

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA CNEDiMTS

20 novembre 2012

CONCLUSIONS

ARGUS II, Système de prothèse rétinienne

Demandeur : SECOND SIGHT MEDICAL PRODUCTS SARL (Suisse)

Fabricant : SECOND SIGHT MEDICAL PRODUCTS INC (Etats-Unis)

Modèles et références revendiquées : ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications
revendiquées :

Patients :

- ayant un âge supérieur ou égal à 25 ans ;
- souffrant de dégénérescence rétinienne externe sévère à profonde ;
- bénéficiant d'une perception résiduelle de la lumière. S'il n'existe aucune perception résiduelle de la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique ;
- ayant une acuité visuelle limitée au « décompte des doigts » ou inférieure au niveau des deux yeux (2,0 LogMAR ou pire) ;
- ayant eu une vision utile des formes dans le passé.

Service Attendu
(SA) :**Insuffisant**

L'intérêt du produit ne pouvant être établi au vu des données fournies dans le dossier médico-technique.

Cependant, la CNEDiMTS souligne qu'il est indispensable d'encourager et de soutenir le recueil de données cliniques complémentaires en vie réelle par le biais d'études bien conduites compte tenu du fort potentiel de cette technologie innovante qui permettrait de compenser le handicap de patients ayant une cécité induite par une pathologie rare et pour laquelle il n'existe aucun traitement à ce jour.

Données analysées :

Une étude de faisabilité, prospective, multicentrique, non comparative portant sur 30 patients avec un suivi minimum de 1 an a été retenue. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la prothèse épirétinienne ARGUS. Les critères de jugement principaux de sécurité et d'efficacité étaient respectivement le recensement des événements indésirables (graves et non graves) et l'évaluation de l'acuité visuelle.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

01.1 MODELES ET REFERENCES

La demande concerne les références suivantes :

	Qté	Nom du composant	Références
Dispositifs implantables et outils chirurgicaux	1	Kit d'implant rétinien Argus II (œil droit)	011013-K
	1	Implant rétinien Argus II œil droit	011013-001
	2	Clou rétinien	011007-000
	2	CD de configuration de l'unité de traitement vidéo et de l'implant	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
	5	Etiquette avec numéro de série de l'implant	
	1	Carte d'identification du patient	
	1	Manuel du chirurgien	
	1	Formulaire de rapport opératoire	
	1	Kit d'implant rétinien Argus II (œil gauche)	011014-K
	1	Implant rétinien Argus II œil gauche	011014-001
	2	Clou rétinien	011007-000
	2	CD de configuration de l'unité de traitement vidéo et de l'implant	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
Composants externes et accessoires	5	Etiquette avec numéro de série de l'implant	
	1	Carte d'identification du patient	
	1	Manuel du chirurgien	
	1	Formulaire de rapport opératoire	
	2	Clou rétinien	011006
	1	Kit d'explantation	011099
	1	Lunettes œil droit, verres couleur noire	012011
	1	Lunettes œil droit, verres couleur noire	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
	1	Lunettes œil droit, verres couleur transparente	012012
	1	Lunettes œil droit, verres couleur transparente	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
	1	Lunettes œil gauche, verres couleur noire	012013
	1	Lunettes œil gauche, verres couleur noire	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
	1	Lunettes œil gauche, verres couleur transparente	012014
	1	Lunettes œil gauche, verres couleur transparente	
	1	Formulaire d'enregistrement de garantie et enveloppe	
	1	Antenne de communication pour salle d'opération	012103
	1	Malette de transport	012930
	1	Unité de traitement vidéo	013003
	1	Unité de traitement vidéo	
	1	Formulaire d'enregistrement et enveloppe	
	1	Manuel du patient (version audio)	
	1	Etui pour l'unité de traitement vidéo	013931
	1	Ordinateur portable muni d'un logiciel spécifique pour configuration du système	014003-R
	1	Adaptateur de communication	014103
	1	Système de test psychophysique	014202-R
	1	Ecran tactile	014932
Modes d'emploi	1	Chargeur de batteries	100200-006
	1	Câbles d'alimentation secteur	-
	3	Clé USB (VCF, Sécurité, transfert)	-
	1	Batterie rechargeable pour unité de traitement vidéo (médium)	100200-009
	1	Batterie rechargeable pour unité de traitement vidéo (petite)	100200-010
	1	CD de configuration de l'unité de traitement vidéo et de l'implant	011007
	1	Manuel du patient (papier et audio)	090004-002
	1	Manuel du chirurgien (papier et CD)	090001-(005/006)
	1	Manuel du technicien (papier et CD)	090002-(006/003)
	1	Mode d'emploi du patient et mode d'implantation du système (Audio)	090004

01.2 CONDITIONNEMENT

Pour les dispositifs implantables, conditionnement unitaire et stérile.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le fabricant concernent les patients répondant aux critères suivants :

- âge supérieur ou égal à 25 ans ;
- souffrant de dégénérescence rétinienne externe sévère à profonde ;
- bénéficiant d'une perception résiduelle de la lumière. S'il n'existe aucune perception résiduelle de la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique ;
- ayant une acuité visuelle limitée au « décompte des doigts » ou inférieure au niveau des deux yeux (2,0 LogMAR ou pire) ;
- ayant eu une vision utile des formes dans le passé.

01.4 COMPAREUR REVENDIQUE

L'absence d'alternative.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La CNEDiMTS n'a encore jamais évalué cette catégorie de produits.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification DEKRA Certification B.V. (n°0344), Pays-Bas.

03.2 DESCRIPTION

Le système de prothèse rétinienne ARGUS II est composé d'éléments implantables et non implantables. Les principaux composants sont l'implant rétinien ARGUS II, les lunettes et l'unité de traitement vidéo.

L'implant ARGUS II se compose de 5 éléments :

- 1- le boîtier électronique
- 2- l'antenne de l'implant
- 3- le faisceau d'électrodes (60 électrodes disposées en un cadran de 10 x 6)
- 4- la bande sclérale
- 5- le clou rétinien

L'implant ARGUS II est un dispositif de stimulation neurale implanté dans et autour de l'œil (implant non visible). L'antenne et le boîtier électronique sont placés autour du globe oculaire à l'aide d'une bande sclérale et le faisceau d'électrodes en couches minces est fixé

intraoculairement à l'aide d'un clou rétinien à la surface de la rétine (implant épirétinien). Le faisceau d'électrodes se compose d'un câble en polymère contenant les conducteurs métalliques raccordés à un faisceau d'au moins 55 électrodes fonctionnelles en platine (sur les 60 disponibles).

Les lunettes ARGUS II sont équipées d' :

- une caméra miniature ;
- une antenne externe ;
- un circuit électronique ;
- un câble.

La caméra fixée aux lunettes capte les images vidéo puis transmet les données de stimulation électrique à l'implant *via* une liaison téléométrique depuis l'antenne. Le câble permet de relier les lunettes à l'unité de traitement vidéo.

L'unité de traitement vidéo ARGUS II est alimentée par une batterie et est reliée aux lunettes *via* un câble. Cette unité traite le signal vidéo de la caméra des lunettes et le transforme en données de stimulation électrique. Ces données de stimulation sont ensuite transmises à l'antenne des lunettes.

03.4 FONCTIONS ASSUREES

Le système ARGUS II est destiné à compenser le handicap lié à la perte de vision induite par la dégénérescence des cellules photoréceptrices de la rétine (bâtonnets et cônes) en restituant une fonction visuelle au patient. L'implant ARGUS II permet de se substituer aux cellules photoréceptrices dégénérées en stimulant par un faisceau d'électrodes les cellules ganglionnaires et bipolaires. Le signal généré est transmis au cortex visuel *via* le nerf optique avec comme résultante des perceptions lumineuses.

03.5 ACTE(S)

Il n'existe pas d'acte sur la CCAM pour la prise en charge des implants épirétiniens. Une évaluation conjointe des actes et du dispositif a été effectuée.

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET DE COMPENSATION DU HANDICAP / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

L'analyse des données de la littérature s'appuie sur le rapport d'évaluation technologique de la HAS sur l' « évaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation »¹.

¹ Haute Autorité de Santé. Evaluation d'une prothèse épirétinienne et de son acte d'implantation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.

Les données spécifiques reposent sur une étude de faisabilité, prospective, multicentrique, non comparative portant sur 30 patients. Cette étude, portant sur deux générations successives du dispositif ARGUS II, avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du système ARGUS II sur une durée de 3 ans chez des patients ayant une dégénérescence rétinienne périphérique avec une acuité visuelle maximale de 2,3 LogMAR (*ie* mouvement de la main) dans les deux yeux et ayant eu une vision utile par le passé.

Le critère de jugement principal d'efficacité était l'évaluation de l'acuité visuelle entre la visite d'inclusion et la dernière visite de suivi. Il était également évalué la fonction visuelle avec le système allumé ou éteint (test de localisation du carré, test de discrimination du mouvement, détermination de l'acuité visuelle par mires de Foucault, test de reconnaissance de caractères). Le critère principal de sécurité était la détermination et le recensement des effets indésirables. Les critères de jugement secondaires d'efficacité visaient à renseigner la qualité de vie du patient (questionnaires VisQOL et Massof), la capacité du patient à réaliser des tâches liées à l'orientation (test de la porte et test de la ligne) et à la vie quotidienne (questionnaire FLORA). Le critère de jugement secondaire de sécurité avait pour objectif de déterminer la stabilité du dispositif au cours du temps.

Parmi les 30 patients, 29 avaient pour diagnostic principal une rétinopathie pigmentaire. A l'inclusion, tous les patients avaient une acuité visuelle > 2,9 LogMAR (*ie* perception résiduelle de la lumière). Les 15 premiers patients ont bénéficié de l'implantation d'une première génération du dispositif ARGUS II et les 15 suivants, de la seconde génération (faisant l'objet de la demande). Aucun des patients recrutés n'a été perdu de vue.

En termes de données procédurales, le système était implanté dans l'œil ayant l'acuité visuelle la plus basse et la durée moyenne de l'intervention était de 4h04 ([1h53 – 8h32]). La procédure a été considérée comme étant un succès pour l'intégralité des patients.

Jusqu'à 3 ans de suivi, les résultats montraient que la stimulation électrique chronique n'aggravait pas l'acuité visuelle de l'œil implanté par rapport à l'œil non implanté. Pour les patients ayant réalisé les tests en laboratoire, il a été mis en évidence une amélioration de la fonction visuelle, de l'orientation et de la mobilité lorsque le système ARGUS II était allumé et sans influence de la vision résiduelle du patient. L'accomplissement de ces tâches était réalisé en une durée plus longue que lorsque le système était éteint, dénotant le fait que le patient devait scanner son environnement à l'aide de la caméra pour réussir convenablement le test. Pour les 4 patients ayant tiré le meilleur bénéfice de l'utilisation de la prothèse ARGUS II, une reconnaissance de mots de 4 lettres a été possible. Cependant, pour tous les tests réalisés en laboratoire, il existe un nombre important de données manquantes (jusqu'à n=16/30 en fonction des tests) et des modalités de réalisation des tests différentes au cours du temps.

Concernant la capacité à réaliser des tâches de la vie quotidienne (questionnaire FLORA combinant une auto-évaluation et une évaluation par un spécialiste de la basse vision), 9 patients ont noté un impact positif de l'utilisation de la prothèse ARGUS II, 7 un impact positif modéré, 4 un impact positif antérieur et 6 aucun impact (4 données manquantes). La qualité de vie a été évaluée selon deux questionnaires. A 12 mois, ni le questionnaire VisQOL ni le questionnaire de Massof ne mettaient en évidence d'impact cliniquement pertinent de l'utilisation du système ARGUS II sur la qualité de vie des patients. Au-delà de 12 mois, les résultats n'étaient pas interprétables compte tenu du nombre important de données manquantes (au-delà de 10%).

En termes de tolérance, 20/30 patients n'ont eu aucun événement indésirable grave lié à la procédure ou au dispositif. Les 21 complications graves ont été recensées chez 10 patients dont 10 complications chez 2 patients : 3 déhiscences conjonctivales, 3 érosions conjonctivales, 3 endophtalmies (dont 2 le même jour sur le même site opératoire), 3 hypotonies, 2 ré-attachements du clou rétinien, 1 ulcère cornéen infectieux, 1 opacité

cornéenne, 1 kératite infectieuse, 1 décollement de rétine rhéomatogène, 1 décollement de rétine tractionnel, 1 déchirement de rétine et 1 uvéite. Les complications de type endophtalmie, ulcère cornéen, kératite et uvéite ont nécessité l'administration de spécialités pharmaceutiques, les autres complications ayant nécessité des procédures complémentaires. Un total de 106 événements indésirables non graves liés au dispositif ou à la procédure a été recensé chez 25 patients (principalement des congestions conjonctivales, des hypotonies, des décollements choroïdiens, des irritations au niveau de la suture et des douleurs oculaires). En termes de stabilité, une rotation du dispositif par rapport à sa position initiale a été constatée pour 11 patients, dont 2 ayant nécessité un acte de repositionnement du faisceau d'électrodes. Il a également été noté des réinterventions avec 4 implantations d'un second clou rétinien et 1 remplacement de clou rétinien.

Il s'agit d'une étude de faisabilité de faible niveau de preuve dont le protocole a fait l'objet de plusieurs amendements pendant l'étude (modification des critères d'inclusion, ajout de critères de jugement). Seuls les tests décrits dans le protocole ont été restitués. Cette étude porte non seulement sur le dispositif faisant l'objet de la demande mais également sur sa version antérieure. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas disponible, de nombreuses données manquantes sont notées et les critères de jugement sont multiples. La multiplicité des critères de jugement est argumentée à l'aide de la recommandation de l'EMA² émise en 2006 sur les essais cliniques portant sur de petites populations. L'effectif considéré est restreint (n=30) mais il doit être mis au regard du caractère de rareté de la pathologie considérée. Il est également noté que les tests évaluant la fonction visuelle sont réalisés dans des conditions de contraste extrêmes, éloignées de la vie réelle. D'autre part, en fonction du temps, un même test peut être réalisé sous des modalités différentes (test de la capacité à suivre une ligne au sol et de la reconnaissance d'une porte). Concernant le questionnaire FLORA, la documentation de l'indépendance du recueil de la mesure n'est pas exhaustive. Enfin, cette étude ne permet pas à ce jour d'évaluer les effets à long terme (au-delà de 3 ans) de la stimulation électrique chronique sur la rétine et le nerf optique.

Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies, l'intérêt du système ARGUS II ne peut être établi, dans la prise en charge de patients atteints de rétinopathie pigmentaire.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET DE COMPENSATION DU HANDICAP

Aucune thérapie visant à stopper l'évolution naturelle de la rétinopathie pigmentaire ou visant à restaurer la vision n'est disponible. Seul le conseil clinique génétique peut permettre l'évaluation du risque trans-générationnel.

Le patient atteint de rétinopathie pigmentaire doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge globale avec l'implication d'une équipe multidisciplinaire. Dès le diagnostic de la maladie, les patients doivent être informés de leur faible pronostic visuel. Les capacités visuelles restantes doivent être optimisées avec l'organisation de consultation orthoptique et de basse vision. La prise charge actuelle s'articule autour du ralentissement du processus dégénératif, du suivi et du traitement des complications oculaires et du soutien psychologique des patients :

- le port de verres filtrants adaptés avec des protections latérales teintées est conseillé pour les sorties afin de protéger la rétine de toute lumière excessive.
- Un suivi régulier est indispensable pour suivre l'évolution de la pathologie (champ visuel en particulier) et permettre, le cas échéant, de traiter les complications. Les complications les plus fréquentes de la rétinopathie pigmentaire sont la présence d'une cataracte ou d'œdème maculaire.

² Guideline on clinical trials in small populations. European Medicines Agency (EMA), 2006, Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005

- A des stades plus évolués de la maladie, des aides à la basse vision sont utiles pour maximiser l'acuité visuelle résiduelle. Le soutien psychologique devient fondamental au stade final de la maladie pour éduquer le patient et son entourage. A ce stade, seules des méthodes palliatives sont disponibles (canne blanche, utilisation de chiens guides).

A titre préventif, l'apport de palmitate de vitamine A a été évalué dans le ralentissement du processus dégénératif touchant les photorécepteurs. Son utilisation reste controversée dans la communauté scientifique et sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas clairement établie³.

En parallèle, de nombreux traitements, préventifs ou curatifs font l'objet de recherches expérimentales ou cliniques^{3,4}. De nouvelles approches thérapeutiques ont été développées en fonction du stade de la maladie et peuvent être divisées en trois classes. Pour les stades précoces, l'objectif est de stopper l'évolution naturelle de la maladie en corrigeant les anomalies biochimiques en utilisant des thérapies géniques ou des traitements pharmacologiques. Une seconde approche vise à interférer avec la mort cellulaire en réduisant la production de facteurs rétinotoxiques et en limitant le stress oxydatif en administrant des facteurs neurotrophiques ou des molécules anti-apoptotiques. Pour des stades plus avancés (photorécepteurs non fonctionnels ou en nombre insuffisant), les stratégies à l'étude sont la transplantation de rétine, les systèmes de stimulation neurale (systèmes de stimulation du cortex visuel, implants épirétinien, sous-rétinien, suprachoroïdien ou transcléral) et les nouvelles techniques issues de l'optogénétique⁵.

Au total, les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir la place du système ARGUS II dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des stades avancés de la rétinopathie pigmentaire. Les données disponibles mettent en évidence qu'ARGUS II pourrait compenser le handicap lié à la cécité mais ne permet pas de s'abstenir des aides palliatives habituelles (canne blanche, utilisation de chiens guides) pour des raisons de sécurité, conformément à la notice d'utilisation.

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les rétinopathies pigmentaires sont un groupe hétérogène d'affections héréditaires dégénératives de la rétine. Typiquement, l'atteinte est bilatérale et débute en périphérie de la rétine puis s'étend à la macula et à la fovéa. En termes de symptômes, la rétinopathie pigmentaire associe de manière progressive une hespéranopie⁶, une réduction du champ visuel menant à une vision tubulaire puis une perte de la vision centrale. Sur le plan cellulaire, ces symptômes sont corrélés à la perte des photorécepteurs : les bâtonnets assurant la vision en ambiance nocturne et les cônes assurant la vision centrale et la perception des couleurs.

La vitesse de l'évolution et l'importance de la perte de la vision varient selon l'étiologie de la rétinopathie pigmentaire et le patient. La plupart des patients atteints de rétinopathie pigmentaire sont diagnostiqués à l'adolescence et sont considérés comme aveugles, selon la définition légale, dès l'âge de 40-50 ans suite à une réduction importante du champ visuel.

³ Sahni JN, Angi M, Irigoyen C, et al. Therapeutic challenges to retinitis pigmentosa: from neuroprotection to gene therapy. *Curr Genomics*, 2011, 12:276-284.

⁴ Jacobson SG, Cideciyan AV. Treatment possibilities for retinitis pigmentosa. *NEJM*, 2010, 363(17):1669-71.

⁵ Méthode combinant l'optique et la génétique. Cette méthode se base sur l'induction de l'expression cellulaire de protéines photosensibles issues d'algues ou de bactéries.

⁶ Gène de la vision nocturne.

La cécité est à l'origine d'un handicap lourd et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les implants rétiniens s'adresseraient aux patients atteints de rétinopathies pigmentaires de stade sévère à profond pour les deux yeux.

Les dystrophies rétiniennes héréditaires constituent 8,4% des causes de cécité⁷. Les données épidémiologiques disponibles montrent que 66%^{7,8} des dystrophies rétiniennes sont des rétinopathies pigmentaires dont la prévalence au niveau international est comprise entre 1/3000 et 1/7000⁹. En France, la prévalence de rétinopathie pigmentaire est de 1/4000¹⁰, soit une estimation de 16 340 patients en 2012.

04.2.3 IMPACT

Compte tenu du caractère de gravité de la pathologie, tout traitement ou tout dispositif d'aide à la compensation du handicap présente un intérêt pour la santé publique.

Cependant, l'intérêt thérapeutique d'ARGUS II ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Cependant, la CNEDiMTS souligne qu'il est indispensable d'encourager et de soutenir le recueil de données cliniques complémentaires en vie réelle par le biais d'études bien conduites compte tenu du fort potentiel de cette technologie innovante qui permettrait de compenser le handicap de patients ayant une cécité induite par une pathologie rare et pour laquelle il n'existe aucun traitement à ce jour.

⁷ Déficits visuels : Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant – Rapport établi à la demande de la MGEN, Expertise collective INSERM – Les éditions INSERM, 2002, 398 pages (ISBN 2 855 98-805-5)

⁸ Kaplan J, Bonneau D, Frézal J, *et al.* Clinical and genetic heterogeneity in retinitis pigmentosa. Human Genetics, 1990, 85:635-642.

⁹ Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, *et al.*, Retinitis pigmentosa: Genes and disease mechanisms. Current Genomics, 2011, 12:238-249.

¹⁰ Hamel C. Retinitis Pigmentosa. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2006, 1-40.