

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****EYESTIL PLUS**

Solution ophtalmique à base d'hyaluronate de sodium 0,4%

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 21 février 2023

Faisant suite à l'examen du 21 février 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 21 février 2023.

Demandeur : SIFI France SAS (France)

Fabricant : SIFI SPA (Italie)

Flacon multidose stérile de 10 mL **sans** conservateur, code ACL 8027864060041

L'essentiel

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). Dans cette indication, l'utilisation d'EYESTIL PLUS n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Données spécifiques : Étude 047/SI non publiée, prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de la solution EYESTIL PLUS par rapport à VISMED MULTI sur un critère objectif de quantification des lésions de kératite à 1 mois de suivi. Quatre-vingt-seize patients ont été randomisés et suivis jusqu'à 3 mois.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. 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. La durée de conservation d'EYESTIL PLUS est de 6 mois après ouverture.
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 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

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	4
3.1 Marquage CE	4
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Acte et prestation associés	5
4. Service attendu (SA)	5
4.1 Intérêt du produit	5
4.2 Intérêt de santé publique	8
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	9
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	9
5.1 Spécifications techniques minimales	9
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	10
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	10
6.1 Comparateurs retenus	10
6.2 Niveau d'ASA	10
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	11
8. Durée d'inscription proposée	11
9. Population cible	11
Annexes	12

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – février 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Flacon multidose de 10 mL **sans** conservateur, code ACL 8027864060041.

1.3 Conditionnement

Unitaire.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kérato-conjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels type carbo-mères. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Le comparateur revendiqué est VISMED MULTI.

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une absence d'amélioration du service attendu (ASA de niveau V) par rapport à VISMED MULTI.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR d'EYESTIL PLUS.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIA, notification par TUV SUD (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

EYESTIL PLUS est une solution stérile présentée dans un flacon multidose de 10 mL sans conservateur.

Sa composition qualitative et quantitative est reprise dans le tableau suivant :

Composant	Concentration
Hyaluronate de sodium	0,4000 g
Eau distillée de ginkgo biloba	10,0000 g
Eau distillée de myrtille noire	10,0000 g
Eau distillée de fenouil	10,0000 g
Eau distillée d'hydrocotyle asiatique	10,0000 g
Acide borique	0,6000 g
Borate de sodium	0,0495 g
Chlorure de sodium	0,5800 g
Eau pour préparation injectable	Jusqu'à 100 mL

La stérilité de la solution est assurée par un distributeur de pression ophtalmique (avec valve non-retour et filtre).

3.3 Fonctions assurées

Lubrification oculaire.

3.4 Acte et prestation associés

Sans objet.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

Aucune donnée non spécifique à EYESTIL PLUS n'a été fournie.

4.1.1.2 Données spécifiques

Protocole et rapport clinique de l'étude non publiée 047/SI

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique (12 centres français et 5 en Espagne), comparative, randomisée, en double aveugle, de non-infériorité.

L'étude avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'EYESTIL PLUS par rapport à VISMED MULTI sur la performance clinique après 1 mois de traitement chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire modéré à sévère avec kératoconjonctivite, objectivé par des tests colorimétriques (coloration à la fluorescéine de la surface oculaire, sur une échelle de 0 à 15 selon l'échelle d'Oxford). L'étude évaluait également la performance clinique, la qualité de vie du patient, la satisfaction des investigateurs et la sécurité du dispositif à 3 mois de traitement.

L'étude avait pour objectif d'inclure au moins 33 patients par groupe en prenant en compte une perte d'efficacité consentie de 2 points sur l'échelle d'Oxford.

Au total, 96 patients ont été randomisés avec 48 patients dans chaque groupe. A 1 mois de traitement, EYESTIL PLUS et VISMED MULTI diminuaient de façon similaire le score moyen d'Oxford, vérifiant l'hypothèse de non-infériorité de EYESTIL par rapport à VISMED MULTI (différence moyenne = -0,2, IC_{95%} [-0,89 ; 0,47]).

Au regard des indications revendiquées, le critère de jugement principal est cliniquement pertinent et la perte d'efficacité consentie est argumentée.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude non publiée 047/SI

		EYESTIL PLUS		VISMED MULTI		Total (n=96)
		Anticipé (n=2)	Non anticipé (n=8)	Anticipé (n=4)	Non anticipé (n=8)	
Troubles oculaires		2 (100,0%) [2]	4 (50,0%) [4]	4 (50,0%) [5]	5 (62,5%) [6]	11 (11,5%) [17]
	Irritation oculaire	2 (100,0%) [2]	-	3 (75,0%) [3]	-	5 (62,5%) [5]
	Douleur oculaire	-	2 (25,0%) [2]	-	-	2 (2,1%) [2]
	Sensation de corps étranger dans les yeux	-	1 (12,5%) [1]	1 (25,0%) [1]	-	2 (2,1%) [2]
	Inconfort oculaire	-	-	-	2 (25,0%) [2]	2 (2,1%) [2]
	Blépharite	-	-	-	1 (12,5,0%) [2]	1 (1,0%) [1]
	Écoulement oculaire	-	1 (12,5,0%) [2]	-	-	1 (1,0%) [1]
	Photophobie	-	-	1 (25,0%) [1]	-	1 (1,0%) [1]
	Trouble de la vision	-	-	1 (25,0%) [1]	-	1 (1,0%) [1]
Troubles du système nerveux (maux de tête, vertige)		NR	2 (25,0%) [2]	NR	1 (12,5,0%) [2]	3 (3,1%) [4]
Infections (gastro-entérite et nasopharyngite)		-	-	-	2 (25,0%) [2]	2 (2,1%) [2]
Troubles musculaires		--	2 (25,0%) [2]	-	-	2 (2,1%) [2]
Troubles généraux et conditions du site d'administration		-	-	-	1 (12,5,0%) [2]	1 (1,0%) [1]

Les résultats sont présentés en nombre et en % de patients avec au moins un EI.

[] : nombre d'EI.

Les événements anticipés du groupe EYESTIL PLUS étaient l'irritation oculaire et pour le groupe VISMED MULTI, l'irritation conjonctivale, sensation de corps étranger dans l'œil, l'hyperémie oculaire, l'irritation oculaire et le trouble de la vision.

Onze événements ont été reliés au dispositif dont 2 non anticipés (douleur oculaire et écoulement oculaire, tous deux non résolus à la fin de l'étude) dans le groupe EYESTIL PLUS et 4 dans le groupe VISMED MULTI.

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent depuis 2018 aucun événement indésirable ni en France ni dans le monde.

4.1.1.4 Bilan des données

L'étude 047/SI démontre la non-infériorité d'EYESTIL PLUS par rapport à VISMED MULTI sur la variation du score d'imprégnation oculaire entre l'état initial et 35 jours après l'initiation du traitement chez des patients adultes avec kératoconjonctivite sèche modérée à sévère, objectivée par des tests colorimétriques.

4.1.2 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).

EYESTIL PLUS 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.

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles montrent l'intérêt du dispositif EYESTIL PLUS 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).

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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.

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

4.2.2 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 :

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.

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.

- 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.

4.2.3 Impact

Le traitement de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence. EYESTIL PLUS 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 EYESTIL PLUS répond à un besoin déjà couvert par les autres substituts lacrymaux déjà inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Du fait de leur mode d'action, les substituts lacrymaux, dont EYESTIL PLUS fait partie, ont 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 kératoconjonctivite sèche.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription d'EYESTIL PLUS sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante :

Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères). Dans cette indication, l'utilisation d'EYESTIL PLUS n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

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 populationbased study (the Montrachet study: Maculopathy, Optic Nerve, nutrition, neurovascular and HEArT diseases): prevalence and associated factors. Ocul Surf;2018;16(1):112-119.

5.2 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.

Il est en effet noté que des médecins de spécialité autre que l'ophtalmologie sont prescripteurs (analyse des données du système national des données de santé (SNDS)) :

Année	Ophtalmologie	Médecine générale	Spécialité non codée	Autres spécialités
2017	63%	14%	19%	4%
2018	62%	15%	19%	4%
2019	61%	15%	21%	3%
2020	68%	26%	0,5%	5,5%
2021	69%	25%	1%	6%

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.

La durée de conservation d'EYESTIL PLUS est de 6 mois après ouverture.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

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

6.2 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) d'EYESTIL PLUS par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

7. 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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. 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 34,57 et 44,9%⁵ 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 SNDS concernant la prescription des codes⁷ 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 admises ou non remboursement s'élève à :

- 2 101 461 pour l'année 2017 ;
- 2 335 985 pour l'année 2018 ;
- 2 650 499 pour l'année 2019 ;
- 2 840 603 pour l'année 2020 ;
- 3 248 549 pour l'année 2021.

Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à 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.

⁷ 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.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude 047/SI non publiée
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique comparative (EYESTIL PLUS <i>versus</i> VISMED MULTII), randomisée, en double aveugle, de non-infériorité
Date et durée de l'étude	Début d'inclusion le 20/05/2019 – dernière visite le 03/05/2022
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité d'EYESTIL PLUS par rapport à VISMED MULTI sur la performance clinique après 1 mois de traitement chez des patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire modéré à sévère avec kératoconjonctivite,
Méthode	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : – Patients âgés d'au moins 18 ans – Patients ayant une sécheresse oculaire modérée à sévère avec kératoconjonctivite diagnostiquée au moins 4 semaines avant la visite de screening – Patients utilisant des larmes artificielles au moins une fois par jour pendant au moins 4 semaines avant la visite de screening (visite de rodage de 14 ± 4 jours prévue chez tous les patients avec 4 à 6 gouttes/jour/œil sec d'une solution stérile sans conservateur de povidone) – Lésions de la surface oculaire correspondant avec un diagnostic de kératoconjonctivite (score d'oxford ≥ 3 et ≤ 9) – Patients ayant au moins un des éléments suivants : • Diminution du volume des larmes : test de Schirmer ≥ 3mm et ≤ 9mm / 5 minutes • La somme des 3 mesures consécutives du temps de rupture du film lacrymal ≤ 30s – Patients avec score OSDI (Ocular Surface Disease Index) ≥ 18
Cadre et lieu de l'étude	12 centres en France et 5 en Espagne
Produits étudiés	EYESTIL PLUS VISMED MULTI
Critère de jugement principal	Performance clinique : variation moyenne du score global de coloration de la surface oculaire selon le score d'Oxford entre J0 et J35 ± 4 .
Critères de jugement secondaires	• Performance clinique : – Variation moyenne du TBUT (Tear Break Up Time) entre J0 et J35 ± 8, entre J35 ± 8 et J84 ± 14 ; – Variation moyenne du score global de coloration de la surface oculaire coté selon le score d'Oxford de 0 à 15 entre J0 et J84 ± 14, entre J35 et J84 ± 14 ; – Variation moyenne du test de Schirmer entre J0 et J84 ± 14. • Résultats rapportés par les patients : - Variation moyenne entre J0 et J35 ± 8, J0 et J84 ± 14 entre J35 ± 8 et J84 ± 14 du : – Score OSDI (Ocular Symptoms Disease Index) – Score général DEQS (Dry Eye-Related Quality of Life) • Satisfaction globale de l'investigateur : - Comparaison entre les groupes réalisée sur une échelle à 4 points évaluant la satisfaction globale de l'investigateur sur les performances cliniques du traitement à 1 et 3 mois • Sécurité : description de tous les événements indésirables
Taille de l'échantillon	– Puissance de 90% supposée – Risque alpha unilatéral de 2,5% – Marge de non-infériorité sur l'échelle d'Oxford de 2 points – Écart type de 2,5 ➔ inclusion de 33 patients par groupe ; ➔ en tenant compte 25% d'abandons et de taux d'échec au screening de 20%, inclusion de 100 patients

Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1 par site, numéros de traitement attribués à l'aide d'un système IWRS Investigateur, personnel de l'étude, sujets, moniteurs et personnel du sponsor en aveugle jusqu'à la fin de l'étude. Sur-étiquetage, conditionnements identiques, identifiés qu'avec le numéro de randomisation
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en per protocole (PP) et en intention de traiter (FAS) pour le critère de jugement principal.

Résultats

Nombre de sujets analysés	119 patients au screening, 96 randomisés : – 48 dans le groupe EYESTIL PLUS – 48 dans le groupe VISMED MULTI			
		EYESTIL PLUS	VISMED MULTI	Total
	Sélectionnés			119
	Randomisés	48	48	96
	ITT	48	48	96
	PP	35	37	72
	24 déviations au protocole			
Durée du suivi	3 ± 0.9 mois pour la population en intention de traiter et 3.3 ± 0.4 mois pour la population en per protocole.			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques de la population en intention de traiter			
		EYESTIL PLUS (n=48)	VISMED MULTI (n=48)	Total (n=96)
	Age (Moyenne ± écart-type)	66,00 ± 12,12	65,64 ± 13,63	65,82 ± 12,83
	Femme	38 (79,2%)	41 (85,4%)	79 (82,3%)
	Délai moyen entre l'apparition des signes d'une sécheresse oculaire et la pose du diagnostic (mois)			
	Moyenne ± écart-type	75,19 ± 59,67	84,28 ± 65,53	79,74 ± 62,51
	Scores de performance clinique à J0			
	Score d'Oxford	5,1 ± 1,5	5,3 ± 1,5	5,2 ± 1,5
	Temps de rupture du film lacrymal (TBUT), en secondes	13,7 ± 5,4	13,4 ± 5,7	13,5 ± 5,5
	Test de Schirmer, en mm/5 sec	7,2 ± 3,1	6,5 ± 2,9	6,9 ± 3,0
	Port de lentilles de contact			
	Non	45 (93,8%)	46 (95,8%)	91 (94,8%)
	Oui	3 (6,3%)	2 (4,2%)	5 (5,2%)
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Variation du score d'Oxford entre J0 et J35 ± 8 (Population PP, n=72)			
	Per Protocole	EYESTIL PLUS (n=35)	VISMED MULTI (n=37)	Différence EYESTIL – VISMED MULTI moyenne [IC _{95%}]
	Variation entre J0 et J35 ± 8	-1,8 ± 1,5	-1,6 ± 1,4	-0,2 [-0,89 ; 0,47]
	Non-infériorité si la limite supérieure de l'IC _{95%} < 2			

Variation du score d'Oxford entre J0 et J35 ± 8 (Population FAS, n=96)

Intention de traiter		EYESTIL PLUS (n=48)	VISMED MULTI (n=48)	Différence EYESTIL – VISMED MULTI moyenne [IC _{95%}]
Variation entre J0 et J35 ± 8	Imputation multiple	-0,2 ± 1,3	-0,0 ± 1,8	-0,27 [-1,06 ; 0,53]
	BOCF	-1,3 ± 1,5	-1,3 ± 1,4	-0,20 [-0,88 ; 0,47]

Non-infériorité si la limite supérieure de l'IC_{95%} < 2

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Performance clinique

– Score d'Oxford à 3 mois

Intention de traiter	EYESTIL PLUS (n=48)	VISMED MULTI (n=48)
Variation entre J0 et J84 ± 14	-2,7 ± 1,6	-2,6 ± 1,5

– Temps de rupture du film lacrymal (TBUT), en secondes

Intention de traiter	EYESTIL PLUS (n=48)	VISMED MULTI (n=48)
Variation entre J0 et J84 ± 14	4,5 ± 8,5	2,7 ± 6,4

– Test de Shirmer, en mm/5 sec

Intention de traiter	EYESTIL PLUS (n=48)	VISMED MULTI (n=48)
Variation entre J0 et J84 ± 14	1,7 ± 4,6	2,4 ± 4,8

Résultats rapportés par les patients

– Questionnaire OSDI

	EYESTIL PLUS (n=48)	VISMED MULTI (n=48)
J0	46,82 ± 17,24	48,94 ± 15,89
Variation entre J0 et J84 ± 14	-12,45 ± 13,65	-14,26 ± 14,44

– Questionnaire DEQS (Dry Eye-related Quality of life Score)

	EYESTIL PLUS (n=48)	VISMED MULTI (n=47)
J0	46,70 ± 20,76	50,59 ± 26,22
Variation entre J0 et J84 ± 14	-10,32 ± 16,01	-13,87 ± 17,79

Satisfaction globale de l'investigateur

	EYESTIL PLUS	VISMED MULTI	Total
Satisfaction de l'investigateur à 3 mois de traitement			
Très satisfait	7/37 (18,9%)	10/38 (26,3%)	17/75 (22,7%)
Satisfait	27/37 (73,0%)	23/38 (60,5%)	50/75 (66,7%)
Plutôt insatisfait	3/37 (8,1%)	5/38 (13,2%)	8/75 (10,7%)

Effets indésirables

		EYESTIL PLUS		VISMED MULTI		Total (n=96)
		Anticipé (n=2)	Non anticipé (n=8)	Anticipé (n=4)	Non anticipé (n=8)	
Troubles oculaires		2 (100,0%) [2]	4 (50,0%) [4]	4 (50,0%) [5]	5 (62,5%) [6]	11 (11,5%) [17]
	Irritation oculaire	2 (100,0%) [2]	-	3 (75,0%) [3]	-	5 (62,5%) [5]
	Douleur oculaire	-	2 (25,0%) [2]	-	-	2 (2,1%) [2]
	Sensation de corps étranger dans les yeux	-	1 (12,5%) [1]	1 (25,0%) [1]	-	2 (2,1%) [2]
	Inconfort oculaire	-	-	-	2 (25,0%) [2]	2 (2,1%) [2]
	Blépharite	-	-	-	1 (12,5,0%) [2]	1 (1,0%) [1]
	Écoulement oculaire	-	1 (12,5,0%) [2]	-	-	1 (1,0%) [1]
	Photophobie	-	-	1 (25,0%) [1]	-	1 (1,0%) [1]
	Trouble de la vision	-	-	1 (25,0%) [1]	-	1 (1,0%) [1]
Troubles du système nerveux (maux de tête, vertige)		NR	2 (25,0%) [2]	NR	1 (12,5,0%) [2]	3 (3,1%) [4]
Infections (gastro-entérite et nasopharyngite)		-	-	-	2 (25,0%) [2]	2 (2,1%) [2]
Troubles musculaires		--	2 (25,0%) [2]	-	-	2 (2,1%) [2]
Troubles généraux et conditions du site d'administration		-	-	-	1 (12,5,0%) [2]	1 (1,0%) [1]

Les résultats sont présentés en termes de nombre et de % de patients avec au moins un EI.

[] : nombre d'EI.

Les événements anticipés du groupe EYESTIL PLUS étaient l'irritation oculaire et pour le groupe VISMED MULTI, l'irritation conjonctivale, sensation de corps étranger dans l'œil, l'hyperémie oculaire, l'irritation oculaire et le trouble de la vision.

Onze événements ont été reliés au dispositif dont 2 non anticipés (douleur oculaire et écoulement oculaire, tous deux non résolus à la fin de l'étude) dans le groupe EYESTIL PLUS et 4 dans le groupe VISMED MULTI.

Commentaires

Étude sponsorisée par le fabricant

Il n'est pas précisé si la randomisation est centralisée

Évaluation de la satisfaction des investigateurs selon une échelle non validée

EYESTIL PLUS, 21 février 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr