

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 juillet 2015

CONCLUSIONS**iSTENT INJECT, micro-stent de pontage trabéculaire**

Demandeur : GLAUKOS CORPORATION (Etats-Unis)

Fabricant : GLAUKOS CORPORATION (Etats-Unis)

G2-M-IS : iSTENT INJECT

Indications revendiquées :	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 INJECT 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.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant , l'intérêt du dispositif ne pouvant être établi dans cette indication au vu des données fournies.
Données analysées :	Aucune donnée spécifique n'est transmise dans le cadre de la chirurgie combinée avec celle de la cataracte. <u>Données spécifiques - chirurgie isolée :</u> ▶ une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, ouverte, sur 192 patients suivis 12 mois ; ▶ les données intermédiaires non comparatives et spécifiques de l'iSTENT INJECT, extraites d'une étude contrôlée, randomisée, monocentrique, ouverte, sur 111 patients suivis 25 mois (résultats disponibles sur 55 patients à 12 mois) ; ▶ une série de cas prospective, multicentrique sur 99 patients suivis 12 mois.

Avis 1 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

- ▶ G2-M-IS : iSTENT INJECT (2 dispositifs pré-chargés dans un système d'injection) ;
- ▶ GTS100i : inserteur autonome (aucun stent pré-chargé).

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 INJECT 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 1^{ère} demande d'inscription 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 INJECT (= GTS400) est un stent de micro-pontage. Il peut être utilisé indifféremment dans l'œil droit ou gauche.

Il est en titane non ferreux de grade chirurgical qui est 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). Les orifices de sortie laissent passer un flux maximal d'humeur aqueuse de 2,5µL / minute.

Les principales caractéristiques techniques de ce dispositif sont les suivantes :

- ▶ Hauteur : 360 µm
- ▶ Diamètre interne base : 230 µm

- ▶ Diamètre interne collecteur : 80 µm + 4 x 50 µm
- ▶ Poids : 30 µg

Le système iSTENT INJECT est pré-chargé de 2 dispositifs implantés par injection directe dans le canal de Schlemm (bouton de déclenchement).

Le demandeur revendique l'utilisation de 2 dispositifs iSTENT INJECT en chirurgie combinée avec celle de la cataracte ou en chirurgie isolée.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'iSTENT INJECT 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

L'iSTENT INJECT est de forme et de taille différentes par rapport au stent de 1^{ère} génération de la gamme ; ce dernier ne possède qu'un orifice de sortie contrairement à l'iSTENT INJECT qui en possède plusieurs, orientés différemment par rapport à la version antérieure. Les différences techniques entre les 2 générations de stents ne permettent pas l'extrapolation des données de l'iSTENT. Ainsi, seules les données spécifiques de l'iSTENT INJECT ont été retenues pour évaluer l'intérêt du dispositif.

Aucune étude clinique fournie sur l'iSTENT INJECT ne concerne l'indication de chirurgie combinée avec celle de la cataracte. Une étude¹ en cours comparant la chirurgie d'implantation de 2 iSTENT INJECT à la chirurgie de la cataracte a par ailleurs été identifiée.

Trois études cliniques sur la chirurgie isolée d'iSTENT INJECT, dans les cas de glaucome non équilibré sous traitement médical (mono ou bi-thérapie), soutiennent la demande d'inscription. Elles sont synthétisées dans le tableau suivant.

¹ Multicenter Study Using Glaukos Trabecular Micro-Bypass Stent Model GTS400 Using the G2-M-IS Injector System in Conjunction With Cataract Surgery. NCT 01461291. Patients en cours de recrutement.

iSTENT INJECT				
Etude / statut	Groupe traitement	Groupe contrôle	Suivi	Principaux résultats
Chirurgie iSTENT INJECT isolée				
Fea <i>et al.</i> ² publié	2 iSTENT INJECT (n=94)	Bithérapie : Latanoprost/ timolol (n=98)	12 mois	Critères de jugement non hiérarchisés. Groupe « 2 iSTENT INJECT » : PIO_{basale} : 21,1 ± 1,7 mmHg sous traitement PIO_{basale} : 25,2 ± 1,4 mmHg après wash-out PIO_{12 mois} : 13,0 ± 2,3 mmHg (sans traitement) ↳ PIO de 12,2 ± 2,5 mmHg ↳ PIO ≥ 50% chez 53,2 % des patients Groupe « latanoprost / timolol » : PIO_{basale} : 20,7 ± 1,7 mmHg sous traitement PIO_{basale} : 24,8 ± 1,7 mmHg après wash-out PIO_{12 mois} : 13,2 ± 2,0 mmHg (bithérapie) ↳ PIO de 11,6 ± 2,2 mmHg ↳ PIO ≥ 50% chez 35,7 % des patients
Katz <i>et al.</i> ⁴ en cours, non publié	iSTENT SUPRA (n=57)	2 iSTENT INJECT (n=55)	25 mois	Critère de jugement principal : ↳ PIO d'au moins 20% <i>versus</i> PIO_{basale}, avec ↳ d'1 médicament A 12 mois - groupe « 2 iSTENT INJECT » (n=55) : ↳ PIO de 33% par rapport au basal sous traitement, avec n=54/55 sans médicament (critère principal) PIO_{basale} : 20,9 ± 1mmHg avec 1 traitement PIO_{basale} : 25,0 ± 1,5mmHg après wash-out PIO_{12 mois} : 13,9 ± 1,2 mmHg
Voskanyan <i>et al.</i> ⁶ publié	2 iSTENT INJECT (n=99)		12 mois	59% (58/99) des patients ont une PIO ≤ 18 mmHg sans médicament (critère principal) PIO_{basale} : 22,1 ± 3,3mmHg sous traitement PIO_{basale} : 26,3 ± 3,5mmHg après wash-out PIO_{12 mois} : 14,7 ± 3,1 mmHg

PIO : pression intraoculaire

1. Etude Fea *et al.*² :

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, ouverte, multicentrique (8 centres européens) portant sur 192 patients implantés, âgés en moyenne de 64,4 [26-83] ans et suivis 12 mois. L'objectif de l'étude est de comparer l'efficacité et la sécurité de l'implantation de 2 iSTENT INJECT en chirurgie isolée par rapport à un traitement médicamenteux consistant en une association de latanoprost / timolol³.

Après une période de wash-out, les patients ont été randomisés selon 2 groupes : 94 patients dans le groupe « 2 iSTENT INJECT » (séparation de 2 à 3 heures de cadran entre les 2 micro-stents) et 98 patients dans le groupe « médicament ».

Les critères de jugement portent sur des paramètres d'efficacité et de sécurité ; ils ne sont pas hiérarchisés. Les critères de jugement prévus au protocole sont les suivants :

- ▶ le pourcentage de patients ayant une PIO inférieure ou égale à 18 mmHg,
- ▶ la PIO moyenne à chaque visite et la réduction de PIO,
- ▶ les événements indésirables.

Les principaux résultats rapportent à 12 mois une PIO inférieure ou égale à 18 mmHg chez respectivement 87/94 (93%) des patients du groupe « 2 iSTENT INJECT » et 88/98 (90%) des patients du groupe « médicament » (pas de comparaison statistique). Dans le groupe « 2 iSTENT INJECT », la PIO moyenne passe de 25,2 ± 1,4 mmHg en basal sans traitement à 13,0 ± 2,3 mmHg à 12 mois sans traitement, soit une baisse de 12,2 ± 2,5 mmHg. Dans le

² Fea AM, Belda JI, Rekas M, Jünemann A, Chang L, Pablo L, Voskanyan L *et al.* Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. Clin Ophthalmol. 2014 May 7;8:875-82

³ Collyre associant un analogue des prostaglandines (latanoprost) et un bêtabloquant (timolol)

groupe « médicament », la PIO passe de $24,8 \pm 1,7$ mmHg en basal sans traitement à $13,2 \pm 2,0$ mmHg, soit une baisse de $11,6 \pm 2,2$ mmHg.

En termes de complications, 3 événements indésirables ont été rapportés dans le groupe « 2 iSTENT INJECT » (1 élévation de la PIO, 1 stent non visible, 1 cas de douleur / inconfort) et 2 événements indésirables ont été observés dans le groupe « médicament » (1 brûlure légère de l'œil et 1 allergie supposée au traitement médicamenteux).

Cette étude multicentrique internationale est financée par GLAUKOS Corporation. Elle est menée en ouvert, sur un suivi court (12 mois). La méthode de randomisation est décrite. Les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés et ne relèvent pas tous d'une analyse statistique (résultats descriptifs). Certains critères de jugement décrits dans la publication ne sont pas prévus au protocole. Des incohérences sont observées entre les données décrites dans la publication et celles du rapport d'étude (notamment en termes de pourcentage de patients et d'événements indésirables). Les motifs des 7 sorties d'étude du groupe « médicament » ont été décrits et l'analyse est réalisée en intention de traiter.

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

2. Etude Katz et al.⁴ :

Il s'agit d'une étude non publiée (protocole et rapport d'étude transmis), prospective, randomisée, ouverte, monocentrique. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de l'implantation de 2 iSTENT INJECT en chirurgie isolée chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert, non équilibré par un traitement médicamenteux par rapport à l'implantation d'un dispositif iSTENT SUPRA⁵. L'étude porte sur 111 patients (112 yeux) âgés en moyenne de $66,8 \pm 10,1$ ans suivis 25 mois, randomisés après une période de wash-out, selon le groupe « 2 iSTENT INJECT » avec 55 yeux et le groupe « iSTENT SUPRA » avec 57 yeux.

Le critère de jugement principal est le nombre de patients, quel que soit le groupe, ayant à 12 mois une réduction de la pression intraoculaire (PIO) supérieure ou égale à 20% par rapport à la PIO 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.

Le rapport porte sur une analyse descriptive des données relatives aux 55 yeux du groupe « 2 iSTENT INJECT », celles sur le groupe « iSTENT SUPRA » étant disponibles dans un autre rapport de la firme (non transmis).

Les résultats d'efficacité sur le groupe « 2 iSTENT INJECT » rapportent à 12 mois une PIO moyenne de $13,9 \pm 1,2$ mmHg contre $20,9 \pm 1,0$ mmHg en pré-opératoire sous traitement et $25,0 \pm 1,5$ mmHg en pré-opératoire après wash-out, soit respectivement une réduction de 33% et 44% de la PIO. Le nombre de patients avec une baisse de PIO de 20% (critère de jugement principal) n'est pas rapporté. Les données indiquent qu'à 12 mois, 54/55 patients ne poursuivent pas de traitement médicamenteux.

Les données de sécurité indiquent que 22 événements indésirables ont été observés :

- ▶ 17 progressions de la cataracte, traitées chirurgicalement ;
- ▶ 2 progressions de la cataracte, non opérée ;
- ▶ 1 élévation de la PIO conduisant à une trabéculéctomie ;
- ▶ 1 abrasion cornéenne pré-opératoire, résolue un jour après la chirurgie ;
- ▶ 1 perte intermittente de l'acuité visuelle, résolue sans intervention.

Seules les données spécifiques et non comparatives de l'iSTENT INJECT sont disponibles (analyse descriptive). Le rapport ne renseigne pas le devenir des 8 patients manquants. La

⁴ A prospective evaluation of open-angle glaucoma subjects on one topical hypotensive medication randomized to treatment with two trabecular micro-bypass stents (iSTENT INJECT) or one suprachoroidal stent (iSTENT SUPRA). Katz LJ et al. Study number: GCF-021

⁵ iSTENT SUPRA : micro-stent de 3^{ème} génération commercialisé par la société GLAUKOS Corporation. De forme et taille différentes des 2 précédentes générations, il est destiné à être implanté au niveau de l'espace supraciliaire (près de l'uvée) dans le but de réduire la pression intraoculaire.

gestion des perdus de vue est décrite pour les patients implantés. Cette étude est financée par GLAUKOS Corporation.

3. Etude Voskanyan et al.⁶ :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (18 centres) portant sur 99 patients implantés, âgés en moyenne de $66,4 \pm 10,9$ ans et suivis 12 mois. L'objectif de l'étude est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'implantation de 2 iSTENT INJECT en chirurgie isolée chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert, non équilibré par 2 traitements médicamenteux.

Les 2 iSTENT INJECT sont implantés dans le même œil au moyen de l'injecteur G2-0 (1^{ère} génération) permettant l'implantation d'un micro-stent à la fois, ou de l'injecteur G2-M-IS (2^{ème} génération) pré-chargé de 2 micro-stents. Il est prévu au protocole de prescrire à 6 mois un traitement médicamenteux (Latanoprost⁷) en cas de PIO supérieure ou égale à 18 mmHg, pendant une durée de 6 mois. Le critère de jugement principal est la proportion de patients ayant une pression intraoculaire (PIO) inférieure ou égale à 18 mmHg à 12 mois, sans traitement médicamenteux associé.

Les principaux résultats rapportent une PIO basale d'en moyenne $26,3 \pm 3,5$ mmHg (après wash-out). A 12 mois, 58/99 (59%) patients ont une PIO inférieure ou égale à 18 mmHg, sans traitement médicamenteux associé, avec une PIO moyenne de $14,7 \pm 3,1$ mmHg. La proportion de ces patients atteint 71/99 (72%), indépendamment d'un traitement médical, avec une PIO moyenne de $15,7 \pm 3,7$ mmHg (PIO basale indépendamment du traitement = $22,1 \pm 3,3$ mmHg). A 6 mois de suivi, 23 patients (23%) entament un traitement de 6 mois par Latanoprost.

En termes de complications, 18 événements indésirables sont rapportés et résolus sans séquelle :

- ▶ 10 cas d'élévation de la PIO, dont 3 liés à une obstruction de stent traitée par chirurgie laser,
- ▶ 3 autres cas d'obstruction de stent, résolus sans traitement. Une sclérectomie profonde a été réalisée chez un de ces patients pour élévation secondaire de la PIO,
- ▶ 1 mauvais positionnement de stent,
- ▶ 4 cas divers (aggravation de la cataracte, réaction allergique, inflammation intraoculaire, hémorragie sous-conjonctivale).

Il s'agit d'une étude pilote sur l'implantation de l'iSTENT INJECT en chirurgie isolée du glaucome. Elle est non comparative, en ouvert et a été conduite sur 18 centres dont un représente près de 45% de l'effectif et 6 n'ont pas inclus de patients ; ces éléments peuvent entraîner des biais de sélection et de suivi. La gestion des perdus de vue n'est pas renseignée. L'analyse est réalisée en *per protocole* (les données de 7 perdus de vue et de 4 patients ayant eu une intervention secondaire n'ont pas été prise en compte dans l'analyse du critère de jugement principal). Le calcul du nombre de sujets nécessaire n'est pas renseigné. Cette étude est financée par GLAUKOS Corporation.

04.1.1.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

En dehors des événements indésirables décrits dans les études, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur sur iSTENT INJECT rapportent en 2014 un cas intra-opératoire (atteinte de la cornée), sans séquelle. A titre informatif, l'industriel rapporte 1 659 dispositifs iSTENT INJECT distribués en Europe jusqu'au 31 mai 2015.

Au total, dans le cadre de la chirurgie de l'iSTENT INJECT combinée avec celle de la cataracte, aucune étude clinique spécifique n'est disponible.

⁶ Voskanyan L, García-Feijó J, Belda JI, Fea A, Jünemann A, Baudouin C. Prospective, unmasked evaluation of the iStent inject system for open-angle glaucoma: synergy trial. Adv Ther. 2014 Feb;31(2):189-201

⁷ Latanoprost : analogue de la prostaglandine F2 α , est un agoniste sélectif des récepteurs FP aux prostanoïdes qui abaisse la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. <http://www.vidal.fr> [consulté le 05/05/2015]

Dans le cadre de la chirurgie isolée de l'iSTENT INJECT, une étude compare le produit à un traitement reconnu du glaucome. Les données de cette étude rapportent la faisabilité de l'utilisation de l'iSTENT INJECT mais ne permettent pas de conclure sur son efficacité en chirurgie isolée, compte tenu de sa méthodologie (notamment l'absence de critère de jugement principal) et du suivi à court terme (12 mois).

A noter, l'ensemble des études fournies est financé par GLAUKOS Corporation et rapporte une utilisation du dispositif iSTENT INJECT par un nombre limité de chirurgiens.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de l'European Glaucoma Society⁸, 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^{8,9}.

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 parasympathomimétiques 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 aqueuse. Cette technique peut être proposée en première intention ou lorsque le traitement médicamenteux ne suffit pas^{8,9}.

⁸ European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for glaucoma. 4th edition, 2014

⁹ Haute Autorité de Santé. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Saint-Denis La Plaine, 2006.

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^{8,9} :

- ▶ 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^{8,9}.

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.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place de l'iSTENT INJECT dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du glaucome.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques transmises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt de l'iSTENT INJECT 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'âge¹⁰. 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. Concernant le glaucome, selon le rapport de la HAS de 2006⁹, la fréquence observée du glaucome était estimée à 3 % sur l'ensemble de la population française et à 8 % chez les sujets âgés de

¹⁰ Organisation pour la Prévention de la Cécité (OPC). Le Glaucome.
<http://opc.asso.fr/?Le-glaucome&lang=fr&gclid=Ciffu8zexLYCFYHHTAod2GIAmQ> [consulté le 03/07/2015]

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 2000¹¹.

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 atteint 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 INJECT 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.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de l'iSTENT INJECT 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 par l'iSTENT INJECT est 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 les indications revendiquées.

¹¹ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte. Paris : ANAES; 2000.

Référence	Fea AM, Belda JI, Rekas M, Jünemann A, Chang L, Pablo L, Voskanyan L et al. Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. Clin Ophthalmol. 2014 May 7;8:875-82
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert
Date et durée de l'étude	Initiée en 2009
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité de l'implantation de 2 iSTENT INJECT en chirurgie isolée par rapport à un traitement médicamenteux consistant en une association de latanoprost/timolol
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - glaucome à angle ouvert (glaucome primitif à angle ouvert, glaucome secondaire à angle ouvert : pseudoexfoliatif ou pigmentaire) ; - patients ayant 1 traitement hypotonisant topique au moment de l'inclusion ; - homme ou femme âgé(e) au moins de 18 ans et capable de fournir un consentement éclairé ; - pression intraoculaire moyenne diurne ≥ 22 mmHg et >38 mmHg après la période de wash-out ; - éperon scléral clairement visible sous gonioscopie ; - patients disponibles et volontaires pour participer aux visites de suivi ; - BCVA de 20/200 ou meilleur (best corrected visual acuity – échelle américaine fondée sur le tableau de Snellen permettant d'évaluer la meilleure vision atteinte sous correction). Critères de non-inclusion : - âge < 18 ans ; - sujets non répondeurs au latanoprost - glaucome à angle fermé ; - glaucome secondaire (sauf exfoliatif et pigmentaire) : uvéitique, néovasculaire et à récession de l'angle ; - antécédent de chirurgie du glaucome (sauf SLT si plus de 90 jours avant l'inclusion) ; - 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 ; - tumeur rétrobulbaire ; - atteinte oculaire due à un dysfonctionnement thyroïdien ; - syndrome de Sturge-Weber ; - maladie inflammatoire oculaire chronique ; - traumatisme oculaire ; - synéchie antérieure périphérique proche de lieu d'implantation ; - glaucome associé à des troubles vasculaires ; - trouble ou traumatisme de la surface oculaire ; - antécédent de chirurgie réfractive ; - œil adelphe inclus dans l'étude ; - segment antérieur anormal ; - contre-indication médicamenteuse ; - grossesse, allaitement ou défaut de moyen de contraception adéquat.
Cadre et lieu de l'étude	8 centres internationaux dans six pays: Italie, Espagne, Pologne, Allemagne, Royaume Uni, et Arménie)
Produits étudiés	- Groupe chirurgical (traité) : 2 iStent Inject (GTS400) avec son système injecteur G2-M-IS - Groupe médical (contrôle) : association de latanoprost/timolol (Xalacom)
Critères de jugement	Les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés. Ceux décrits au protocole sont les suivants : <i>Critères d'efficacité</i> - pression intraoculaire (PIO) moyenne à chaque visite ; - réduction moyenne de la PIO ; - pourcentage de patients ayant atteint une PIO cible ≤ 18 mmHg ;

	Réponses aux questionnaires des patients																																													
	<i>Critère de sécurité</i> - taux d'événements indésirables oculaires.																																													
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires <i>a priori</i> . Estimation de 85 patients par groupe, selon les hypothèses : - puissance (1 – β) de 90% ; - test unilatéral α = 0,05 ; - différence entre les 2 groupes 1,5 mmHg avec une variance de 3 mmHg. Décision d'inclure 200 patients pour anticiper un taux de perdus de vue de 15%.																																													
Méthode de randomisation	de Calendrier de randomisation défini <i>a priori</i> Randomisation par enveloppes scellées																																													
Méthode d'analyse des résultats	- Dans le groupe « 2 iSTENT INJECT », les patients répondeurs sont ceux n'ayant pas de traitement médical à 12 mois. Dans les 2 groupes (iSTENT INJECT et médicament), les non répondeurs sont considérés comme données manquantes ; - Analyse en intention de traiter ; - Test exact de Fisher pour comparer les taux de répondeurs entre les 2 groupes ; - Seuil de significativité : α = 0,05.																																													
RESULTATS																																														
Nombre de sujets analysés	Screening de 229 patients potentiels ayant remis un consentement éclairé et volontaires pour le suivi. Inclusion de 192 patients (yeux) selon les critères d'inclusion/exclusion. <i>Randomisation</i> 94 patients dans le groupe « 2 iSTENT INJECT » 98 patients dans le groupe « médicament ». Les données à 12 mois sont disponibles pour 94/94 patients du groupe « 2 iSTENT INJECT » et 91/98 patients du groupe « médicament ». Les motifs de sortie d'étude des 7 sujets du groupe « médicament » sont les suivants : - Perdu de vue : 2 cas - Refus de poursuivre l'étude sous traitement médical : 2 cas - Retrait de consentement lié à des effets secondaires du traitement médical (intolérance, allergie) : 2 cas - Retrait de consentement sans motif précis : 1 cas Une période de wash-out avant l'intervention était prévue : - 2 semaines pour les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ; - 2 semaines pour les agoniste α-adrénergiques ; - 4 semaines pour les analogues de la prostaglandine et les bêtabloquants.																																													
Durée du suivi	12 mois J1, M1, M3, M6, M9, M12																																													
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th></th><th>2 iStent inject (N = 94)</th><th>Médicament (N = 98)</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Moyenne</td><td>64,5</td><td>64,3</td></tr><tr><td>Ecart-type</td><td>10,3</td><td>9,8</td></tr><tr><td>Minimum</td><td>26</td><td>39</td></tr><tr><td>Maximum</td><td>83</td><td>83</td></tr><tr><td>Sexe</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Homme</td><td>37 (39%)</td><td>48 (49%)</td></tr><tr><td>Femme</td><td>57 (61%)</td><td>50 (51%)</td></tr><tr><td>Ethnie</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Caucasien</td><td>94 (100%)</td><td>98 (100%)</td></tr><tr><td>Œil</td><td></td><td></td></tr><tr><td>droit</td><td>41 (44%)</td><td>47 (48%)</td></tr><tr><td>gauche</td><td>53 (56%)</td><td>51 (52%)</td></tr><tr><td>Phaque / pseudophaque</td><td>92/2</td><td>95/3</td></tr></table>		2 iStent inject (N = 94)	Médicament (N = 98)	Age (ans)			Moyenne	64,5	64,3	Ecart-type	10,3	9,8	Minimum	26	39	Maximum	83	83	Sexe			Homme	37 (39%)	48 (49%)	Femme	57 (61%)	50 (51%)	Ethnie			Caucasien	94 (100%)	98 (100%)	Œil			droit	41 (44%)	47 (48%)	gauche	53 (56%)	51 (52%)	Phaque / pseudophaque	92/2	95/3
	2 iStent inject (N = 94)	Médicament (N = 98)																																												
Age (ans)																																														
Moyenne	64,5	64,3																																												
Ecart-type	10,3	9,8																																												
Minimum	26	39																																												
Maximum	83	83																																												
Sexe																																														
Homme	37 (39%)	48 (49%)																																												
Femme	57 (61%)	50 (51%)																																												
Ethnie																																														
Caucasien	94 (100%)	98 (100%)																																												
Œil																																														
droit	41 (44%)	47 (48%)																																												
gauche	53 (56%)	51 (52%)																																												
Phaque / pseudophaque	92/2	95/3																																												

Résultats inhérents aux critères de jugement	Analyse en intention de traiter (ITT). Critères de jugement non hiérarchisés La PIO moyenne à 12 mois, dans le groupe « 2 iSTENT INJECT » est de 13,0 +/- 2,3 mm Hg sans médicament, comparée à 21,1 +/- 1,7 mmHg au screening et 25,2 +/- 1,4 après wash-out ; soit une diminution de 8,1 +/- 2,6 mmHg sur l'ensemble de la cohorte. La PIO moyenne à 12 mois, dans le groupe « médicament » est de 13,2 +/- 2,0 mm Hg, comparée à 20,7 +/- 1,7 mmHg au screening et 24,8 +/- 1,7 après wash-out ; soit une diminution de 7,3 +/- 2,2 mmHg sur l'ensemble de la cohorte. Pourcentage de sujets avec réduction de PIO $\geq$ à 20% - 94,7% (89/94 sujets) dans le groupe « 2 iStent Inject » - 91,8% (88/98 sujets) dans le groupe « médicament » Une différence de 17,5% en faveur du groupe chirurgical ($p=0.02$) est constatée pour les sujets ayant une réduction de la PIO $\geq$ 50%. Pourcentage de sujets avec PIO $\leq$ 18 mm Hg - 92,6% (87/94 sujets) dans le groupe « 2 iStent Inject » - 89,8% (88/98 sujets) dans le groupe « médicament » Critères de sécurité : - Cup to disc ratio¹² : le C/D ratio n'a pas changé sur l'ensemble des groupes entre la phase pré-opératoire et l'examen à 12 mois. La proportion d'augmentation ou de baisse est similaire dans les deux groupes. - BCVA $\geq$ 20/40 : 84% en pré-opératoire ; 79% à 12 mois dans le groupe « 2 iStent Inject » 87% en pré-opératoire ; 84% à 12 mois dans le groupe « médicament ». 5 sujets dans le groupe « 2 iStent Inject » et 9 sujets dans le groupe « médicament » ont eu une légère perte de vision. Les auteurs mentionne notamment une progression de la cataracte pré-existante chez certains patients inclus dans cette population.
Evénements indésirables	Aucun événement per-opératoire n'est rapporté. Evènements indésirables oculaires postopératoires : <i>Dans le groupe « 2 iStent Inject »</i> - 1 cas de décompensation de la PIO (48 mmHg), traitée par médicament -> PIO à 25 mm Hg ; - 1 stent non visible, traité par laser pour une obstruction ; - 1 cas d'inconfort, traité par traitement anti-inflammatoire non stéroïdien local. <i>Dans le groupe « médicament »</i> - 1 cas de brûlure légère de l'œil (intolérance suspectée au Xalacom) ; - 1 cas d'allergie suspectée au traitement par Xalacom.
Commentaires	- Etude en ouvert - Méthode de remplacement des données manquantes non décrite - Critères de jugement non hiérarchisés - Calcul du nombre de sujets nécessaires - Etude prévue en intention de traiter ; analyse statistique non systématique - Incohérences entre les données chiffrées de la publication et celles du rapport d'étude - Etude financée par GLAUKOS Corporation

¹² Examen de la tête du nerf optique par détermination précise de l'excavation papillaire, ou du rapport excavation (cup) par rapport à la surface de la papille (disc). Le rapport C/D du sujet normal est de 0,35