 2 secondes sur le temps de rupture du film lacrymal. Les critères de jugement secondaires devaient permettre d'évaluer la symptomatologie, la surface cornéenne ainsi que de réaliser une osmométrie et un test de Schirmer I. Il est annoncé une analyse sur la population en intention de traiter.

Résultats : Un total de 46 patients a été inclus et 45 patients ont terminé l'étude (23 dans le groupe VISUEVO et 22 dans le groupe contrôle). Un patient a retiré son consentement et a été exclu de l'analyse. Pendant les 4 semaines précédant la visite d'inclusion, les patients ne

¹ Fogagnolo P, Favuzza E, Marchina D, Cennamo M, Vignapiano R, Quisisana C, et al. New therapeutic strategy and innovative lubricating ophthalmic solution in minimizing dry eye disease associated with cataract surgery: a randomized, prospective study. Adv Ther. 2020;

devaient pas utiliser de substitut lacrymal. Les données démographiques, le temps de rupture du film lacrymal, la symptomatologie et le test de Schirmer I des patients étaient équilibrés à l'inclusion.

Les résultats sur le critère de jugement principal sont les suivants :

TBUT	VISUEVO	Contrôle	p*
Visite -1	8,5 s ± 1,8	7,8 s ± 0,7	NS
Visite 0	8,4 s ± 1,8	7,2 s ± 0,9	0,01
Visite 1	7,4 s ± 1,5	6,0 s ± 1,3	0,002
Visite 2	7,9 s ± 1,6	6,0 s ± 1,5	0,0002

* Les p n'ont qu'une valeur exploratoire et non conclusifs au regard de l'inflation du risque α avec la multiplicité des temps de mesure.

***Commentaires :** Il s'agit d'une étude non concluante et de faible qualité méthodologique. Le critère de jugement principal est le temps de rupture du film lacrymal et le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé sur ce critère. Néanmoins, il n'a pas été précisé à quelle durée de suivi ce critère serait évalué. En conséquence au regard des évaluations à des multiples temps de suivi, aucune supériorité ne peut être déclarée au regard de l'absence de méthode statistique valable utilisée pour réduire l'inflation du risque α . Par ailleurs, les hypothèses prévoyaient une différence cliniquement pertinente pour une différence de temps de rupture du film lacrymal d'au moins 2 secondes, ce qui n'est pas atteint. Au total, aucune supériorité statistique ou clinique de VISUEVO par rapport au groupe contrôle ne peut être déclarée. Par ailleurs, il peut être déploré que la quantification de la sécheresse oculaire en ce qui concerne les signes objectifs soit manquante pour les visites -1 et 0. Enfin, il s'agit d'une étude à court terme ne permettant pas de conclure sur du plus long terme et ne permettant pas de comparer VISUEVO à d'autres substituts lacrymaux pourtant utilisés dans l'indication revendiquée.*

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

L'étude de Fogagnolo et al.¹ rend compte de 4 événements indésirables oculaires chez 3 patients (6,7%) : une incarceration irienne au niveau de la plaie cornéenne, une iridocyclite, une augmentation de la pression intraoculaire et une conjonctivite.

4.1.1.2.2. MATERIOVIGILANCE

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

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon le groupe d'experts internationaux Dry Eye Workshop II², la chirurgie de la cataracte constitue une cause de sécheresse oculaire iatrogène. Selon ce groupe, même en l'absence de sécheresse oculaire, les pathologies de la surface oculaire devraient être prises en charge avant toute chirurgie de la cataracte afin d'optimiser les mesures biométriques pour un calcul optimal de la puissance de la lentille intraoculaire à choisir aussi bien que minimiser les complications post-opératoires. L'utilisation topique de larmes artificielles, comme les solutions à base de hyaluronate et de carboxyméthylcellulose peuvent améliorer le temps de rupture du film lacrymal, la coloration cornéenne et les symptômes en période postopératoire. L'utilisation topique de ciclosporine à 0,05% peut également augmenter les signes et les symptômes de sécheresse oculaire par rapport aux larmes artificielles seules après une chirurgie de la cataracte.

² Alvaro J, Gomes M, Azar D, Baudoin C, Efron N, Hirayama M, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. Ocul Surf. 2017;15(3) :511-538.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place de l'émulsion VISUEVO dans la stratégie de prévention de la sécheresse oculaire liée à une chirurgie de la cataracte. 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 par rapport à la stratégie standard (autres substituts lacrymaux). En conséquence, l'intérêt de VISUEVO ne peut être établi dans les indications revendiquées.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la sécheresse oculaire induite par la chirurgie de la cataracte sont multifactoriels (utilisation d'anesthésiques en topique, dessiccation, exposition à la lumière dans le bloc opératoire, augmentation des facteurs inflammatoires...). Les signes subjectifs et objectifs de sécheresse oculaire induite par une chirurgie de la cataracte se normalisent après une période moyenne de 2 à 3 mois².

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 chirurgie de la cataracte est envisagée principalement chez des patients âgés qui ont une incidence plus importante de sécheresse oculaire préexistante. La chirurgie de la cataracte est une cause de sécheresse oculaire iatrogène et peut également exacerber une sécheresse oculaire déjà installée. Les signes subjectifs et/ou objectifs de sécheresse oculaire en cas de phacoémulsification non compliquée sont augmentés sur une durée moyenne de 2 à 3 mois. Cette durée peut être réduite par l'utilisation en post-opératoire de larmes artificielles ou de ciclosporine A à 0,05%. Les patients diabétiques bénéficiant d'une chirurgie de la cataracte sont plus enclins à avoir une sécheresse oculaire en post-opératoire et ce sur une durée plus longue.

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.

Référence	Etude de Fogagnolo et al. Fogagnolo P, Favuzza E, Marchina D, Cennamo M, Vignapiano R, Quisisana C, <i>et al.</i> New therapeutic strategy and innovative lubricating ophthalmic solution in minimizing dry eye disease associated with cataract surgery: a randomized, prospective study. Adv Ther. 2020; 37(4): 1664-1674. Numéro ClinicalTrials.gov : NCT03833908 .
Type de l'étude	Étude pré-commercialisation, prospective, bicentrique, contrôlée, randomisée, de supériorité, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Période d'inclusion : de novembre 2018 à juin 2019.
Objectif de l'étude	Évaluer l'effet de VISUEVO sur la sécheresse oculaire de patients bénéficiant d'une chirurgie de la cataracte.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> ▶ Patients adultes bénéficiant d'une chirurgie de la cataracte ; ▶ Patients avec surface oculaire saine ou avec une légère sécheresse oculaire ; ▶ Temps de rupture du film lacrymal (TBUT) > 7 secondes ; ▶ Test de Schirmer > 15 mm par 5 minutes. <u>Principaux critères d'exclusion :</u> ▶ Sécheresse oculaire d'origine neuropathique ; ▶ Glaucome, suspicion de glaucome ou hypertension oculaire ; ▶ Syndrome de Sjögren et/ou autres pathologies auto-immunes ; ▶ Cataracte compliquée ; ▶ Pathologie cornéenne ; ▶ Anomalies palpébrales ; ▶ Dysfonctionnements de la surface oculaire.
Cadre et lieu de l'étude	Deux centres en Italie (Florence et Milan).
Produits étudiés	Patients randomisés en deux groupes : ▶ VISUEVO avec instillation d'une goutte 3 fois par jour ; ▶ Groupe contrôle sans traitement.
Critère de jugement principal	Temps de rupture du film lacrymal.
Critères de jugement secondaires	▶ Symptomatologie (score OSDI) ; ▶ Test de Schimer I ; ▶ Osmométrie ; ▶ Test à la fluorescéine (coloration cornéenne).
Taille de l'échantillon	Estimation d'un échantillon de 42 patients avec une puissance de $(1-\beta) = 80\%$, un risque de première espèce α de 5%, selon un test t pour données non appariées. En tenant compte d'un taux de perdus de vue de 5%, objectif de randomisation de 23 patients dans chaque bras. Il est considéré qu'une différence de 2 secondes de TBUT constitue une différence cliniquement pertinente.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 selon une liste de nombres aléatoires.
Méthode d'analyse des résultats	Non décrite.

RESULTATS																								
Nombre de sujets analysés	46 patients inclus, 45 patients ayant terminé l'étude, 23 dans le groupe VISUEVO et 22 dans le groupe contrôle.																							
	Retrait de consentement pour un patient.																							
	Analyse en intention de traiter.																							
Durée du suivi	4 visites : ▶ Visite -1 : 2 semaines avant la chirurgie (visite d'inclusion) ; ▶ Visite 0 : le jour de la chirurgie de la cataracte ; ▶ Visite 1 : 1 semaine après la chirurgie ; ▶ Visite 2 : 2 semaines après la chirurgie.																							
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Pas d'utilisation de substitut lacrymal pour tous les patients pendant au moins 4 semaines avant la visite d'inclusion.																							
		VISUEVO (n=23)	Contrôle (n=22)	Total (n=45)																				
	Genre féminin	16 (69,6%)	14 (63,6%)	30 (66,7%)																				
	Caucasien	23	22	45																				
	Age moyen	73 ans ± 7	76 ± 8	74 ± 8																				
	Taille	163 cm ± 10	163 cm ± 8	163 ± 9																				
	Poids	69 kg ± 16	71 kg ± 13	70 kg ± 14																				
	Durée écoulée entre le diagnostic de la cataracte et la visite -1	600 jours ± 291	763 ± 321	679 ± 314																				
	TBUT	8,5 s ± 1,8	7,8 s ± 0,7																					
	Score OSDI	13 ± 8	14 ± 8																					
Schirmer (mm / 5 minutes)	20 ± 6	18 ± 5																						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><th>TBUT</th><th>VISUEVO</th><th>Contrôle</th><th>p*</th></tr><tr><td>Visite -1</td><td>8,5 s ± 1,8</td><td>7,8 s ± 0,7</td><td>NS</td></tr><tr><td>Visite 0</td><td>8,4 s ± 1,8</td><td>7,2 s ± 0,9</td><td>0,01</td></tr><tr><td>Visite 1</td><td>7,4 s ± 1,5</td><td>6,0 s ± 1,3</td><td>0,002</td></tr><tr><td>Visite 2</td><td>7,9 s ± 1,6</td><td>6,0 s ± 1,5</td><td>0,0002</td></tr></table>				TBUT	VISUEVO	Contrôle	p*	Visite -1	8,5 s ± 1,8	7,8 s ± 0,7	NS	Visite 0	8,4 s ± 1,8	7,2 s ± 0,9	0,01	Visite 1	7,4 s ± 1,5	6,0 s ± 1,3	0,002	Visite 2	7,9 s ± 1,6	6,0 s ± 1,5	0,0002
	TBUT	VISUEVO	Contrôle	p*																				
	Visite -1	8,5 s ± 1,8	7,8 s ± 0,7	NS																				
	Visite 0	8,4 s ± 1,8	7,2 s ± 0,9	0,01																				
	Visite 1	7,4 s ± 1,5	6,0 s ± 1,3	0,002																				
	Visite 2	7,9 s ± 1,6	6,0 s ± 1,5	0,0002																				
* Les p n'ont qu'une valeur exploratoire et non conclusifs au regard de l'inflation du risque a avec la multiplicité des temps de mesure.																								
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<table><tr><th>Score OSDI*</th><th>VISUEVO</th><th>Contrôle</th></tr><tr><td>Visite -1</td><td>13 ± 8</td><td>14 ± 8</td></tr><tr><td>Visite 0</td><td>6 ± 5</td><td>11 ± 7</td></tr><tr><td>Visite 1</td><td>8 ± 7</td><td>16 ± 12</td></tr><tr><td>Visite 2</td><td>9 ± 8</td><td>16 ± 11</td></tr></table>				Score OSDI*	VISUEVO	Contrôle	Visite -1	13 ± 8	14 ± 8	Visite 0	6 ± 5	11 ± 7	Visite 1	8 ± 7	16 ± 12	Visite 2	9 ± 8	16 ± 11					
	Score OSDI*	VISUEVO	Contrôle																					
	Visite -1	13 ± 8	14 ± 8																					
	Visite 0	6 ± 5	11 ± 7																					
	Visite 1	8 ± 7	16 ± 12																					
	Visite 2	9 ± 8	16 ± 11																					
	* Une diminution du score OSDI est corrélée à une amélioration des symptômes. Le score OSDI est compris entre 0 et 100.																							
	<table><tr><th>Osmométrie*</th><th>VISUEVO</th><th>Contrôle</th></tr><tr><td>Visite -1</td><td>305 ± 17</td><td>303 ± 13</td></tr><tr><td>Visite 0</td><td>306 ± 17</td><td>299 ± 17</td></tr><tr><td>Visite 1</td><td>302 ± 18</td><td>304 ± 17</td></tr><tr><td>Visite 2</td><td>304 ± 16</td><td>302 ± 13</td></tr></table>				Osmométrie*	VISUEVO	Contrôle	Visite -1	305 ± 17	303 ± 13	Visite 0	306 ± 17	299 ± 17	Visite 1	302 ± 18	304 ± 17	Visite 2	304 ± 16	302 ± 13					
	Osmométrie*	VISUEVO	Contrôle																					
	Visite -1	305 ± 17	303 ± 13																					
Visite 0	306 ± 17	299 ± 17																						
Visite 1	302 ± 18	304 ± 17																						
Visite 2	304 ± 16	302 ± 13																						
* Unité non précisée																								
<table><tr><th>Test de Schirmer I (mm / 5min)</th><th>VISUEVO</th><th>Contrôle</th></tr><tr><td>Visite -1</td><td>20 ± 6</td><td>18 ± 5</td></tr><tr><td>Visite 0</td><td>20 ± 7</td><td>16 ± 5</td></tr><tr><td>Visite 1</td><td>16 ± 6</td><td>16 ± 8</td></tr><tr><td>Visite 2</td><td>18 ± 8</td><td>16 ± 7</td></tr></table>				Test de Schirmer I (mm / 5min)	VISUEVO	Contrôle	Visite -1	20 ± 6	18 ± 5	Visite 0	20 ± 7	16 ± 5	Visite 1	16 ± 6	16 ± 8	Visite 2	18 ± 8	16 ± 7						
Test de Schirmer I (mm / 5min)	VISUEVO	Contrôle																						
Visite -1	20 ± 6	18 ± 5																						
Visite 0	20 ± 7	16 ± 5																						
Visite 1	16 ± 6	16 ± 8																						
Visite 2	18 ± 8	16 ± 7																						

		<table> <tr> <th>Coloration à la fluorescéine (grade)</th><th>VISUEVO</th><th>Contrôle</th></tr> <tr> <td>Visite 1</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>0</td><td>18 (78,3%)</td><td>13 (59,1%)</td></tr> <tr> <td>1</td><td>4 (17,4%)</td><td>5 (22,7%)</td></tr> <tr> <td>2</td><td>1 (4,3%)</td><td>4 (18,2%)</td></tr> <tr> <td>Visite 2</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>0</td><td>15 (65,2%)</td><td>12 (54,5%)</td></tr> <tr> <td>1</td><td>7 (30,4%)</td><td>5 (22,7%)</td></tr> <tr> <td>2</td><td>1 (4,3%)</td><td>5 (22,7%)</td></tr> </table>	Coloration à la fluorescéine (grade)	VISUEVO	Contrôle	Visite 1			0	18 (78,3%)	13 (59,1%)	1	4 (17,4%)	5 (22,7%)	2	1 (4,3%)	4 (18,2%)	Visite 2			0	15 (65,2%)	12 (54,5%)	1	7 (30,4%)	5 (22,7%)	2	1 (4,3%)	5 (22,7%)
Coloration à la fluorescéine (grade)	VISUEVO	Contrôle																											
Visite 1																													
0	18 (78,3%)	13 (59,1%)																											
1	4 (17,4%)	5 (22,7%)																											
2	1 (4,3%)	4 (18,2%)																											
Visite 2																													
0	15 (65,2%)	12 (54,5%)																											
1	7 (30,4%)	5 (22,7%)																											
2	1 (4,3%)	5 (22,7%)																											
Effets indésirables	4 événements indésirables oculaires chez 3 patients (6,7%) : une incarceration irienne au niveau de la plaie cornéenne, une iridocyclite, une augmentation de la pression intraoculaire et une conjonctivite.																												
Commentaires	▶ Étude financée par le demandeur. ▶ Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont insuffisamment décrites notamment en ce qui concerne la sévérité de la sécheresse oculaire à l'état basal entre les deux groupes de traitement. ▶ Le critère de jugement principal est le temps de rupture du film lacrymal et le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé sur ce critère. Néanmoins, il n'a pas été précisé à quelle durée de suivi ce critère serait évalué. En conséquence au regard des évaluations à des multiples temps de suivi, aucune supériorité ne peut être déclarée au regard de l'absence de méthode statistique valable utilisée pour réduire l'inflation du risque α. Par ailleurs, les hypothèses prévoyaient une différence cliniquement pertinente pour une différence de TBUT d'au moins 2 secondes, ce qui n'est pas atteint. Au total, aucune supériorité statistique ou clinique de VISUEVO sur le groupe contrôle ne peut être déclarée. ▶ Méthode de randomisation insuffisamment décrite (centralisation de la randomisation ?). ▶ Absence de description des méthodes d'analyse statistiques utilisées. ▶ Absence de données de suivi à moyen terme (1 mois et 3 mois de suivi). ▶ Aucune donnée disponible sur les lésions conjonctivales. ▶ Description insuffisante pour caractériser l'évaluation de la coloration à la fluorescéine (absence de méthode standardisée d'évaluation). ▶ Étude ne permettant pas d'évaluer VISUEVO à d'autres substituts lacrymaux utilisés en routine dans cette indication.																												