

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

09 juillet 2013

CONCLUSIONS

iSTENT, micro-stent de pontage trabéculaire

Demandeur : GLAUKOS CORPORATION (Etats-Unis)

Fabricant : GLAUKOS CORPORATION (Etats-Unis)

Les modèles et références revendiqués sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications :	Chirurgie combinée de la cataracte et du glaucome (glaucome primitif à angle ouvert, glaucome secondaire pigmentaire ou glaucome secondaire pseudoexfoliatif) de stade léger à modéré chez des patients mal équilibrés par les traitements médicamenteux hypotonisants ou y étant intolérants.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt du dispositif ne pouvant être établi au vu des données fournies dans le dossier médico-technique.

Données analysées :	► Evaluation technologique du NICE (2011) sur les recommandations de prise en charge des micro-stents de pontage trabéculaire. ► Evaluation technologique de la FDA (2012) pour le micro-stent de pontage trabéculaire iSTENT. ► Etude clinique IDE (Investigational Device Exemption) : Etude prospective, multicentrique comparative avec un volet randomisé (239 patients) et un bras non randomisé (50 patients). L'objectif était de comparer la chirurgie de la cataracte isolée à la chirurgie de la cataracte combinée à l'implantation du dispositif iSTENT en termes d'efficacité et de complications à 2 ans de suivi.
---------------------	---

Avis 2 définitif

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 (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

La demande concerne les références suivantes :

- ▶ GTS100L : iSTENT débit gauche attaché à l'inserteur jetable ;
- ▶ GTS100R : iSTENT débit droit attaché à l'inserteur jetable.

01.2. CONDITIONNEMENT

Le dispositif est fourni de façon unitaire et stérile déjà assemblé sur l'inserteur à usage unique.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées sont les suivantes : « iSTENT est destiné à être utilisé chez des patients souffrant de glaucome léger à modéré, c'est-à-dire aux stades précoces du glaucome, et qui sont mal équilibrés par les traitements médicamenteux. Si le iSTENT peut être utilisé au cours d'une chirurgie isolée du glaucome, l'indication revendiquée est la pose du iSTENT au cours d'une chirurgie combinée traitant à la fois la cataracte et le glaucome. »

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués concernent :

- ▶ les traitements médicaux du glaucome ;
- ▶ les traitements chirurgicaux du glaucome (trabéculectomie).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

iSTENT est un dispositif médical implantable (DMI) de classe III ayant été évalué par l'organisme notifié Det Norske Veritas Certification AS (DNV, n°0434), Norvège.

03.2. DESCRIPTION

iSTENT est un micro-stent en titane non ferreux de grade chirurgical revêtu d'héparine destiné à être posé par voie *ab interno* (ie au travers de la cornée). Les principales caractéristiques techniques de ce dispositif sont les suivantes :

- ▶ Longueur totale : 1 mm ;
- ▶ Hauteur totale : 330 µm ;
- ▶ Dimension du tube : 250 µm x 120 µm (diamètre interne) ;
- ▶ Poids : 60 µg.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

iSTENT permet de créer une ouverture perméable dans le trabéculum cornéoscléral avec l'objectif de rétablir le drainage de l'humeur aqueuse pour réduire la pression intraoculaire. Le revêtement d'héparine permettrait de faciliter l'écoulement dès l'implantation.

03.4. ACTES ASSOCIE

Il n'existe pas d'acte sur la CCAM pour la prise en charge micro-stents de pontage trabéculaire. 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 THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Les données analysées sont celles citées ou fournies dans le dossier déposé par l'industriel.

Deux évaluations technologiques du NICE¹ et de la FDA² ont été identifiées et six études cliniques publiées ont été fournies (Samuelson *et al.*³, Fea *et al.*⁴, Fernandez-Barrientos *et*

¹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of trabecular stent bypass microsurgery for open-angle glaucoma. London: NICE. 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13157/52560/52560.pdf> [consulté le 12/04/2013]

² Food and Drug Administration. Summary of safety and effectiveness data. Glaukos iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent (Models: GTS-100R, GTS-100L) and Insertor (GTS-100i) - P080030. 2012. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080030b.pdf [consulté le 12/04/2013]

*al.*⁵, Spiegel *et al.*⁶, Vandewalle *et al.*⁷, Arriola *et al.*⁸). Parmi ces publications, ont été retenues :

- ▶ les 2 évaluations technologiques ;
- ▶ 5 études ayant été prises en compte dans les évaluations technologiques ;
- ▶ les résultats les plus récents (2 ans de suivi) de l'étude de Samuelson³ exposés dans le rapport de la FDA (étude IDE).

L'étude d'Arriola⁸ n'a pas été prise en compte dans les rapports d'évaluations technologiques et ne peut être retenue dans le cadre de l'évaluation compte tenu de son dessin (étude non comparative) et de l'effectif limité (19 patients).

Etude IDE

Il s'agit d'une étude, prospective, contrôlée, en ouvert visant à comparer la chirurgie de la cataracte isolée à la chirurgie de la cataracte combinée à l'implantation du dispositif iSTENT. Cette étude a fait l'objet d'une publication en 2010³ avec un suivi des patients à 1 an. Disposant de résultats à plus long terme dans le rapport d'évaluation de la FDA² en vue de l'obtention de l'agrément PMA, seuls ces résultats sont rapportés.

Cette étude possède :

- ▶ un volet randomisé avec l'inclusion de 239 patients répartis dans le groupe chirurgie combinée (117 yeux) ou dans le groupe chirurgie isolée de la cataracte (123 yeux) ;
- ▶ un volet non randomisé de 50 patients ayant bénéficié de la chirurgie combinée.

Les résultats d'efficacité rapportés ne concernent que le volet randomisé alors que les résultats de sécurité portent également sur le volet non randomisé.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un glaucome à angle ouvert (primitif, secondaire pigmentaire ou secondaire pseudoexfoliatif) de stade léger à modéré traité avec des traitements hypotonisants (de 1 à 3) depuis au moins 2 mois. La pression intraoculaire devait être inférieure à 24 mmHg sous traitement hypotonisant et comprise entre 22 et 36 mmHg sans traitement. Avant d'être inclus définitivement dans l'étude, les patients devaient subir une période de wash-out, variable en fonction des traitements médicamenteux préalablement administrés.

L'analyse en intention de traiter du critère de jugement principal rapporte un nombre de patients ayant une pression intraoculaire inférieure ou égale à 21 mmHg sans traitement hypotonisant à 1 an de suivi significativement supérieur dans le groupe chirurgie combinée par rapport au groupe chirurgie isolée de la cataracte (68% vs 50%, $p=0,004$). Cependant, il est précisé dans le rapport de la FDA que la décision de prescrire des traitements hypotonisants après la chirurgie restait à la discrétion de l'ophtalmologiste. Ainsi, avant de recevoir un traitement hypotonisant :

- ▶ 11,1% des patients du groupe chirurgie combinée avaient une pression intraoculaire ≤ 21 mmHg ;

³ Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE, US iStent Study Group. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology* 2011;118(3):459-67.

⁴ Fea AM. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(3):407-12.

⁵ Fernandez-Barrientos Y, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernandez-Perez C, Garcia SJ. Fluorophotometric study of the effect of the glaucoma trabecular microbypass stent on aqueous humor dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3327-32.

⁶ Spiegel D, Wetzel W, Neuhann T, Stuermer J, Hoeh H, Garcia-Feijoo J, *et al.* Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: interim analysis of a trabecular micro-bypass stent and concurrent cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(3):393-9.

⁷ Vandewalle E, Zeyen T, Stalmans I. The iStent trabecular micro-bypass stent: a case series. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2009;(311):23-9.

⁸ Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-Casa JM, az-Valle D, Fernandez-Perez C, Garcia-Sanchez J, Garcia-Feijoo J. Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: a long-term study. *Br J Ophthalmol* 2012;96(5):645-9.

- ▶ 26,8% des patients du groupe chirurgie isolée de la cataracte avaient une pression intraoculaire ≤ 21 mmHg.

La FDA a demandé au fabricant de mener une étude complémentaire impliquant en aveugle des experts indépendants spécialistes du glaucome pour définir si l'introduction des traitements hypotonisants était appropriée. Les résultats de cette étude complémentaire ne permettent pas de conclure sur la présence ou l'absence de biais.

A 2 ans de suivi, les résultats liés à ce critère n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes de traitements (différence 9,7%, IC_{90%} [-0,9% - 20,3%]).

En termes d'événements indésirables, leur nature et leur fréquence étaient similaires dans les deux groupes de traitements. Aucun cas d'endophtalmie n'a été recensé dans le groupe chirurgie combinée. Les 3 événements indésirables spécifiques au dispositif iSTENT étaient le repositionnement de l'implant (1,8%), la désobstruction de l'implant par laser (1,2%) et le retrait et/ou remplacement de l'implant (0,6%).

Les résultats globaux de l'étude sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe II.

Les commentaires méthodologiques pouvant être formulés sont les suivants :

- ▶ étude en ouvert ;
- ▶ méthode de randomisation non renseignée ;
- ▶ méthode de remplacement des données manquantes décrite ;
- ▶ calcul du nombre de sujets nécessaires réalisé ;
- ▶ analyse du critère de jugement principal réalisée en intention de traiter ;
- ▶ biais d'exécution et de suivi potentiels majeurs ;
- ▶ étude financée par GLAUKOS Corporation.

Evaluation technologique du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Royaume-Uni^{1,9}

En mai 2011, le NICE a émis des recommandations sur la prise en charge des micro-stents de pontage trabéculaire. Les recommandations s'appuyaient sur une rapide revue de la littérature et la position de trois experts issus du Royal College of Ophthalmologists. Les principales bases de données ont été consultées, une recherche manuelle a été réalisée pour compléter la recherche systématique, aucune restriction de langue n'a été relevée et les critères de sélection des études ont été définis *a priori*. Ainsi, 7 études ont été retenues¹⁰ :

- ▶ L'étude de Samuelson³ prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée en ouvert avait pour objectif de comparer la chirurgie de la cataracte isolée à la chirurgie combinée de la cataracte et de la pose d'un micro-stent iSTENT chez 239 patients à 1 an de suivi.
- ▶ L'étude de Fea⁴ prospective, monocentrique, contrôlée, randomisée avait pour objectif de comparer la chirurgie de la cataracte isolée à la chirurgie combinée de la cataracte et de la pose d'un micro-stent iSTENT chez 36 patients avec un suivi de 16 mois. La randomisation 2:1 a mené à l'implantation du dispositif iSTENT chez 12 patients. La méthodologie était peu décrite, le calcul du nombre de sujets nécessaire n'a pas été réalisé, le critère de jugement principal n'a pas été défini et l'effectif était restreint.
- ▶ L'étude de Fernandez-Barrientos⁵ prospective, monocentrique, contrôlée, randomisée avait pour objectif de comparer la chirurgie de la cataracte isolée à la chirurgie combinée de la cataracte et de la pose du micro-stent iSTENT chez 33 patients avec un suivi de 1 an. Pour le groupe chirurgie combinée, il était prévu au protocole d'implanter 2 micro-stents iSTENTS.

⁹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Trabecular stent bypass microsurgery for open angle glaucoma. London: NICE. 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13157/54571/54571.pdf> [consulté le 12/04/2013]

¹⁰ Dont 5 fournies par le fabricant.

- ▶ L'étude de Spiegel⁶ prospective, multicentrique, non comparative rapporte des résultats intermédiaires sur 48 patients ayant bénéficié de la pose d'un micro-stent iSTENT au cours d'une chirurgie combinée de la cataracte avec un suivi de 1 an.
- ▶ L'étude de Vandewalle⁷ prospective, monocentrique, non comparative rapporte les résultats d'une série de 8 patients (10 yeux) ayant bénéficié de la pose du micro-stent iSTENT en association ou non avec une chirurgie de la cataracte avec un suivi de 1 an.
- ▶ L'étude de Spiegel¹¹ prospective, monocentrique, non comparative rapporte les résultats d'une série de 6 patients ayant bénéficié de la pose du micro-stent iSTENT en association ou non avec une chirurgie de la cataracte avec un suivi de 1 an.
- ▶ L'étude de cas de Fea¹² rapportant les résultats liés à la pose du dispositif iSTENT chez 1 patient à 1 an de suivi.

Au total, l'analyse portait sur plus de 350 patients issus de deux essais contrôlés randomisés, 4 séries de cas et 1 cas clinique. Toutes les données recueillies portaient sur le dispositif iSTENT en chirurgie isolée ou en association avec la chirurgie de la cataracte. Le NICE concluait à l'efficacité et la sécurité du dispositif. Cependant, il était souligné que les effectifs et les durées de suivi étaient limités. A ce titre, le NICE recommandait :

- ▶ de réserver l'implantation de ce dispositif aux patients ayant un glaucome à angle ouvert sans précision de son stade de gravité.
- ▶ De limiter l'implantation aux opérateurs ayant été formés spécifiquement à la technique.
- ▶ De recueillir les données cliniques de tous les patients implantés.

Il était souligné l'opportunité d'implanter plus de un dispositif par intervention et la possibilité d'associer cet acte à la chirurgie de la cataracte.

Evaluation de la Food and Drug Administration (FDA) – Etats-Unis^{2,13}

En juin 2012, la FDA a donné son agrément (PreMarkert Approval – PMA) à la firme GLAUKOS pour la commercialisation du dispositif iSTENT. L'indication retenue est l'utilisation du micro-stent iSTENT lors d'une procédure combinée avec la chirurgie de la cataracte pour des patients adultes ayant un glaucome à angle ouvert léger à modéré déjà traités avec des traitements médicamenteux hypotonisants. La FDA a rendu un avis favorable au regard :

- ▶ d'une étude clinique (Investigational Device Exemption - IDE) prospective, multicentrique ;
- ▶ de l'avis d'un groupe d'experts mandaté par la FDA.

L'agrément a été accordé par la FDA considérant :

- ▶ la mauvaise observance de la prise chronique de traitement(s) hypotonisant(s) ;
- ▶ les complications potentielles significatives de la chirurgie du glaucome ;
- ▶ que l'implantation du micro-stent iSTENT représente une alternative chirurgicale à bas risque.

L'autorisation est assortie de plusieurs demandes d'études :

- ▶ La poursuite de l'étude IDE jusqu'à 5 ans de suivi avec l'évaluation de la sécurité (plus précisément les événements pouvant compromettre la vue) et de l'efficacité (notamment mesure de la pression intraoculaire, consommation de traitements hypotonisants).
- ▶ La mise en place d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée visant à comparer la chirurgie combinée de la cataracte combinée à la pose du micro-stent iSTENT à la chirurgie de la cataracte isolée à long terme (5 ans) chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert de stade léger à modéré. Il est souligné qu'un seul iSTENT

¹¹ Spiegel D, Wetzel W, Haffner DS, Hill RA. Initial clinical experience with the trabecular micro-bypass stent in patients with glaucoma. Adv Ther 2007;24(1):161-70.

¹² Fea AM, Dogliani M, Machetta F, Lale-Lacroix G, Brogliatti B, Grignolo FM. The trabecular bypass stent in a pseudophakic glaucoma patient: A 1-year follow-up. Clin Ophthalmol 2008;2(4):931-4.

¹³ Food and Drug Administration. Approval Letter. Glaukos iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent (Models: GTS-100R, GTS-100L) and Insertor (GTS-100i) - P080030. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080030a.pdf [consulté le 12/04/2013]

doit être utilisé par procédure. Au total, 360 patients doivent être inclus avec une randomisation 1:1. Les principaux critères à évaluer sont :

- la sécurité avec principalement les événements pouvant compromettre la vue ;
 - l'efficacité avec l'évaluation de la pression intraoculaire. A 24 mois, la pression intraoculaire doit être réduite d'au moins 20% par rapport à l'état basal et doit être inférieure ou égale à 18 mmHg sans traitement médicamenteux hypotonisant.
- La mise en place d'un registre prospectif, multicentrique (maximum 20 centres) de 500 patients consécutifs suivis 3 ans avec l'évaluation de la sécurité.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les complications peropératoires sont les suivantes :

- collapsus de la chambre antérieure ;
- cristallin touché par le dispositif ;
- lésion de l'endothélium ;
- saignement excessif dans la chambre antérieure ;
- lésion de l'iris ;
- implant tombé dans l'œil, exigeant une réacquisition ;
- mauvais positionnement du micro-stent.

Les complications postopératoires sont les suivantes :

- obstruction de la lumière du micro-stent par l'iris ou croissance fibreuse ;
- infiltration cellulaire et inflammation ;
- inflammation de la membrane de l'humeur aqueuse ;
- saignement ;
- complication cornéenne ;
- perte d'acuité visuelle ;
- œdème maculaire cystoïde ;
- endophtalmie ;
- iritis ;
- formation d'une membrane pupillaire ;
- hypopion stérile.

Au total, la Commission a retenu une étude clinique ayant fait l'objet d'une publication et deux évaluations technologiques.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de l'European Glaucoma Society¹⁴, le traitement du glaucome doit répondre aux objectifs suivants :

- adapter la thérapeutique sur les yeux à risque en évitant de traiter uniquement et trop largement toutes les hypertonies intraoculaires ;
- s'efforcer de diminuer au mieux la pression intraoculaire chez les patients ayant une altération importante du nerf optique et/ou une progression rapide de leur glaucome afin de maintenir la fonction visuelle et la qualité de vie du patient ;
- les options thérapeutiques doivent être adaptées de façon individuelle, en fonction de l'environnement socio-économique, des ressources médicales et de l'état des connaissances.

Ainsi, le traitement du glaucome à angle ouvert repose sur l'abaissement de la pression intraoculaire. La stratégie thérapeutique présentée concerne les glaucomes :

¹⁴ European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes. 3ème édition 2009.

- ▶ primitif à angle ouvert ;
- ▶ secondaire à angle ouvert pseudoexfoliatif ;
- ▶ secondaire à angle ouvert pigmentaire.

En première intention, la stratégie thérapeutique du glaucome à angle ouvert repose sur un traitement médicamenteux. Il consiste généralement en l'instillation de collyres mais peut faire intervenir ponctuellement l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique *per os* ou par voie intraveineuse en perfusion^{14,15}.

Les collyres hypotonisants oculaires sont nombreux et agissent par le biais d'une diminution de la production d'humeur aqueuse ou par une augmentation de son évacuation. Parmi les familles thérapeutiques utilisées, peuvent être citées :

- ▶ les parasymphomimétiques et les analogues de prostaglandines permettant d'augmenter l'élimination de l'humeur aqueuse ;
- ▶ les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique permettant la diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse ;
- ▶ les sympathomimétiques permettant de limiter la production d'humeur aqueuse et favorisant son évacuation.

Les principes actifs peuvent être associés combinant ainsi des actions complémentaires. Cependant, la multiplication du nombre de spécialités et les événements indésirables locaux liés aux traitements rendent compte d'une mauvaise observance des patients.

En outre, le laser peut être utilisé dans le cadre de la prise en charge des glaucomes à angle ouvert. La trabéculoplastie au laser Argon ou au laser sélectif consiste à réaliser une photocoagulation soit au niveau du trabéculum, soit au niveau de l'angle irido-cornéen dans le but de perméabiliser le trabéculum pour favoriser l'écoulement de l'humeur aqueuse. Cette technique peut être proposée en première intention ou lorsque le traitement médicamenteux ne suffit pas^{14,15}.

Les traitements chirurgicaux sont indiqués si la pression intraoculaire n'est pas équilibrée malgré un traitement médical maximal avec des altérations du champ visuel qui s'aggravent, une mauvaise tolérance au traitement médical ou une réponse insuffisante au laser. Deux techniques peuvent être proposées pour la prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert^{14,15} :

- ▶ La chirurgie pénétrante perforante avec la trabéculectomie qui consiste à créer une fistule protégée entre la chambre antérieure de l'œil et les espaces sous-conjonctivaux.
- ▶ La chirurgie filtrante non perforante :
 - la sclérectomie profonde consistant à réséquer les murs interne et externe du canal de Schlemm. Un implant de collagène ou d'acide hyaluronique est souvent placé pour créer une bulle de filtration ;
 - la viscoscanalostomie avec injection d'acide hyaluronique dans le canal de Schlemm et excision de la lamelle profonde pour élargir le canal de Schlemm et les canaux collecteurs.

Les cas de glaucomes compliqués après échec de chirurgie filtrante préalable nécessitent d'autres traitements comme l'utilisation d'implants de drainage (implants valvés ou non, drains). La cytophotocoagulation par laser diode peut également être indiquée et consiste à détruire partiellement le corps ciliaire produisant l'humeur aqueuse. Ce dernier procédé est un traitement alternatif aux valves de drainage et est indiqué si la chirurgie filtrante a échoué, si elle n'est pas réalisable ou vouée à l'échec^{14,15}.

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Saint-Denis La Plaine, 2006.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/depistage_et_diagnostic_precoce_du_glaucome_problematique_et_perspectives_en_france_rapport.pdf [consulté le 12/04/2013]

Une dernière alternative pour le glaucome secondaire à angle ouvert pigmentaire est l'iridotomie qui consiste à perforer au laser YAG l'iris pour permettre à l'humeur aqueuse de circuler dans la chambre antérieure.

L'implantation du micro-stent iSTENT par voie *ab interno* est présentée par le fabricant comme étant une alternative pour les seuls patients souffrant de glaucome primitif à angle ouvert, de glaucome secondaire pseudoexfoliatif ou de glaucome secondaire pigmentaire de stade léger à modéré mal équilibré par les traitements médicamenteux hypotonisants et en chirurgie combinée de la cataracte.

Néanmoins, les données cliniques ne permettent pas d'établir la place du micro-stent de pontage trabéculaire dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du glaucome.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu des limites méthodologiques de l'étude pivot, l'intérêt du micro-stent de pontage trabéculaire ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le glaucome à angle ouvert est une neuropathie optique d'évolution chronique, associée ou non à une hypertension oculaire et caractérisée par l'altération du nerf optique. Cette neuropathie aboutit à la perte du champ visuel pouvant, à terme, aller jusqu'à la cécité. Le glaucome touche plus de un million de personnes en France et il représente la deuxième cause de cécité après la dégénérescence maculaire liée à l'âge¹⁶. Lorsqu'il devient symptomatique, le glaucome est en développement depuis plusieurs années. Le traitement permet de ralentir son évolution.

La cécité, qui est la conséquence à long terme du glaucome, est à l'origine d'un handicap lourd et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'incidence du glaucome et de la cataracte augmentent fortement avec l'âge. Les principales données épidémiologiques disponibles pour la cataracte proviennent d'études américaines rapportées dans l'évaluation du traitement chirurgical de la cataracte réalisée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en 2000¹⁷. La prévalence de la cataracte est :

- ▶ inférieure à 10% avant 64 ans ;
- ▶ de 18 à 29% entre 65 et 74 ans ;
- ▶ de 37 à 59% entre 75 et 84 ans ;
- ▶ de 60 à 67% au-delà de 84 ans.

Concernant le glaucome, selon le rapport de la HAS de 2006¹⁵, la fréquence observée du glaucome était estimée à 3% sur l'ensemble de la population française et à 8% chez les

¹⁶ Organisation pour la Prévention de la Cécité (OPC). Le Glaucome.

<http://opc.asso.fr/?Le-glaucome&lang=fr&gclid=Ciffu8zexLYCFYHtAod2GIAmQ> [consulté le 12/04/2013]

¹⁷ Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Evaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte. Paris : ANAES ; 2000.

sujets âgés de plus de 55 ans. Plus particulièrement sur le glaucome à angle ouvert, sa prévalence était comprise entre 1,1 et 3,0% dans les populations d'origine caucasienne et entre 0,5 et 8,8% dans les populations mélanodermes (Africains, Antillais ou Asiatiques). Ces études montraient que la prévalence du glaucome à angle ouvert augmentait avec l'âge, passant de 0,4 à 8,7% avant 60 ans à 3,1 à 23,2% à partir de 80 ans. Aucune de ces études ne montrait une différence de prévalence entre les femmes et les hommes.

04.2.3. IMPACT

Compte tenu du caractère de gravité du glaucome ainsi que des limites ou des complications des traitements conventionnels, toute solution thérapeutique complémentaire présente un intérêt pour la santé publique.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique du micro-stent de pontage trabéculaire iSTENT ne pouvant être établi au vu des données cliniques disponibles, son intérêt de santé publique ne peut être 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 et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Etude IDE – Données analysées par la FDA en vue de l'agrément PMA et Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE, US iSTENT Study Group. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. <i>Ophthalmology</i>. 2011;118(3):459-67(11). → <i>information complémentaire sur le protocole et l'acte d'implantation</i>.
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, en ouvert avec un volet randomisé et un volet non randomisé.
Date et durée de l'étude	De 2005 à 2010.
Objectif de l'étude	Mesurer l'effet incrémental de l'implantation du dispositif iSTENT au cours d'une chirurgie de la cataracte avec phacoémulsification par rapport à une chirurgie de la cataracte isolée et déterminer le bénéfice potentiel de combiner 2 chirurgies dans un même temps opératoire. Suivre l'efficacité et la sécurité de la chirurgie combinée chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert léger à modéré.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> - glaucome à angle ouvert de stade léger à modéré (glaucome primitif à angle ouvert, glaucome secondaire à angle ouvert : pseudoexfoliatif ou pigmentaire) ; - meilleure acuité visuelle corrigée de 20/40 ou pire (mesurée par le BAT) et cataracte éligible à la phacoémulsification ; - patients ayant au moins 1 traitement hypotonisant mais pas plus de 3 avec une prescription stable depuis au moins 2 mois et étant capables de réaliser une période de wash-out ; - pression intraoculaire ≤ 24 mmHg sous traitement(s) hypotonisant(s) ; - pression intraoculaire ≥ 22 mmHg et ≤ 36 mmHg après la période de wash-out ; - gonioscopie confirmant l'anatomie normale de l'œil cataracté ; - consentement éclairé du patient ; - capacité à suivre le calendrier de suivi pendant 2 ans. <u>Critères de non-inclusion :</u> - âge < 18 ans ; - glaucome à angle fermé ; - pression intraoculaire > 24 mmHg sous traitement(s) hypotonisant(s) ; - pression intraoculaire < 22 mmHg et > 36 mmHg après la période de wash-out ; - patient pour lequel il existe un risque pendant la période de wash-out (altération du champ visuel ou pression intra-oculaire > 36 mmHg suspectée) - glaucome secondaire (sauf exfoliatif et pigmentaire : uvéitique, néovasculaire et à récession de l'angle ; - antécédent de chirurgie de cataracte ou de glaucome. Un antécédent d'iridotomie est acceptable tant que la raison de l'intervention n'était pas une fermeture de l'angle ; - cornée trouble empêchant de visualiser le quadrant nasal sous gonioscopie ; - pression veineuse épisclérale élevée liée à un antécédent d'orbitopathie thyroïdienne, de fistule carotidocaverneuse, de syndrome de Sturge-Weber, de tumeur orbitaire ou de congestion orbitaire ; - maladie inflammatoire oculaire chronique ; - traumatisme oculaire (dont brûlure d'origine chimique) ; - synéchie antérieure périphérique proche de lieu d'implantation ; - glaucome associé à des troubles vasculaires ; - antécédent de chirurgie réfractive ; - segment antérieur anormal ; - rétinopathie diabétique proliférante ou préproliférante ; - antécédent de chirurgie liée à un décollement rétinien ; - cécité monoculaire ou patients ayant une acuité visuelle pire que 20/200 dans l'œil non implanté.
Cadre et lieu de l'étude	Volet randomisé : 27 centres aux Etats-Unis. Volet non randomisé : 10 centres aux Etats-Unis.

Produits étudiés	Volet randomisé : chirurgie combinée de la cataracte avec la pose du micro-stent iSTENT vs chirurgie de la cataracte isolée. Volet non randomisé : chirurgie combinée de la cataracte avec la pose du micro-stent iSTENT La chirurgie de la cataracte était réalisée avec phacoémulsification.
Critère de jugement principal	Patients ayant une pression intraoculaire ≤ 21 mmHg sans traitement médical hypotonisant concomitant à 1 an de suivi.
Critères de jugement secondaires	- Patients ayant une pression intraoculaire ≤ 21 mmHg sans traitement médical hypotonisant concomitant à 2 ans de suivi. - Patients ayant une pression intraoculaire réduite de 20% par rapport à l'état basal sans traitement médical hypotonisant concomitant à 1 an et 2 ans de suivi. - Sécurité : acuité visuelle, intervention chirurgicales secondaires, infection, élévation de la pression intraoculaire nécessitant une prise en charge médicamenteuse ou chirurgicale, obstruction du iSTENT, autres complications.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires <i>a priori</i>. Estimation de 90 patients par groupe, selon les hypothèses : - puissance $(1 - \beta)$ de 80% ; - test unilatéral $\alpha = 0,05$; - différence entre les 2 groupes sur le critère de jugement principal : 19,5%. Décision d'inclure 110 patients par groupe pour anticiper le nombre de perdus de vue.
Méthode de randomisation	Volet randomisé : randomisation 1:1. Pas de précision sur la méthode de randomisation. Volet non randomisé : non applicable.
Méthode d'analyse des résultats	- Remplacement des données manquantes par la méthode LOCF ; - Analyse du critère de jugement principal en intention de traiter ; - Les patients ayant eu des interventions secondaires pouvant influencer la mesure de la pression intraoculaire ont été considérés comme étant non répondeurs au traitement (repositionnement du iSTENT, explantation du iSTENT, implantation de plusieurs iSTENT, iridoplastie pour traiter l'obstruction du iSTENT, trabéculéctomie, autres chirurgies du glaucome, remplacement ou explantation de la lentille intraoculaire) ; - Test Z unilatéral pour les critères de jugement principal et secondaire d'efficacité ; - Pour les autres critères de jugement : test exact de Fisher et test t ; - Seuil de significativité : $\alpha = 0,05$; - Pas d'ajustements sur les comparaisons multiples.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<u>Volet randomisé</u> : inclusion de 239 patients (240 yeux) avec 116 patients (117 yeux) dans le groupe chirurgie combinée et 123 patients dans le groupe chirurgie isolée. Sur les 117 yeux du groupe chirurgie combinée, 111 ont réellement bénéficié de cette chirurgie combinée et 106 ont eu le suivi à 1 an. Sur les 123 yeux du groupe chirurgie isolée, 117 ont réellement bénéficié de la chirurgie de la cataracte et 112 ont eu le suivi à 1 an. <u>Volet non randomisé</u> : 50 patients inclus et 48 patients ayant subi l'intervention de chirurgie combinée. Une période de wash-out avant l'inclusion était prévue : - 5 jours pour les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ; - 2 semaines pour les agonistes α-adrénergiques ; - 4 semaines pour les analogues de la prostaglandine et les bêtabloquants.
Durée du suivi	2 ans de suivi.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Bras randomisé chirurgie combinée [1] n=116 - n (%)	Bras randomisé chirurgie isolée de la cataracte [2] n=123 - n (%)	Bras non randomisé chirurgie combinée [3] n=50 - n (%)	p [1] vs [2]	p [1] vs [3]
	Age (ans)	73,96 ± 7,66	72,88 ± 8,66	73,49 ± 7,79	NS	NS
	âge < 60	4 (3,45%)	12 (9,76%)	3 (6)	NS	NS
	60 ≤ âge < 70	33 (28,45%)	31 (25,20%)	10 (20%)		
	70 ≤ âge < 80	49 (42,24%)	53 (43,09%)	26 (52%)		
	80 ≤ âge	30 (25,86%)	27 (21,95%)	11 (22%)		
	Genre				NS	NS
	Masculin	46 (39,66%)	52 (42,28%)	19 (38%)		
	Féminin	70 (60,34%)	71 (57,72%)	31 (62%)		
	Ethnie				NS	NS
Amérindien	1 (0,86%)	1 (0,81%)	0			
Asiatique	1 (0,86%)	0	1 (2%)			
Noir ou Afro-américain	15 (12,93%)	19 (15,45%)	3 (6%)			
Natif des îles du Pacifique	1 (0,86%)	0	0			
Hispanique ou Latino	16 (13,79%)	15 (12,20%)	16 (32%)			
Blanc	82 (70,69%)	88 (71,54%)	30 (60%)			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Pression intraoculaire à l'inclusion sous traitement hypotonisant (mmHg)				NS	NS
	N	117	123	50		
	Moyenne ± SD	18,7 ± 3,28	18,04 ± 3,03	18,01 ± 3,24		
	Pression intraoculaire à l'état basal après wash-out (mmHg)				NS	NS
	N	117	123	50		
	Moyenne ± SD	25,2 ± 3,72	25,5 ± 3,72	24,98 ± 2,93		
	Utilisation de traitement hypotonisant à l'inclusion				NS	NS
	N	117	123	50		
	1 spécialité	71 (60,68%)	73 (59,35%)	34 (68%)		
	Association de 2 spécialités	28 (23,93%)	41 (33,33%)	13 (26%)		
Association de 3 spécialités	18 (15,38%)	9 (7,32%)	3 (6%)			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Analyse en intention de traiter (ITT) avec méthode de remplacement des données manquantes.					
		Bras randomisé chirurgie combinée n=116 - %	Bras randomisé chirurgie isolée de la cataracte n=123 - %	p		
	Pression intraoculaire ≤ 21 mmHg sans traitement médical hypotonisant concomitant à 1 an de suivi	68%	50%	0,004		
	Analyse en intention de traiter (ITT) avec méthode de remplacement des données manquantes.					
		Bras randomisé chirurgie combinée n=116 - %	Bras randomisé chirurgie isolée de la cataracte n=123 - %	Différence IC _{90%}		
	% patients ayant une pression intraoculaire ≤ 21 mmHg sans traitement médical hypotonisant concomitant à 2 ans de suivi	56%	46%	9,7% [-0,9% - 20,3%]		
		Bras randomisé chirurgie combinée n=116 - %	Bras randomisé chirurgie isolée de la cataracte n=123 - %	p		
	% patients ayant une pression intraoculaire réduite de 20% par rapport à l'état basal sans traitement médical hypotonisant concomitant à 1 an de suivi	64%	47%	0,01		
		Bras randomisé chirurgie combinée n=116 - %	Bras randomisé chirurgie isolée de la cataracte n=123 - %	Différence IC _{90%}		
	% patients ayant une pression intraoculaire réduite de 20% par rapport à l'état basal sans traitement médical hypotonisant concomitant à 1 an de suivi	49%	40%	9,3% [-1,2% - 19,8%]		

Evénements indésirables peropératoires imputables à la pose du micro-stent iSTENT :
23 événements sur 160 yeux ayant bénéficié de la pose du micro-stent iSTENT (112 patients du bras randomisé et 48 patients du groupe non randomisé)

n=160	n (%)
Contact avec l'iris	11 (7%)
Echec d'implantation	3 (2%)
Contact avec l'endothélium	2 (1%)
Mauvais positionnement	2 (1%)
Micro-stent largué dans la chambre antérieure (retrait et remplacement réalisés avec succès)	1 (0,6%)
Essais multiples avant implantation définitive	1 (0,6%)
Collapsus de la chambre antérieure	1 (0,6%)
Endommagement de l'iris	1 (0,6%)
Douleur oculaire pendant l'implantation	1 (0,6%)

Evénements indésirables oculaires postopératoires :

Nature	Bras randomisé chirurgie combinée [1] n=116 - n (%)	Bras randomisé chirurgie isolée de la cataracte [2] n=117 - n (%)	Bras non randomisé chirurgie combinée [3] n=48 - n (%)	Groupe chirurgie combinée [1]+[3] n=164 - n (%)
Œdème cornéen	9 (7,8%)	11 (9,4%)	2 (4,2%)	11 (6,7%)
Cellules dans la chambre antérieure	4 (3,4%)	2 (1,7%)	2 (4,2%)	6 (3,7%)
Abrasion cornéenne	3 (2,6%)	2 (1,7%)	1 (2,1%)	4 (2,4%)
Perte d'acuité visuelle (au moins une ligne à 3 mois de suivi ou après)	8 (6,9%)	12 (10,3%)	3 (6,3%)	11 (6,7%)
Obstruction du micro-stent	5 (4,3%)	0	2 (4,2%)	7 (4,3%)
Pression intraoculaire élevée	4 (3,4%)	5 (4,3%)	1 (2,1%)	5 (3%)
Mauvais positionnement du micro-stent	3 (2,6%)	0	2 (4,2%)	5 (3%)
Pression intraoculaire élevée nécessitant un traitement hypotonisant ou une intervention chirurgicale	1 (0,9%)	3 (2,6%)	0	1 (0,6%)
Œdème maculaire	1 (0,9%)	2 (1,7%)	0	1 (0,6%)
Œdème maculaire cystoïde	1 (0,9%)	1 (0,9%)	1 (2,1%)	2 (1,2%)
Uvéite	1 (0,9%)	0	1 (2%)	2 (1,2%)
Saignements	1 (0,9%)	0	0	1 (0,6%)
Hypotonie transitoire	1 (0,9%)	0	0	1 (0,6%)
Décollement choroïdien	0	1 (0,9%)	0	0
Endophtalmie	0	1 (0,9%)	0	0

Interventions chirurgicales secondaires liées à la pose du micro-stent imputables à la pose du micro-stent iSTENT :

Nature	Bras randomisé chirurgie combinée [1] n=116 - n (%)	Bras non randomisé chirurgie combinée [2] n=48 - n (%)	Groupe chirurgie combinée [1]+[2] n=164 - n (%)
Repositionnement du micro-stent	3 (2,6%)	0	3 (1,8%)
Laser (désobstruction du micro-stent)	1 (0,9%)	1 (2,1%)	2 (1,2%)
Retrait et remplacement du micro-stent	1 (0,9%)	0	1 (0,6%)

Commentaires	- Etude en ouvert - Méthode de randomisation non renseignée - Méthode de remplacement des données manquantes décrite - Calcul du nombre de sujets nécessaires - Analyse du critère de jugement principal réalisée en intention de traiter - Biais d'exécution et de suivi potentiels majeurs - Etude financée par GLAUKOS Corporation
---------------------	---