

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****ELIXYA****Solution stérile pour usage ophtalmique**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 25 mai 2021**Faisant suite à l'examen du 25 mai 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 25 mai 2021****Demandeur** : Laboratoire CHAUVIN (France)**Fabricant** : Dr Gerhard Mann chem – pharm Fabrik GmbH (Allemagne)Flacon de 10 mL **avec** conservateur**L'essentiel**

| | |
|--|---|
| Indications retenues : | Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères). L'utilisation d'ELIXYA 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. |
| Amélioration du Service attendu (ASA) | ASA de niveau V |
| Type d'inscription | Nom de marque |
| Durée d'inscription | 5 ans |

Données analysées**Données spécifiques :**

Une étude spécifique a été retenue. L'étude **CBL-2016-01** (protocole et rapport d'étude clinique détaillés fournis) est une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (évaluateur indépendant) visant à démontrer la non-infériorité de la solution ELIXYA par rapport à la solution VISMED MULTI sur un critère objectif de quantification des lésions de kératite à 1 mois de suivi. Quarante-trois patients ont été randomisés et la durée totale de suivi était de 3 mois.

| | |
|--|---|
| <p>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation | <p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. A l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. <p>Par ailleurs, après ouverture du flacon multidose, ELIXYA peut être utilisé pendant 2 mois.</p> |
| <p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p> | <p>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.</p> |
| <p>Population cible</p> | <p>Au moins entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France.</p> <p>Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à une fourchette comprise entre 2,1 et 2,7 millions de patients par an en France. En effet, cette estimation ne concerne que les patients de plus de 75 ans alors que l'indication retenue s'adresse également à des patients plus jeunes.</p> |

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) | 10 |
| 5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA) | 10 |
| 5.1 Spécifications techniques minimales | 10 |
| 5.2 Modalités d'utilisation et de prescription | 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 – mai 2021

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 **avec** conservateur.

1.3 Conditionnement

Boîte de 1 flacon en polyéthylène de basse densité de 10 mL.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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

1.4.2 Comparateur revendiqué

Les comparateurs revendiqués sont : *« les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications. »*

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué une *« absence d'amélioration du service attendu (ASA V) »*.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du DM.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par MDC Medical Device Certification GmbH (n°0483), Allemagne.

3.2 Description

ELIXYA est une solution stérile, hypotonique, de couleur rose. Sa composition qualitative et quantitative est reprise dans le tableau suivant :

| Composant | Concentration (mg/mL) |
|---|-----------------------|
| Hyaluronate de sodium | 1,5000 |
| Vitamine B12 | 0,0400 |
| Polyéthylène glycol 8000 | 5,0000 |
| Chlorure de magnésium, 6 H ₂ O | 0,1100 |
| Chlorure de calcium, 2 H ₂ O | 0,2000 |
| Chlorure de sodium | 5,8000 |
| Chlorure de potassium | 1,4000 |
| Acide borique | 2,0000 |
| Chlorite de sodium (80%)* | 0,5000 |
| Peroxyde d'hydrogène (30%)* | 0,3330 |
| Hydroxide de sodium (1 N) | 0,3000 – 0,7000 |
| Eau pour injection | 988,4170 – 988,8170 |

* conservateur

3.3 Fonctions assurées

Hydratation et lubrification de la surface 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

Sans objet.

4.1.1.2 Données spécifiques

Trois études sont fournies. Parmi elles, deux n'ont pas été retenues car ne correspondant pas au référentiel de la CNEDiMTS pour cette catégorie de produits :

- l'étude de Versura *et al.*¹ monocentrique, non comparative *versus* comparateur actif avec une durée de suivi inférieure à 3 mois et portant sur un effectif restreint (15 patients) et sans calcul du nombre de sujets nécessaire.
- une étude non publiée (protocole et rapport d'étude fournis) non comparative *versus* comparateur actif, non réalisée dans les indications revendiquées, portant sur un effectif restreint (30 patients) avec une durée de suivi inférieure à 3 mois.

L'étude retenue est l'étude **CBL-2016-01** non publiée dont le protocole et le rapport d'étude ont été fournis (cf Annexe 1). Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée (1:1), en simple insu (évaluateur indépendant), en groupes parallèles. Son objectif était de démontrer la non-infériorité d'ELIXYA par rapport à VISMED MULTI² sur la base du changement du score de coloration cornéenne et conjonctivale entre l'état basal et 1 mois de suivi, chez des patients adultes avec kérato-conjonctivite sèche modérée à sévère, objectivée notamment par des tests colorimétriques. L'étude a également évalué la tolérance d'ELIXYA après 3 mois de traitement. L'étude avait pour objectif d'inclure au moins 84 patients en prenant en compte une perte d'efficacité consentie de 2 points sur l'échelle d'Oxford. Après 1 mois de suivi, les deux traitements ont réduit le score moyen de coloration de la surface cornéenne de façon similaire, vérifiant l'hypothèse de non-infériorité d'ELIXYA par rapport à VISMED MULTI. Les résultats liés aux critères de jugement secondaires mettent en évidence dans les deux groupes de traitement à 3 mois de suivi une amélioration de la symptomatologie, du TBUT et du score d'Oxford. Les comparaisons intergroupes sur les critères de jugement secondaires sont intéressantes à titre exploratoire mais ne permettent pas de conclure. Au regard des indications revendiquées, le critère de jugement principal est cliniquement pertinent et la perte d'efficacité consentie argumentée.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude CBL-2016-01

Aucun événement indésirable grave.

Les événements oculaires recensés au cours de l'étude sont repris en suivant :

¹ Versura P, Profazio V, Giannaccare G, Fresina M, Campos E. Discomfort symptoms reduction and ocular surface parameters recovery with Artelac Rebalance treatment in mild-moderate dry eye. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(4):488-495.

² Solution sans conservateur à base d'acide hyaluronique à 0,18% indiquée 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.

| | ELIXYA (n=45) | | VISMED MULTI (n=38) | |
|-----------------------|------------------|--------------|------------------------|-------------|
| | n (événement) | % | n (événement) | % |
| Irritation | 2 | 4,4 | 1 | 2,6 |
| Sécheresse oculaire | 1 | 2,2 | 1 | 2,6 |
| Érosion cornéenne | 1 | 2,2 | | |
| Sécrétion | 1 | 2,2 | | |
| Douleur | 1 | 2,2 | | |
| Œdème palpébral | 1 | 2,2 | | |
| Larmolement | 1 | 2,2 | | |
| Hyperhémie | 1 | 2,2 | | |
| Photophobie | 1 | 2,2 | | |
| Kératite ponctuelle | 1 | 2,2 | | |
| Dépôt conjonctival | | | 1 | 2,6 |
| Érosion conjonctivale | | | 1 | 2,6 |
| Dépôt cornéen | | | 1 | 2,6 |
| TOTAL patients | 7 | 15,6% | 3 | 7,9% |

Matériorigilance

Les données de matériorigilance rapportées pour ELIXYA concernent la période 2015 – juillet 2020 :

- France : aucun événement de matériorigilance n'a été recensé.
- International (dont la France) : incidence : de l'ordre de 0,006%. La nature des principaux événements recensés est reprise en suivant : irritation oculaire (n=104), hyperémie oculaire (n=65), sécrétions oculaires anormales (n=23), prurit de l'œil (n=23), gonflement oculaire (n=21).

4.1.1.4 Bilan des données

L'étude CBL-2016-01 démontre la non-infériorité d'ELIXYA par rapport à VISMED MULTI sur la base du changement du score d'imprégnation cornéenne et conjonctivale entre l'état basal et 1 mois chez des patients adultes avec kératoconjonctivite sèche modérée à sévère, objectivée notamment 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 favorisants 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, ELIXYA 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.

ELIXYA 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

Au total, les données disponibles ne remettent pas en cause l'intérêt du dispositif ELIXYA 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 oculaire³.

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. »⁴

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 :

³ Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

⁴ 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.

- entre 3,9 et 93% selon les études retenues dans le rapport de la société française d'ophtalmologie de 2015⁵ ;
- entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017⁶.

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%⁷ ;
- 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 sévère⁸.

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. ELIXYA 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 ELIXYA 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 ELIXYA 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.

⁵ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

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'ELYXIA 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 les indications suivantes : traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères). L'utilisation d'ELIXYA 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.

5.2 Modalités d'utilisation et de prescription

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. A l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription.

Par ailleurs, après ouverture du flacon multidose, ELIXYA peut être utilisé pendant 2 mois.

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 (SA) (ASA V) d'ELIXYA 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 34,58 et 44,9%⁷ 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 système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) concernant la prescription des codes⁹ 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 :

- 1 657 891 pour l'année 2016 ;
- 2 101 461 pour l'année 2017 ;
- 2 335 985 pour l'année 2018 ;
- 2 650 499 pour l'année 2019.

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

⁹ 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 CBL-101 Protocole et rapport d'étude (version 1.0 du 24 mars 2021) fournis |
| Type de l'étude | Prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (investigateur en insu), de non-infériorité. |
| Date et durée de l'étude | Premier patient inclus le 1 mars 2017, dernière visite du dernier patient inclus le 10 octobre 2019. |
| Objectif de l'étude | Montrer que les performances d'ELIXYA sont non-inférieures à celles de VISMED MULTI chez des patients avec une kératoconjonctivite sèche modérée à sévère après 28 jours de suivi et évaluer la tolérance d'ELIXYA après 90 jours de traitement. |

Méthode

| | |
|---|--|
| Critères de sélection | <p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">– patient âgé d'au moins 18 ans ;– utilisation de substituts lacrymaux pendant une durée d'au moins 3 mois avant l'inclusion et acceptation d'utiliser de l'AQUALARM (sans conservateur) pendant au moins 2 semaines avant la randomisation et ce jusqu'à 6 fois par jour ;– Score ≥ 1 pour au moins 2 des 7 symptômes suivants : sensation de sécheresse, corps étranger, brûlure, vision floue, sensibilité à la lumière, démangeaison, picotement (chaque symptôme gradé de 0 à 4) ;– au moins 1 œil ayant une kératoconjonctivite sèche objectivée par :<ul style="list-style-type: none">• temps de rupture du film lacrymal (TBUT) ≤ 10 s (moyenne de 3 mesures) à la visite de screening et à la visite d'inclusion ;• score d'Oxford ≥ 4 et ≤ 9 à la visite de screening et à la visite d'inclusion– Acuité visuelle corrigée (décimale) $\geq 0,1$ pour les 2 yeux (échelle de Monoyer). <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">– blépharite modérée à sévère ;– sécheresse oculaire sévère accompagnée d'un des troubles suivants : anomalie des paupières, maladie de la cornée, métaplasie de la surface oculaire, kératite filamenteuse, néovascularisation cornéenne ;– port de lentilles de contact ;– intervention chirurgicale oculaire, traumatisme oculaire, inflammation oculaire, infection oculaire, maladie allergique oculaire, herpès oculaire récents ;– antécédent de kératite ulcéraire inflammatoire, d'érosion cornéenne, récidivante ou d'uvéite. |
| Cadre et lieu de l'étude | 18 centres actifs : 15 centres en France et 3 centres en Belgique. Cabinets de ville et un centre hospitalier. |
| Produits étudiés | ELIXYA (0,15% d'acide hyaluronique avec conservateur) <i>versus</i> VISMED MULTI (0,18% d'acide hyaluronique, sans conservateur). Posologie une goutte dans chaque œil, 3 à 6 fois par jour. Wash-out : 14 jours avant J0 avec de l'AQUALARM (povidone 2%) jusqu'à 6 fois par jour. |
| Critère de jugement principal | Évolution du score d'Oxford (gradée de 0 à 15 ; coloration cornéenne, conjonctivale nasale et temporale à la fluorescéine) entre J28 et J0. Évaluation de l'œil le plus sévère à J0. |
| Critères de jugement secondaires | A toutes les durées de suivi (J7, J28 et J90) : <ul style="list-style-type: none">– score d'Oxford ;– score de coloration de la cornée, de la conjonctive nasale et de la conjonctive temporale ;– évolution des symptômes (sensation de sécheresse, de corps étranger, de brûlure, de picotement, de démangeaison, de vision floue et de sensibilité à la lumière) ;– TBUT– test de Schirmer ;– qualité de vie (OSD-QoL, questionnaire de qualité de vie liée à la pathologie de la surface oculaire) pour les 7 dimensions (un score élevé correspondant à une meilleure qualité de vie) ;– fréquence des instillations. |

| | |
|--|--|
| Taille de l'échantillon | <p>Calcul du nombre de sujets nécessaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - risque unilatéral $\alpha = 2,5\%$; - puissance $(1 - \beta) = 10\%$; - perte d'efficacité consentie sur le score d'Oxford = 2 ; - écart type = 2,5 <p>→ inclusion de 33 patients par groupe ;</p> <p>→ en tenant compte 10% de violations de protocole et de 10% d'abandons, inclusion de 84 patients.</p> |
| Méthode de randomisation | <p>Randomisation 1:1 par bloc de 4.</p> <p>Méthode pour garantir l'insu (les solutions étant de couleur distincte) : flacons étiquetés de la même façon sans le nom du dispositif, flacons disposés dans des cartons scellés pour garantir l'insu, pour les flacons non utilisés les patients devaient les entreposer dans un container qu'ils devaient sceller. Possibilité de lever l'insu à l'aide d'enveloppes.</p> |
| Méthode d'analyse des résultats | <p>Analyse en per protocole et en intention de traiter (en confirmation) pour le critère de jugement principal.</p> <p>Analyse de la covariance (ANCOVA avec ajustement Calcul de l'intervalle de confiance à 95%.</p> |

Résultats

| Nombre de sujets analysés | <p>La levée de l'insu n'a été réalisée pour aucun des patients.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ELIXYA</th> <th>VISMED MULTI</th> <th>TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sélectionnés</td> <td></td> <td></td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>Randomisés</td> <td>45</td> <td>38</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>Tolérance</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Intention de traiter</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Per protocole</td> <td>43</td> <td>35</td> <td>78</td> </tr> </tbody> </table> <p>5 déviations majeures : 2 dans le groupe ELIXYA (visite à J28 manquante, traitement concomitant exclu) et 3 dans le groupe VISMED MULTI (erreur de sélection, 2 critères d'exclusion).</p> | | ELIXYA | VISMED MULTI | TOTAL | Sélectionnés | | | 84 | Randomisés | 45 | 38 | 83 | Tolérance | | | | Intention de traiter | | | | Per protocole | 43 | 35 | 78 | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|---------------|---------------------|--------------|--------------|-----------|-------------|-----------|---------------|------------|-----------|------------|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|-----------|----------|----------|----------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|-------------|-------------|----|---------|-----------|-----------|-----------|------------------|-----------|-----------|--|
| | ELIXYA | VISMED MULTI | TOTAL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sélectionnés | | | 84 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Randomisés | 45 | 38 | 83 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tolérance | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Intention de traiter | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Per protocole | 43 | 35 | 78 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Durée du suivi | <p>J0, J7, J28 et J90.</p> <p>3 sorties prématurées pour événement indésirable.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques des patients, moyennes</th> <th>ELIXYA (n=45)</th> <th>VISMED MULTI (n=38)</th> <th>TOTAL (n=83)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, ans</td> <td>63,8 ± 14</td> <td>60,6 ± 14,4</td> <td>62,3 ± 14</td> </tr> <tr> <td>Sexe masculin</td> <td>11 (24,4%)</td> <td>9 (23,7%)</td> <td>20 (24,1%)</td> </tr> <tr> <td>Antériorité de la sécheresse, ans</td> <td>6,5 ± 5,6</td> <td>6,3 ± 5,2</td> <td>6,4 ± 5,4</td> </tr> <tr> <td>Sjögren</td> <td>7 (15,6%)</td> <td>3 (7,9%)</td> <td>10 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Score d'Oxford</td> <td>5,4 ± 1,3</td> <td>5,3 ± 1,5</td> <td>5,3 ± 1,4</td> </tr> <tr> <td>Score des symptômes</td> <td>8,78 ± 2,72</td> <td>8,16 ± 3,33</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>TBUT, s</td> <td>5,5 ± 1,6</td> <td>60, ± 1,5</td> <td>5,7 ± 1,6</td> </tr> <tr> <td>Test de Schirmer</td> <td>7,4 ± 2,9</td> <td>6,8 ± 3,7</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Caractéristiques des patients, moyennes | ELIXYA (n=45) | VISMED MULTI (n=38) | TOTAL (n=83) | Age, ans | 63,8 ± 14 | 60,6 ± 14,4 | 62,3 ± 14 | Sexe masculin | 11 (24,4%) | 9 (23,7%) | 20 (24,1%) | Antériorité de la sécheresse, ans | 6,5 ± 5,6 | 6,3 ± 5,2 | 6,4 ± 5,4 | Sjögren | 7 (15,6%) | 3 (7,9%) | 10 (12%) | Score d'Oxford | 5,4 ± 1,3 | 5,3 ± 1,5 | 5,3 ± 1,4 | Score des symptômes | 8,78 ± 2,72 | 8,16 ± 3,33 | NR | TBUT, s | 5,5 ± 1,6 | 60, ± 1,5 | 5,7 ± 1,6 | Test de Schirmer | 7,4 ± 2,9 | 6,8 ± 3,7 | |
| Caractéristiques des patients, moyennes | ELIXYA (n=45) | VISMED MULTI (n=38) | TOTAL (n=83) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Age, ans | 63,8 ± 14 | 60,6 ± 14,4 | 62,3 ± 14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sexe masculin | 11 (24,4%) | 9 (23,7%) | 20 (24,1%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antériorité de la sécheresse, ans | 6,5 ± 5,6 | 6,3 ± 5,2 | 6,4 ± 5,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sjögren | 7 (15,6%) | 3 (7,9%) | 10 (12%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Score d'Oxford | 5,4 ± 1,3 | 5,3 ± 1,5 | 5,3 ± 1,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Score des symptômes | 8,78 ± 2,72 | 8,16 ± 3,33 | NR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TBUT, s | 5,5 ± 1,6 | 60, ± 1,5 | 5,7 ± 1,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Test de Schirmer | 7,4 ± 2,9 | 6,8 ± 3,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Résultats inhérents au critère de jugement principal | <p>Variations moyennes du score global de coloration de la surface oculaire coté selon le score d'Oxford de 0 à 15 (résultats pour l'œil le plus atteint à J0) à J28 :</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Per protocole | ELIXYA (n=43) | VISMED MULTI (n=35) | Différence ELIXYA – VISMED MULTI |
|------------------------------|------------------|------------------------|--|
| J0 | 5,37 ± 1,31 | 5,23 ± 1,40 | |
| J28 | 2,47 ± 1,62 | 2,89 ± 1,79 | |
| Différence J28-J0 | -2,91 ± 2,00 | -2,34 ± 2,17 | |
| Différence ajustée J28-J0 | -2,85 ± 0,26 | -2,41 ± 0,29 | -0,44 ± 0,39 IC _{95%} [-1,21 ; 0,34] |

| Intention de traiter | ELIXYA (n=45) | VISMED MULTI (n=38) | Différence ELIXYA – VISMED MULTI |
|------------------------------|------------------|------------------------|---|
| J0 | 5,38 ± 1,28 | 5,32 ± 1,49 | |
| J28 | 2,49 ± 1,65 | 3,00 ± 1,92 | |
| Différence J28-J0 | -2,89 ± 2,03 | -2,32 ± 2,28 | |
| Différence ajustée J28-J0 | -2,86 ± 0,27 | -0,52 ± 0,39 | -0,52 ± 0,39* IC _{95%} [-1,30 ; 0,26] |

Résultats également confirmées sur les populations en intention de traiter et en per protocole en ayant exclu le centre ayant des résultats non homogènes avec les autres centres.

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Seuls les résultats à J90 sont rapportés.

| per protocole | ELIXYA (n=42) | VISMED MULTI (n=34) |
|---|------------------|------------------------|
| Score d'Oxford | 1,38 ± 1,23 | 2,76 ± 1,91 |
| Score des symptômes | 3,38 ± 2,93 | 5,00 ± 2,79 |
| TBUT (J90-J0) | 1,67 ± 1,72 | 0,71 ± 1,30 |
| Qualité de vie (J90-J0) | 19,59 ± 21,36 | 6,25 ± 22,18 |
| Fréquence quotidienne des instillations | | |
| < 3 | 10 (25,6%) | 2 (6,9%) |
| entre 3 et 6 | 29 (74,4) | 27 (93,1%) |
| nombre moyen | 3,6 ± 0,9 | 3,9 ± 1,0 |

Effets indésirables

Événements indésirables oculaires :

| | ELIXYA (n=45) | | VISMED MULTI (n=38) | |
|-----------------------|------------------|--------------|------------------------|-------------|
| | n (événement) | % | n (événement) | % |
| Irritation | 2 | 4,4 | 1 | 2,6 |
| Sécheresse oculaire | 1 | 2,2 | 1 | 2,6 |
| Érosion cornéenne | 1 | 2,2 | | |
| Sécrétion | 1 | 2,2 | | |
| Douleur | 1 | 2,2 | | |
| Œdème palpébral | 1 | 2,2 | | |
| Larmoiement | 1 | 2,2 | | |
| Hyperhémie | 1 | 2,2 | | |
| Photophobie | 1 | 2,2 | | |
| Kératite ponctuée | 1 | 2,2 | | |
| Dépôt conjonctival | | | 1 | 2,6 |
| Érosion conjonctivale | | | 1 | 2,6 |
| Dépôt cornéen | | | 1 | 2,6 |
| TOTAL patients | 7 | 15,6% | 3 | 7,9% |

Commentaires

- Étude financée par le demandeur.
- Il n'est pas précisé si la randomisation est centralisée. Par ailleurs, le nombre de patients par groupe est déséquilibré car beaucoup de centre n'ont pu compléter leurs blocs de randomisation de 4 durant la durée de l'étude.
- Syndrome de Sjögren déséquilibré à l'inclusion entre les deux traitements.
- Aucune méthode d'imputation pour les données manquantes.
- Critères de jugement multiples.