

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

20 octobre 2015

CONCLUSIONS

iSTENT, micro-stent de pontage trabéculaire

Demandeur : GLAUKOS CORPORATION (Etats-Unis)

Fabricant : GLAUKOS CORPORATION (Etats-Unis)

Seuls certains modèles et références proposés par le demandeur sont retenus (cf. page 3)

Indications retenues :	Chirurgie de micro-pontage trabéculaire combinée avec la chirurgie de la cataracte chez des patients ayant un glaucome chronique à angle ouvert de sévérité modérée, mal équilibré par les traitements médicamenteux optimisés (bithérapie ou trithérapie)
Service Attendu (SA) :	Suffisant dans le cadre de la chirurgie combinée avec celle de la cataracte, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du micro-stent de pontage trabéculaire dans le rétablissement du drainage de l'humeur aqueuse ; - l'intérêt de santé publique, compte tenu de la gravité du glaucome. Insuffisant dans le cadre de la chirurgie isolée du glaucome, l'intérêt du dispositif ne pouvant être établi dans cette indication au vu des données fournies dans le dossier médico-technique.
Comparateur retenu :	Chirurgie de la cataracte seule, associée à un traitement médicamenteux
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV (amélioration mineure)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données spécifiques - chirurgie combinée avec celle de la cataracte :</u> ► 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) : prospective, multicentrique, comparative, sur 289 patients suivis 2 ans ; ► Etude prospective, monocentrique, comparative, sur 47 patients suivis 12 mois. <u>Données spécifiques - chirurgie isolée :</u> ► Résultats intermédiaires non comparatifs d'une étude contrôlée, randomisée, monocentrique, sur 120 patients suivis 18 mois visant à évaluer l'intérêt thérapeutique d'une implantation multiple de l'iSTENT ; ► Série de cas prospective monocentrique, sur 39 patients suivis 18 mois.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	La Commission recommande que l'implantation de l'iSTENT soit pratiquée uniquement par des chirurgiens spécialisés dans la chirurgie du glaucome ainsi que dans la chirurgie de la cataracte par phacoémulsification et recevant une formation spécifique à la technique. La prise en charge doit être assurée dans la limite d'un micro-stent par intervention de chirurgie de cataracte associée. Les critères de sélection des patients sont les suivants : ► Patients de plus de 18 ans ; ► Pression intraoculaire comprise entre 22 et 38 mmHg après wash-out ; ► Acuité visuelle au moins égale à 1/10 ; ► Cornée claire ; ► Œil non inflammatoire ; ► Absence d'anomalie anatomique du segment antérieur.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude clinique prospective comparant, après une période de wash-out, la chirurgie iSTENT associée à celle de la cataracte avec la chirurgie de la cataracte seule, sur un suivi de 5 ans. Des résultats intermédiaires à 2 ans sont attendus lors de la demande de renouvellement, en termes : ► d'efficacité (pourcentage de patients ayant une baisse d'au moins 20% de la pression intraoculaire par rapport au stade pré-opératoire [critère de jugement principal], consommation de traitements hypotonisants...) ; ► de sécurité (événements indésirables menaçant la vue, taux de repositionnement, explantation...).
Population cible :	Entre 4 000 et 5 000 patients par an

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

Seules les références en gras ont été retenues par la Commission.

- ▶ **GTS100L : iSTENT débit gauche attaché à l'inserteur jetable ;**
- ▶ **GTS100R : iSTENT débit droit attaché à l'inserteur jetable ;**
- ▶ GTS100i : inserteur autonome (aucun stent pré-chargé).

L'inserteur, dépourvu de stent, est un accessoire non éligible à l'inscription sur la LPPR.

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 : « patients souffrant de glaucome à angle ouvert, ou pigmentaire ou pseudoexfoliatif, de sévérité légère à modérée, c'est-à-dire aux stades précoces du glaucome, et qui sont mal équilibrés par les traitements médicamenteux. iSTENT peut être utilisé au cours d'une chirurgie isolée du glaucome, ou 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 (trabéculéctomie).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une 2^{ème} demande d'inscription sous nom de marque sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical implantable (DMI) de classe III, notification par British Standards Institution (BSI, n°0086), Royaume Uni.

03.2. DESCRIPTION

L'iSTENT (= GTS100) est un stent de micro-pontage. Il existe en 2 versions : GTS100L pour l'œil gauche et GTS100R pour l'œil droit.

Il est en titane non ferreux de grade chirurgical compatible à l'IRM (3 Tesla ou moins) et revêtu d'héparine. Il est destiné à être posé par voie *ab interno* (ie au travers de la cornée).

L'orifice de sortie de l'iSTENT laisse passer un flux maximal d'humeur aqueuse de 2,5µL / minute.

Les principales caractéristiques techniques de ce dispositif sont les suivantes :

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

L'iSTENT pré-chargé dans le système est inséré de façon manuelle par le chirurgien.

Le demandeur revendique l'utilisation d'un seul dispositif iSTENT en chirurgie combinée avec celle de la cataracte ou en chirurgie isolée.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'iSTENT vise à créer une ouverture perméable dans le trabéculum cornéoscléral dans le but 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 réalisée.

Le demandeur propose la création de 3 intitulés pour les actes concernés par la demande :

- ▶ « Micro-pontage trabéculaire *ab interno* à l'aide d'un stent » ;
- ▶ « Explantation d'un stent de micro-pontage *ab interno* » ;
- ▶ « Repositionnement d'un stent de micro-pontage *ab interno* ».

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. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Le dispositif iSTENT (GTS100) a été évalué pour la première fois par la CNEDiMTS le 09 juillet 2013¹ dans les indications de 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.

La Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant, l'intérêt du dispositif n'ayant pu être établi au vu des données cliniques disponibles. Les éléments transmis étaient les suivants :

- ▶ 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) : étude 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

¹ Avis de la Commission du 09/07/2013 relatif à iSTENT, micro-stent de pontage trabéculaire. HAS ; 2013. <http://www.has-sante.fr>

de la cataracte combinée à l'implantation du dispositif iSTENT en termes d'efficacité et de complications à 2 ans de suivi.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Données analysées lors de l'évaluation antérieure (avis du 09 juillet 2013)

Deux évaluations technologiques du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)^{2,3} et de la *Food and Drug Administration* (FDA)⁴ ont été identifiées et six études cliniques publiées ont été fournies (Samuelson *et al.*⁵, Fea *et al.*⁶, Fernandez-Barrientos *et al.*⁷, Spiegel *et al.*⁸, Vandewalle *et al.*⁹, Arriola *et al.*¹⁰). Parmi ces publications, ont été retenues :

- ▶ les 2 évaluations technologiques ;
- ▶ 4 études ayant été prises en compte dans les évaluations technologiques ;
- ▶ les résultats les plus récents (2 ans de suivi) de l'étude de Samuelson⁵ exposés dans le rapport de la FDA (étude IDE - *Investigational Device Exemption*).

L'étude d'Arriola¹⁰ n'a pas été prise en compte dans les rapports d'évaluations technologiques et n'a pas été retenue dans le cadre de l'évaluation compte tenu de son schéma (étude non comparative) et de l'effectif limité (19 patients).

Evaluation technologique du NICE – Royaume-Uni^{2,3}

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, 6 études ont été retenues¹¹ :

- ▶ L'étude de Samuelson⁵ 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 Fea⁶ 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

² National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of trabecular stent bypass microsurgery for open-angle glaucoma. London: NICE; 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13157/52560/52560.pdf>

³ 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>

⁴ Food and Drug Administration. Summary of safety and effectiveness data. Glaukos iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent (Models: GTS100R, GTS-100L) and Insertor (GTS-100i) – P080030. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080030b.pdf

⁵ 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

⁶ 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

⁷ Fernández-Barrientos Y, García-Feijó J, Martínez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernández-Pérez C, García Sánchez J. Fluorophotometric study of the effect of the glaukos trabecular microbypass stent on aqueous humor dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3327-32

⁸ Spiegel D, Wetzel W, Neuhaus 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

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

¹⁰ Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, Díaz-Valle D, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, García-Feijó 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

¹¹ Dont 4 fournies par le fabricant

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 Spiegel⁸ 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 Vandewalle⁹ 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 Spiegel¹² 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 Fea¹³ rapportant les résultats liés à la pose du dispositif iSTENT chez 1 patient à 1 an de suivi.

L'étude de Fernandez-Barrientos⁷ 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. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les changements de flux de l'humeur aqueuse par fluorophotométrie. Elle n'a pas été incluse dans l'analyse du NICE.

Au total, l'analyse portait sur plus de 350 patients issus de 2 essais contrôlés randomisés, 3 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 d'un dispositif par intervention et la possibilité d'associer cet acte à la chirurgie de la cataracte.

Selon les trois experts du Royal College of Ophthalmologists consultés :

- ▶ Le comparateur de cette nouvelle technique devrait être les collyres hypotonisants, la trabéculotomie ou la trabéculoplastie.
- ▶ Le critère d'efficacité est la mesure de la pression intraoculaire à long terme.
- ▶ Il existe une courbe d'apprentissage qui peut expliquer certains événements indésirables (mauvais positionnement ou obstruction de l'implant).
- ▶ Le bénéfice d'implanter plusieurs micro-stents lors de la même procédure n'est pas établi.
- ▶ Il s'agit d'une procédure d'implantation simple et facilement accessible après une formation spécifique aux ophtalmologistes pratiquant la chirurgie de la cataracte.
- ▶ Dans la configuration où l'identification de l'angle irido-cornéen est difficile, peu de chirurgiens seraient capables d'implanter le micro-stent.

Agrément de la FDA – Etats-Unis¹⁴

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 :

¹² 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

¹³ 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

¹⁴ Food and Drug Administration. Approval Letter. Glaukos iStent Trabecular Micro-Bypass Stent (Models: GTS100R, GTS-100L) and Inserter (GTS-100i) – P080030. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/p080030a.pdf

- ▶ d'une étude clinique (IDE) prospective, multicentrique avec :
 - un versant contrôlé randomisé portant sur 239 patients répartis dans le groupe « chirurgie de la cataracte combinée à la pose du micro-stent iSTENT » ou dans le groupe « chirurgie isolée de la cataracte » ;
 - un versant non randomisé de 50 patients ayant bénéficié du traitement combiné de la cataracte et du glaucome.
 - une durée de suivi de 2 ans (cette étude est une actualisation de l'étude de Samuelson⁵) ;
- ▶ de l'avis d'un groupe d'experts mandaté par la FDA. Ce panel a répondu à 3 questions :
 - Les données de sécurité sont-elles suffisantes → Oui : 7 ; Non : 1.
 - Les données d'efficacité sont-elles suffisantes → Oui : 6 ; Non : 2.
 - La balance bénéfice / risques est-elle favorable → Oui : 7 ; Non : 1.

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 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.

Ces 3 études sont en cours ; des données intermédiaires ont été transmises dans la nouvelle demande d'inscription (cf. infra).

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 2010⁵ rapportant le suivi des patients à 1 an. Disposant de résultats à plus long terme dans le rapport⁴ d'évaluation de la FDA en vue de l'obtention de l'agrément PMA, seuls ces résultats sont rapportés.

Cette étude comprend :

- ▶ 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 ;
- ▶ 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%).

Cette étude, en ouvert, est financée par GLAUKOS Corporation. La méthode de randomisation n'est pas renseignée. La méthode de remplacement des données manquantes et le calcul du nombre de sujets nécessaires sont décrits. L'analyse du critère de jugement principal est réalisée en intention de traiter. La méthodologie de cette étude fait apparaître des biais d'évaluation et de suivi potentiels majeurs.

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

Nouvelles données transmises

Les données cliniques fournies par le demandeur portent sur la chirurgie d'implantation de micro-stent de pontage trabéculaire, combinée avec la chirurgie de la cataracte, mais également sur la chirurgie isolée. A noter, plusieurs études fournies à l'appui de la demande renseignent une hospitalisation en ambulatoire pour certains patients.

L'industriel a transmis les résultats des études demandées par la FDA en 2012 :

- ▶ les résultats de l'étude clinique « Post Approval »¹⁵, relative à la poursuite de l'étude IDE ;
- ▶ les données intermédiaires d'une seconde étude clinique « Post Approval Study »¹⁶ ;
- ▶ les données intermédiaires du registre « Post Approval Registry »¹⁷.

¹⁵ Post-approval study of the Glaukos iSTENT trabecular micro-bypass stent system in conjunction with cataract surgery: extended follow-up of the premarket cohort. Katz LJ *et al.* Study number GTS100-PAS

¹⁶ A prospective, randomized, controlled, parallel groups, multicenter post-approval study of the Glaukos iSTENT trabecular micro-bypass stent system in conjunction with cataract surgery. Interim post-approval study report. Study number GTS100-PAS2

De plus, 4 études cliniques spécifiques de l'iSTENT ont été versées au dossier médico-technique, dont un résumé de congrès de Neuhann¹⁸, non retenu.

L'ensemble des données cliniques fournies est synthétisé dans le tableau ci-dessous.

iSTENT															
Etude / statut	Groupe traitement	Groupe contrôle	Suivi	Principaux résultats											
Toute chirurgie iSTENT (registre)															
GTS100-PAR ¹⁷ en cours	Patients consécutifs (n=8)		3 ans	--											
Chirurgie iSTENT + cataracte															
GTS100-PAS ¹⁵ data à 5 ans non publié	Cataracte + iSTENT (n=73)	Cataracte (n=35)	5 ans	Critère principal : taux d'EI à 5 ans 29,9% d'EI (Cataracte + iSTENT) à 6 ans 45,7% d'EI (Cataracte) à 6 ans											
GTS100-PAS ²¹⁶ en cours, non publié	Cataracte + iSTENT (n=3)	Cataracte (n=6)	5 ans	--											
Belovay et al. ²⁰ publié	Cataracte + 3 iSTENT (n=25)	Cataracte + 2 iSTENT (n=28)	12 mois	<table><tr><td>Critère principal : PIO à 1 an</td><td>PIO basale (mmHg)</td><td>PIO à 1 an (mmHg)</td></tr><tr><td>Groupe « 2 iSTENT »</td><td>17,3 ± 4</td><td>13,8* ± ND ↳ PIO de 3,5 mmHg</td></tr><tr><td>Groupe « 3 iSTENT »</td><td>18,6 ± 4</td><td>14,8* ± ND ↳ PIO de 3,9 mmHg (ns)</td></tr></table>			Critère principal : PIO à 1 an	PIO basale (mmHg)	PIO à 1 an (mmHg)	Groupe « 2 iSTENT »	17,3 ± 4	13,8* ± ND ↳ PIO de 3,5 mmHg	Groupe « 3 iSTENT »	18,6 ± 4	14,8* ± ND ↳ PIO de 3,9 mmHg (ns)
				Critère principal : PIO à 1 an	PIO basale (mmHg)	PIO à 1 an (mmHg)									
				Groupe « 2 iSTENT »	17,3 ± 4	13,8* ± ND ↳ PIO de 3,5 mmHg									
				Groupe « 3 iSTENT »	18,6 ± 4	14,8* ± ND ↳ PIO de 3,9 mmHg (ns)									
*p<0,001 versus PIO basale / ND : non déterminé ns : non significatif entre les 2 groupes															
Chirurgie iSTENT isolée															
Katz et al. ²¹ en cours, non publié	1 iSTENT (n=39) 2 iSTENT (n=40) 3 iSTENT (n=40)	--	18 mois	↳ PIO d'au moins 20% chez 116/119 patients à 12 mois sans chirurgie secondaire (critère principal) Groupe « 1 iSTENT » : PIO _{18 mois} = 15,7 ± 1,9 mmHg Groupe « 2 iSTENT » : PIO _{18 mois} = 13,9 ± 1,2 mmHg Groupe « 3 iSTENT » : PIO _{18 mois} = 12,0 ± 1,2 mmHg Ø comparaison statistique											
Ahmed et al. ²² publié	2 iSTENT + travoprost (n=39)		18 mois	↳ PIO d'au moins 20% chez les 39 patients, avec retrait d'un médicament (critère principal) PIO _{basale} : 22,2 ± 2 mmHg sous traitement PIO _{basale} : 25,3 ± 1,8 mmHg après wash-out PIO _{12 mois} : 13,0 ± 2,4 mmHg (sous travoprost) PIO _{13 mois} : 17,1 ± 2,2mmHg après wash-out											

Cataracte + iSTENT : chirurgie de la cataracte combinée avec l'implantation de l'iSTENT

Cataracte : chirurgie de la cataracte seule

EI : événements indésirables

PIO : pression intraoculaire

ns : non significatif entre les 2 groupes

¹⁷ Glaukos iSTENT rabecular micro-bypass stent system in conjunction with cataract surgery postmarket registry. Study number GTS100-PAR

¹⁸ Neuhann T, Long term outcomes following implantation of iSTENT during small incision cataract surgery in patients with glaucoma. XXXII Congress of the ESCRS. 13-17 september 2014. London

Etude GTS100-PAS « Post Approval »¹⁵ (protocole et rapport statistique transmis) :

Cette étude porte sur les patients inclus dans l'étude IDE et en mesure de participer au nouveau suivi, dans le but d'évaluer la sécurité de l'iSTENT à long terme, en cas d'utilisation combinée avec la chirurgie de la cataracte. Sur les 27 centres ayant participé à l'étude pivot, 25 poursuivent l'étude. Sur les 255 patients éligibles, 108 ont été inclus, dont 73 provenant du bras « chirurgie combinée » (51 du sous-groupe randomisé et 22 du sous-groupe non randomisé) et 35 du bras « chirurgie isolée de la cataracte ». Les motifs de non-inclusion des 147 patients restant sont les suivants : incapacité à participer à l'étude (n=77), décès (n=29), perdus de vue (n=27) et non-participation de 2 centres (n=14). A la 2^{ème} inclusion, les patients du groupe « chirurgie combinée » sont âgés en moyenne de $78 \pm 8,0$ ans et ceux du groupe « chirurgie isolée de la cataracte » sont âgés en moyenne de $75 \pm 8,4$ ans. Le suivi moyen est de 6,6 ans dans le groupe « chirurgie combinée » et de 6,8 ans dans le groupe « chirurgie isolée de la cataracte ».

Le critère de jugement principal, défini par la FDA, est le taux à 5 ans d'événements indésirables pouvant compromettre la vue (perte de BCVA¹⁹ ≥ 3 lignes *versus* basal, endophtalmie, décompensation cornéenne, décollement de la rétine, hémorragie choroïdienne sévère, décollement choroïdien sévère et hypertension oculaire sévère par blocage de l'angle iridocornéen, notamment).

D'un point de vue méthodologique, il s'agit d'une étude de non infériorité. L'analyse statistique est fondée sur l'hypothèse suivante : la non-infériorité est établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90% et 95% de la différence des événements indésirables menaçant la vue à 5 ans est inférieure au seuil prédéfini de 5% entre les bras entre le groupe « chirurgie combinée » et le groupe « chirurgie isolée de la cataracte ».

Les principaux résultats à 6 ans rapportent un taux d'événements indésirables pouvant compromettre la vue de 45,7% dans le groupe « chirurgie isolée de la cataracte » et de 29,9% dans le groupe « chirurgie combinée » (27,8% dans le bras randomisé et 34,3% dans le bras non randomisé).

En termes de complications, 60/73 (82,2%) patients du groupe « chirurgie combinée » ont eu au moins un événement indésirable post-opératoire, avec principalement sécheresse oculaire (n=18), opacification de la capsule postérieure (n=18) et baisse de l'acuité visuelle (n=7). Dans le groupe « chirurgie isolée de la cataracte », 28/35 (80%) patients ont eu au moins un événement indésirable post-opératoire, avec principalement les mêmes incidents, à savoir, sécheresse oculaire (n=7), opacification de la capsule postérieure (n=9) et baisse de l'acuité visuelle (n=17). Par ailleurs, 1 cas d'obstruction de stent (résolu par laser) et 1 cas de mauvais positionnement ont été rapportés.

Dans cette étude, le biais d'attrition est majeur avec un suivi limité à 108 patients (dont 22 patients non randomisés) sur les 255 éligibles. Aucune analyse de sensibilité n'est prévue au protocole. Les résultats sur le critère de jugement principal sont calculés avec un intervalle de confiance unilatéral à 90% (intervalle défini par la FDA) et à 95%, ce qui en unilatéral augmente le risque de conclure à tort (un intervalle de confiance en unilatéral à 97,5% est attendu). La marge de non-infériorité de 5% n'est pas justifiée dans le protocole et l'étude ne précise pas si l'analyse est réalisée en *per protocole* ou intention de traiter. Une analyse de supériorité n'est pas prévue au protocole. Les données rapportées ne permettent pas de conclure sur la non-infériorité de la chirurgie combinée par rapport à la chirurgie isolée de la cataracte.

Etude GTS100-PAS2 « Post Approval Study »¹⁶ (protocole et rapport intermédiaire transmis) :

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique (20 à 45 centres), en ouvert, visant à comparer à long terme la sécurité de la chirurgie de la cataracte isolée à la

¹⁹ BCVA : best corrected visual acuity – échelle américaine fondée sur le tableau de Snellen permettant d'évaluer la meilleure vision atteinte sous correction

chirurgie de la cataracte combinée à l'implantation du dispositif iSTENT chez des patients ayant un glaucome léger à modéré. Le protocole prévoit l'inclusion de 360 patients ayant un glaucome à angle ouvert léger à modéré, avec un minimum de 288 sujets (144 par bras) évalués à 5 ans pour le critère de jugement principal qui est le taux d'événements indésirables pouvant compromettre la vue sur un suivi de 5 ans en post-opératoire. Les critères de jugement secondaires portent également sur des paramètres de sécurité (augmentation de la pression intraoculaire ≥ 10 mmHg, notamment), les critères d'efficacité n'étant pas prévus au protocole.

Le rapport intermédiaire (gel de la base de données au 21 avril 2014) est disponible et renseigne des données parcellaires, de nature descriptive, sur 9 patients randomisés sur les 26 inclus (16 centres actifs) depuis le 1^{er} juillet 2013. Le rapport final est prévu pour décembre 2023.

D'un point de vue méthodologique, il s'agit également d'une étude de non infériorité. L'analyse statistique est fondée sur l'hypothèse suivante : la non-infériorité est établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90% et 95% de la différence des événements indésirables menaçant la vue à 5 ans est inférieure au seuil prédéfini de 5% entre les bras entre le groupe « chirurgie combinée » et le groupe « chirurgie isolée de la cataracte ».

Les 9 patients décrits dans le rapport ont été randomisés dans le groupe « chirurgie isolée de la cataracte » (n=6) et le groupe « chirurgie combinée » (n=3) ; ils sont suivis jusqu'à 3 mois. Dans le groupe « chirurgie combinée », 2 échecs d'implantation de l'iSTENT sont observés (angle de la tête / hémorragie de la chambre antérieure pour le 1^{er} cas, sang dans le réseau trabéculaire dans le 2^{ème} cas). Dans chaque groupe, un cas d'élévation ≥ 10 mmHg a été rapporté et résolu de manière chirurgicale ou médicale.

Des difficultés d'inclusion des centres et des patients ont été rapportées, avec un nombre inférieur à 6 patients / mois prévu. La firme effectue des démarches pour augmenter le nombre de centres. Le protocole prévoit que les résultats sur le critère de jugement principal soient calculés avec un intervalle de confiance unilatéral à 90% et à 95%, ce qui en unilatéral augmente le risque de conclure à tort (un intervalle de confiance en unilatéral à 97,5% est attendu). De plus, la marge de non-infériorité de 5% n'est pas justifiée dans le protocole et l'étude ne précise pas si l'analyse est réalisée en *per protocole* ou intention de traiter.

Etude GTS100-PAR « Post Approval Registry »¹⁷ (protocole et rapport intermédiaire transmis) :

Il s'agit d'un registre prospectif, multicentrique (20 centres maximum) sur 500 patients consécutifs ayant un glaucome léger à modéré, implantés avec l'iSTENT aux Etats-Unis et suivis 3 ans. L'objectif de ce registre est de surveiller les événements indésirables pouvant compromettre la vue.

Le rapport intermédiaire (gel de la base de données au 21 mai 2014) est disponible et renseigne des données parcellaires sur 8 patients sur les 10 inclus (8 centres actifs) depuis le 1^{er} septembre 2013. Le rapport final est prévu pour août 2019.

Les 8 patients décrits dans le rapport sont suivis jusqu'à 1 mois. Cinq d'entre eux ont eu une chirurgie de la cataracte suivie de l'implantation de l'iSTENT (3 patients au stade de visite pré-opératoire). Aucune complication per-opératoire n'a été observée. Des événements indésirables ont été rapportés chez 4 patients sur les 5 opérés :

- ▶ Complication cornéenne, œil sec et perte du BCVA de 3 lignes ou plus par rapport au stade pré-opératoire ;
- ▶ Hémorragie sous-conjonctivale et élévation de la pression intraoculaire ≥ 10 mmHg par rapport au stade pré-opératoire (résolues) ;
- ▶ Erosion cornéenne (résolue), œil sec et perte de BCVA de 2 lignes ou plus par rapport au stade pré-opératoire ;
- ▶ Douleur oculaire (allergie).

Il manque des informations sur 2 patients inclus. Des difficultés d'inclusion des centres et des patients ont été rapportées, avec un nombre inférieur à 6 patients / mois prévu. La firme effectue des démarches pour augmenter le nombre de centres.

Le demandeur a par ailleurs transmis 3 études cliniques, dont 2 publiées, portant sur l'implantation de plusieurs dispositifs iSTENT. Elles sont décrites ci-dessous.

1. Etude Belovay et al.²⁰ : chirurgie d'iSTENT combinée avec celle de la cataracte

Elle est prospective, monocentrique et porte sur 47 patients âgés de $77,2 \pm 7,4$ ans, suivis 1 an. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un micro-pontage multiple combiné à la chirurgie de la cataracte sur la pression intraoculaire (PIO) et le nombre de traitements médicamenteux associés. Les patients ont été répartis en 2 groupes recevant 2 iSTENT (n=26) ou 3 iSTENT (n=23), en fonction de la PIO cible à atteindre, évaluée par le chirurgien. A noter, 2 patients ont reçu 2 micro-stents dans un œil et 3 dans l'autre. Les micro-stents ont été implantés avec une séparation d'1 à 2 heure(s) de cadran selon la répartition suivante : 2 ou 3 stents en unilatéral pour 41 patients et en bilatéral pour 6 patients. Le critère de jugement principal est la PIO à 1 an.

Les principaux résultats rapportent une baisse significative de la PIO à un an pour l'ensemble de l'effectif, passant de $18,0 \pm 4$ mmHg à $14,3 \pm 2,9$ mmHg ($p < 0,001$), avec une réduction de 3,5 mmHg dans le groupe de 2 iSTENT et de 3,9 mmHg dans le groupe de 3 iSTENT, sans différence statistique entre ces 2 groupes. A 1 an de suivi, 41 yeux sur 53 (77%) ont atteint leur PIO cible.

La prise moyenne de médicaments est passée de $2,7 \pm 1$ à $0,7 \pm 1,1$ à 1 an, avec la prise d'1 médicament dans le groupe de 2 iSTENT et de 0,4 médicament dans le groupe de 3 iSTENT ($p < 0,001$ entre les 2 groupes).

En termes de complications, la plus fréquente était l'obstruction de la lumière du stent dans 8 yeux en post-opératoire précoce, traités avec succès. Un hyphéma a eu lieu dans un œil le lendemain de l'intervention, résolu au bout de 4 semaines. Un cas de mauvais positionnement de stent a été observé, sans action menée.

Dans cette étude, sur les 53 yeux, 22 ont un glaucome de stade avancé (23 et 8 avec un stade modéré et léger, respectivement) alors que la demande d'inscription concerne les stades léger à modéré. L'étude est en ouvert, les ophtalmologistes assurant les visites post-opératoires connaissaient le nombre de stents implantés, ce qui peut entraîner un biais de suivi majeur. De plus, l'étude ne décrit pas les mesures prises pour assurer chez tous les patients une prise minimale de médicaments en pré-opératoire, ce qui surestime potentiellement l'effet de la chirurgie sur la baisse de leur nombre à 1 an. Le dernier auteur de la publication est consultant pour la firme.

2. Etude Katz et al.²¹ : chirurgie isolée d'iSTENT (non publiée)

Le protocole et le rapport intermédiaire de cette étude prospective, contrôlée randomisée ont été transmis. L'objectif est d'évaluer la diminution de la pression intraoculaire (PIO) au moyen d'un, de 2 ou de 3 stent(s) chez des patients non équilibrés par 2 traitements médicamenteux. L'étude porte sur 120 patients (120 yeux) âgés en moyenne de 66,8 ans [50-87], suivis jusqu'à 5 ans et dont les résultats à 18 mois sont présentés dans le rapport intermédiaire. Ont été randomisés 119 patients selon 3 groupes : 39 dans le groupe « 1 iSTENT » et 40 dans chaque groupe restant : « 2 iSTENTs » et « 3 iSTENT ». Les 2 ou 3 microstents sont implantés dans le même œil, à une distance d'1 à 2 heures de cadran. Le critère de jugement principal est le nombre de patients, quel que soit le groupe, ayant à 12 mois une réduction de la PIO supérieure ou égale à 20% par rapport à la PIO

²⁰ Belovay GW, Naqi A, Chan BJ, Rateb M, Ahmed II. Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat open-angle glaucoma. J Cataract Refract Surg. 2012 Nov;38(11):1911-7

²¹ A prospective, randomized, controlled, evaluation of open-angle glaucoma subjects on two topical hypotensive medications, implanted with one, two, or three trabecular micro-bypass stents. Katz LJ et al. Study number: GCF-033

pré-opératoire, et n'ayant eu aucune chirurgie secondaire du glaucome avant la visite des 12 mois, ni de médicament sur les 4 semaines du 12^{ème} mois.

Les principaux résultats rapportent qu'à 12 mois, 116 patients sur 119 (3 données en cours de recueil) ont une réduction de la PIO supérieure ou égale à 20% par rapport à la PIO pré-opératoire (critère principal) avec une PIO inférieure ou égale à 18 mmHg (critère secondaire). Toutefois concernant ces critères de jugement, le rapport n'indique pas les données relatives à une éventuelle chirurgie secondaire du glaucome avant la visite du 12^{ème} mois ou un traitement médicamenteux.

Une analyse supplémentaire rapporte une PIO inférieure ou égale à 15 mmHg chez respectivement 39/40 (97,5%) patients (1 donnée manquante) du groupe « 3 iSTENT », 38/40 (95%) patients du groupe « 2 iSTENT » et 27/39 (69,2%) patients (3 données manquantes) du groupe « 1 iSTENT ».

A 18 mois, la PIO est respectivement de $15,7 \pm 1,9$ mmHg dans le groupe « 1 iSTENT », $13,9 \pm 1,2$ mmHg dans le groupe « 2 iSTENT » et $12,0 \pm 1,2$ mmHg dans le groupe « 3 iSTENT » (pas de comparaison statistique).

En termes de complications, aucun événement indésirable per-opératoire n'a été observé. Une baisse de l'acuité visuelle post-opératoire a été rapportée chez 9 patients en raison de la progression de la cataracte.

Cette étude est financée par GLAUKOS Corporation. Elle est menée en simple aveugle [le patient n'a pas connaissance du nombre de stent(s) implanté(s)]. La méthode de randomisation n'est pas renseignée. Les résultats ne peuvent être interprétés en l'absence d'information sur d'éventuels traitements ou chirurgie durant le suivi des patients.

3. Etude Ahmed *et al.*²² : chirurgie isolée d'iSTENT

Il s'agit d'une série de cas prospective, monocentrique portant sur 39 patients implantés, âgés en moyenne de $62,8 \pm 12,6$ ans et analysés avec un suivi de 18 mois. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité de l'implantation de 2 iSTENT associée au traitement médical post-opératoire par Travoprost²³ chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert, non équilibré par 2 traitements médicamenteux. Les 2 microstents sont implantés dans le même œil, à une distance de 2 heures de cadran et dans des directions opposées. Le critère de jugement principal est la proportion de patients ayant une réduction moyenne de la pression intraoculaire (PIO) supérieure ou égale à 20% à 12 mois, avec retrait d'un médicament.

Les principaux résultats rapportent chez les 39 patients une baisse d'au moins 20% de la PIO par rapport au stade pré-opératoire et le retrait d'un médicament à 12 mois, soit une PIO moyenne passant de $25,3 \pm 1,8$ mmHg (après wash-out pré-opératoire) à $13,0 \pm 2,4$ mmHg à 12 mois, sous Travoprost. A 13 mois, la PIO remonte à $17,1 \pm 2,2$ mmHg après une période de wash-out sans Travoprost, puis diminue à $11,8 \pm 2,1$ mmHg à 18 mois, en réponse à la reprise de Travoprost.

L'effet spécifique de la chirurgie par micro-stents s'apprécie en comparant les 2 mesures de PIO après wash-out pré-opératoire ($25,3 \pm 1,8$ mmHg) et à 13 mois ($17,1 \pm 2,2$ mmHg - pas de comparaison statistique).

En termes de complications, aucun événement indésirable per-opératoire n'a été observé. Des événements indésirables post-opératoires ont été rapportés chez 7 patients : 1 cas d'hypotonie transitoire, 4 cas d'aggravation de la cataracte avec perte relative de l'acuité visuelle, 1 cas de réduction transitoire de l'acuité visuelle et 1 cas d'ulcère cornéen à 14 mois, résolu à la dernière visite.

Il s'agit d'une étude exploratoire, menée dans le cadre de la chirurgie isolée sur un nombre limité de patients. Elle est ouverte et non comparative.

²² Ahmed II, Katz LJ, Chang DF, Donnenfeld ED, Solomon KD, Voskanyan L, Samuelson TW. Prospective evaluation of microinvasive glaucoma surgery with trabecular microbypass stents and prostaglandin in open-angle glaucoma. J Cataract Refract Surg. 2014 Aug;40(8):1295-300.

²³ Analogue de prostaglandines

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur sur iSTENT rapportent entre juin 2013 (précédente demande d'inscription) et juin 2014 une uvéite bilatérale, au Royaume-Uni. A titre informatif, l'industriel rapporte 1 140 dispositifs iSTENT distribués en France depuis janvier 2009 ; ce nombre s'élève à 80 195 aux Etats-Unis depuis juin 2012.

De plus, les événements indésirables rapportés sur cette période sont les suivants :

- ▶ Hyphéma (n=24) ;
- ▶ Lésion de l'iris (n=10) ;
- ▶ Mauvais positionnement (n=9) ;
- ▶ Augmentation de la pression intraoculaire (n=9) ;
- ▶ Déplacement du stent (n=6) ;
- ▶ Hypotonie (n=6) ;
- ▶ Obstruction du stent (n=4) ;
- ▶ Explantation (n=4) ;
- ▶ Douleur (n=4) ;
- ▶ Irritation (n=3) ;
- ▶ Cyclodialyse (n=3) ;
- ▶ Endophtalmie aseptique (n=2)
- ▶ Hypopion (n=2)
- ▶ Kératite (n=1)
- ▶ Œdème maculaire cystoïde (n=1)
- ▶ Atteinte de la cornée (n=1)
- ▶ Endophtalmite (n=1)
- ▶ Inflammation (n=1)

Ces événements indésirables sont le plus souvent transitoires après l'implantation. Quelques cas portent sur un mauvais positionnement ou une obstruction de l'iSTENT. La revue Wellik *et al.*²⁴ sur l'ensemble des études sur l'iSTENT rapporte qu'une occlusion ou un mauvais positionnement nécessite une intervention chirurgicale secondaire chez 4,5% à 11,3% des patients.

Ces éléments sont mis en perspective avec les taux de complication des alternatives, rapportés dans le rapport annuel de la Société Française d'Ophtalmologie²⁵, la trabéculéctomie donne 80% de succès à 2 ans avec un taux de complications de 50%, le plus souvent mineures et réversibles. La sclérectomie profonde donne 50% de succès en l'absence de traitement par collyre associé et 90% avec traitement médical associé avec un taux de complications moindre que la trabéculéctomie.

Au total, depuis la précédente évaluation dans le cadre de la chirurgie de l'iSTENT combinée avec celle de la cataracte, le demandeur a transmis les résultats de 3 études complémentaires demandées par la FDA (données intermédiaires pour 2 d'entre elles). Une étude visant à évaluer l'implantation multiple de l'iSTENT est également fournie. A noter, l'ensemble des études fournies est financé par GLAUKOS Corporation et rapporte une utilisation du dispositif iSTENT par un nombre limité de chirurgiens.

Malgré l'absence de données cliniques à long terme et compte tenu de la baisse de la pression intraoculaire engendrée par le micro-pontage trabéculaire via l'iSTENT, la Commission estime que le rapport effet thérapeutique / risques est favorable à son utilisation dans le cadre de la chirurgie du glaucome chronique à angle ouvert chez des patients opérés de la cataracte.

²⁴ Wellik SR, Dale EA. A review of the iStent trabecular micro-bypass stent: safety and efficacy. Clin Ophthalmol. 2015 Apr 15;9:677-84

²⁵ Glaucome primitif à angle ouvert. Rapport annuel de la Société française d'ophtalmologie (SFO). Mai 2014. Editions Masson

Dans le cadre de la chirurgie isolée du glaucome au moyen de l'iSTENT, les données intermédiaires à 1 an d'une étude contrôlée randomisée visant à évaluer l'intérêt de 1, 2 ou 3 stent(s), ainsi qu'une série de cas (n=39) sont transmises. Ces données, ne comparant pas l'iSTENT aux traitements existants, ne permettent pas de conclure sur son efficacité en chirurgie isolée.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Des données exploitables sur l'efficacité et la sécurité de l'iSTENT à long terme restent manquantes dans le cadre de la chirurgie combinée avec celle de la cataracte.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de l'European Glaucoma Society²⁶, 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 :

- ▶ 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^{26,27}.

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, la chirurgie au laser peut être utilisée 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

²⁶ European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for glaucoma. 4th edition, 2014

²⁷ Haute Autorité de Santé. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Saint-Denis La Plaine, 2006.

aqueuse. Cette technique peut être proposée en première intention ou lorsque le traitement médicamenteux ne suffit pas^{26,27}.

Les traitements par chirurgie filtrante 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^{26,27} :

- ▶ La chirurgie pénétrante perforante avec la trabéculéctomie 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 viscocanalostomie 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^{26,27}.

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.

Chez les patients glaucomateux opérés de la cataracte, l'implantation de l'iSTENT sur le même temps opératoire permet de retarder la progression du glaucome au moyen d'une chirurgie mini-invasive à bas risque, les 2 interventions partageant les mêmes conditions opératoires (plateau technique, composition des équipes, certains gestes per-opératoires).

L'implantation du micro-stent iSTENT par voie ab interno permettrait d'élargir l'arsenal thérapeutique du glaucome chronique à angle ouvert de stade modéré, mal équilibré par les traitements médicamenteux hypotonisants.

- ▶ *Dans le cadre d'une chirurgie du glaucome combinée avec celle de la cataracte, la place de l'iSTENT dans la stratégie thérapeutique est définie par celle de la chirurgie de la cataracte.*
- ▶ *Dans le cadre de la chirurgie isolée du glaucome au moyen de l'iSTENT, en l'absence de donnée comparative avec d'autres traitements, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être établie.*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données fournies, la Commission estime que l'iSTENT a un intérêt thérapeutique dans les indications de glaucome chronique à angle ouvert. Son utilisation a un intérêt lorsqu'elle est combinée avec la chirurgie de la cataracte, compte tenu des conditions opératoires identiques et du caractère mini-invasif du micropontage.

Néanmoins, les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour se prononcer sur son intérêt en chirurgie isolée du glaucome.

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'âge²⁸. 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. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'incidence du glaucome et de la cataracte augmentent fortement avec l'âge. Concernant le glaucome, selon le rapport de la HAS de 2006²⁷, la fréquence observée du glaucome était estimée à 3 % sur l'ensemble de la population française et à 8 % chez les 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.

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 2000²⁹. 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.

Aucune donnée épidémiologique ne permet par ailleurs de connaître la proportion de patients atteints simultanément de cataracte et de glaucome léger à modéré mal équilibré par les traitements médicamenteux. En France, les seules données disponibles reposent sur une analyse de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) au travers de l'ensemble des soins de court séjour nécessitant une hospitalisation (activités de Médecine Chirurgie et Obstétrique MCO) dans les établissements publics et privés.

04.2.3. IMPACT

L'ISTENT répond à un besoin couvert par la chirurgie du glaucome, en particulier par la trabéculoplastie au laser, proposée avant la chirurgie filtrante, dans un stade modéré, après échec du traitement médicamenteux.

²⁸ Organisation pour la Prévention de la Cécité (OPC). Le Glaucome.
<http://opc.asso.fr/?Le-glaucome&lang=fr&gclid=CIfu8zexLYCFYHHtAod2GIAmQ> [consulté le 03/07/2015]

²⁹ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte. Paris : ANAES ; 2000.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu du caractère de gravité du glaucome, ainsi que des limites ou des complications des traitements conventionnels, le micro-stent de pontage trabéculaire iSTENT a un intérêt pour la santé publique en chirurgie combinée avec celle de la cataracte.

Son intérêt de santé publique ne peut être établi en chirurgie isolée du glaucome, en l'absence de donnée comparative avec d'autres options thérapeutiques.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu par l'iSTENT est :

- suffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, dans les indications de chirurgie de micro-pontage trabéculaire combinée avec la chirurgie de la cataracte chez des patients ayant un glaucome chronique à angle ouvert de sévérité modérée, mal équilibré par les traitements médicamenteux optimisés (bithérapie ou trithérapie) ;
- insuffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, dans le cadre de son utilisation en chirurgie isolée du glaucome.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La Commission recommande que l'implantation de l'iSTENT soit pratiquée uniquement par des chirurgiens spécialisés dans la chirurgie du glaucome ainsi que dans la chirurgie de la cataracte par phacoémulsification et recevant une formation spécifique à la technique.

La prise en charge doit être assurée dans la limite d'un micro-stent par intervention de chirurgie de cataracte associée.

Les critères de sélection des patients sont les suivants :

- ▶ Patients de plus de 18 ans ;
- ▶ Pression intra-oculaire comprise entre 22 et 38 mmHg après wash-out ;
- ▶ Acuité visuelle au moins égale à 1/10 ;
- ▶ Cornée claire ;
- ▶ Œil non inflammatoire ;
- ▶ Absence d'anomalie anatomique du segment antérieur.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Au regard de la stratégie thérapeutique du glaucome et dans l'indication de chirurgie combinée avec celle de la cataracte retenue par la Commission, le compareur recommandé pour l'iSTENT est la chirurgie de la cataracte seule, associée au traitement médicamenteux.

06.2. NIVEAU D'ASA

Au vu des études cliniques comparatives spécifiques rapportant à court terme une diminution de la pression intra-oculaire plus importante qu'avec la chirurgie de la cataracte seule, la Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) par rapport à la chirurgie de la cataracte seule, associée à un traitement médicamenteux.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude clinique prospective comparant, après une période de wash-out, la chirurgie iSTENT associée à celle de la cataracte avec la chirurgie de la cataracte seule, sur un suivi de 5 ans.

Des résultats intermédiaires à 2 ans sont attendus lors de la demande de renouvellement, en termes :

- ▶ d'efficacité (pourcentage de patients ayant une baisse d'au moins 20% de la pression intraoculaire par rapport au stade pré-opératoire [critère de jugement principal], consommation de traitements hypotonisants...) ;
- ▶ de sécurité (événements indésirables menaçant la vue, taux de repositionnement, explantation...).

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible des micros-stents de pontage trabéculaire correspond aux patients opérés de la cataracte, ayant un glaucome à angle ouvert modéré, mal équilibré par les traitements médicamenteux optimisés (bithérapie ou trithérapie).

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de connaître la proportion de patients atteint de glaucome de sévérité modérée, mal équilibré par les traitements médicamenteux. Les seules données disponibles concernent la prévalence du glaucome et de la cataracte^{27,29}.

Afin d'estimer la population cible, une analyse a été réalisée de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) au travers de l'ensemble des soins de court séjour nécessitant une hospitalisation (activités de Médecine Chirurgie et Obstétrique - MCO) dans les établissements publics et privés.

La sélection a porté sur les séjours au cours desquels :

- ▶ une opération de la cataracte a été réalisée (codes BFGA002, BFGA004, BFGA006 et BFGA008 selon la CCAM version 40 applicable au 02/07/2015).

et

- ▶ un diagnostic de glaucome à angle ouvert a été posé (code H401 selon la CIM 10^{ème} édition regroupant les glaucomes primitifs à angle ouvert).

En 2013, 3 643 patients atteints de glaucome ont eu une intervention de la cataracte. En 2011, cela concernait 4 872 patients.

La population cible du micro-stent iSTENT est estimée entre 4 000 et 5 000 patients par an.

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. → <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%)			
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 au critère de jugement principal	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		
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 - %	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'évaluation et de suivi potentiels majeurs - Etude financée par GLAUKOS Corporation
---------------------	--