

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

7 mai 2019

Faisant suite à l'examen du 23/04/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 07/05/2019.

CONCLUSIONS

ARGUS II, système de prothèse rétinienne

Demandeur : Second Sight Medical Products, Inc. (Etats-Unis)

Fabricant : Second Sight Medical Products, Inc. (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indication retenue :	Patient adulte d'au moins 25 ans ayant une dégénérescence rétinienne externe à un stade avancé bénéficiant au maximum d'une perception résiduelle de la lumière et ayant eu une vision utile des formes par le passé. S'il ne reste aucune perception résiduelle de la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : ▶ l'intérêt de compensation du handicap de l'implant épirétinien ARGUS II ▶ l'intérêt de santé publique au vu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par la cécité induite par la rétinopathie pigmentaire.
Comparateur retenu :	Absence d'alternative thérapeutique.
Amélioration du SA :	ASA de niveau III.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	Données spécifiques : ▶ Une revue des évaluations des technologies de santé internationales. ▶ Une étude nationale prospective, multicentrique à simple bras avec 18 patients ayant une rétinopathie pigmentaire avec perception résiduelle de la lumière suivis 24 mois. ▶ Une étude post-commercialisation américaine, prospective, multicentrique à simple bras avec ■ patients ayant une rétinopathie pigmentaire avec ou sans perception résiduelle de la lumière suivis ■ mois en moyenne. ▶ Une étude de faisabilité internationale, prospective, multicentrique à simple bras avec 30 patients (dont 29 avec une rétinopathie pigmentaire) avec perception résiduelle de la lumière suivis 5 ans. ▶ Une cohorte rétrospective de 274 patients évaluant les données de sécurité d'ARGUS II de 2 à 5 ans de suivi.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Un test permettant d'évaluer la quantité de courant nécessaire à la génération d'une perception visuelle est réalisé par un technicien spécialisé et spécifiquement formé. Cet acte est réalisé à l'aide d'un ordinateur dédié, un logiciel et des accessoires fournis par le fabricant. A partir du relevé des mesures de base, le technicien spécialisé et spécifiquement formé définit des réglages personnalisés. Une fois la procédure de réglage terminée, le système peut alors fonctionner de manière autonome. Ce réglage doit être réalisé pour chaque patient et est réalisé au cours de sessions de 4 heures (conformément à ce qui avait été initialement prévu dans le cadre du forfait innovation). Une session initiale de 4 heures est programmée dans les 4 à 6 semaines après l'implantation d'ARGUS II. Une session par an peut également être proposée sur proposition du professionnel de santé. Des sessions facultatives peuvent être réalisées selon les besoins du patient.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Compte tenu de la difficulté de la technique d'implantation d'un implant épirétinien, de la courbe d'apprentissage qui en résulte et de la stricte sélection des patients, la Commission recommande que l'implantation d'ARGUS II soit encadrée, avec la mise en œuvre de l'article L. 1151-1 du Code de la santé publique. Ainsi, la Commission recommande que l'implantation de l'implant épirétinien ARGUS II soit pratiquée uniquement dans des centres satisfaisant aux critères de qualification d'un centre et de formation des opérateurs tels que définis en suivant. Critères de qualification d'un centre Etablissement de santé ayant une activité ophtalmologique. Le centre dispose d'un bloc opératoire standard dédié à la chirurgie vitéo-rétinienne et d'une salle de surveillance postinterventionnelle. Le matériel chirurgical doit inclure : un appareil de vitrectomie, un laser de photocoagulation, du matériel de chirurgie du glaucome et de chirurgie sclérale. Chaque centre dispose d'une équipe devant être présente en salle lors de l'intervention et composée de : ▶ un binôme implanteur composé de deux ophtalmologistes ou un ophtalmologiste et un aide-opérateur ; ▶ un personnel d'anesthésie diplômé, à savoir un médecin anesthésiste-réanimateur et/ou infirmier ; ▶ un anesthésiste ; ▶ un infirmier de bloc opératoire ; ▶ un technicien ou professionnel de santé formé pour les tests per opératoires et les réglages de l'implant postopératoires. La pose du système ARGUS II est réalisée dans un centre implanteur au sein duquel chaque binôme d'opérateurs réalise au moins trois procédures par an. Par ailleurs, les centres implanteurs doivent organiser, en lien avec les associations de patients, un échange entre les patients candidats à l'implantation et des patients déjà implantés pour : ▶ donner un éclairage sur le bénéfice raisonnable attendu, les complications, la pénibilité à l'usage, les contraintes d'utilisation ; ▶ rendre compte de la forte et nécessaire implication des patients dans le processus de rééducation. Enfin, la Commission recommande de limiter l'implantation d'ARGUS II aux

	seuls centres ayant participé à l'étude entrant dans le cadre de la prise en charge dérogatoire : ▶ CHNO des Quinze-Vingts (75) ; ▶ CHU de Bordeaux (33) ; ▶ CHU de Strasbourg (67). Formation des opérateurs Les ophtalmologistes et aides opératoires doivent être compétents en chirurgie vitréo-rétinienne et avoir acquis une formation théorique et pratique au dispositif implanté.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement d'inscription :	Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt de ARGUS II au vu des résultats d'une étude visant à évaluer chez tous les patients implantés en situation réelle d'utilisation et en sus des autres aides visuelles communément utilisées et par rapport à l'état basal : ▶ Objectif principal : évolution de la qualité de vie (selon l'échelle IVI-VLV) ; ▶ Objectif secondaire : évolution de la vision fonctionnelle (selon l'échelle ULV-VFQ). Par ailleurs, des données de durabilité au-delà de 5 ans sont attendues (pour les patients déjà implantés).
Population cible :	La population atteinte de rétinopathie pigmentaire concernée par l'implantation d'un implant rétinien serait comprise entre 3 400 et 11 500 patients dont au maximum 220 nouveaux cas par an. En termes de population susceptible de recevoir l'implant ARGUS II, les professionnels de santé l'estime entre 15 et 20 patients par an en France (avis d'experts).

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références faisant l'objet de la demande sont répertoriées dans le tableau suivant :

Référence	Description
Kit d'implant rétinien	
011013-001-K 011015-001-K	Kit d'implant rétinien œil droit (inclus : 1 implant rétinien ARGUS II, 2 clous rétiniens, 2 CD de configuration, 1 formulaire d'enregistrement de garantie, 1 carte d'identification du patient, 1 CD « manuel du chirurgien », 1 étiquette avec le numéro de série de l'implant, 1 formulaire de rapport opératoire)
011014-001-K 011016-001-K	Kit d'implant rétinien œil gauche (inclus : 1 implant rétinien ARGUS II, 2 clous rétiniens, 2 CD de configuration, 1 formulaire d'enregistrement de garantie, 1 carte d'identification du patient, 1 CD « manuel du chirurgien », 1 étiquette avec le numéro de série de l'implant, 1 formulaire de rapport opératoire)
Eléments externes	
013003-005 013003-007	ARGUS II, unité de traitement vidéo (inclus : VPU, 1 formulaire d'enregistrement de garantie avec son enveloppe, 1 manuel du patient en version audio)
011006-000	ARGUS II, clou rétinien
013931-001	ARGUS II, étui pour l'unité de traitement vidéo
100200-009	Batteries rechargeables pour VPU (medium)
100200-010	Batteries rechargeables pour VPU (petites) – Quantité : 3
100200-006	Chargeur de batteries pour VPU avec adaptateur AC, EUR
130151-005	Cordon d'alimentation pour chargeur de batteries VPU, EUR
012011-002	ARGUS II, lunettes œil droit, verres couleur noire (inclus : lunettes œil droit, verres couleur noire, formulaire d'enregistrement de garantie et son enveloppe)
012012-002	ARGUS II, lunettes œil droit, verres couleur transparente (inclus : lunettes œil droit, verres couleur transparente, formulaire d'enregistrement de garantie et son enveloppe)
012013-002	ARGUS II, lunettes œil gauche, verres couleur noire (inclus : lunettes œil gauche, verres couleur noire, formulaire d'enregistrement de garantie et son enveloppe)
012014-002	ARGUS II, lunettes œil gauche, verres couleur transparente (inclus : lunettes œil gauche, verres couleur transparente, formulaire d'enregistrement de garantie et son enveloppe)
014995-000	Kit de réhabilitation visuelle pour patient
090001-002	ARGUS II, manuel du chirurgien (format papier, EN, FR, DE, IT)
Kit de programmation du clinicien	
014003-003-R 014003-007-R	ARGUS II, système de réglage clinique (inclus : ordinateur portable muni d'un logiciel spécifique pour la configuration du système, câble, CD « manuel du technicien »)
130150-217	Câble pour ordinateur portable, EUR
012103-002	ARGUS II, antenne de communication pour salle d'opération
014931-000	ARGUS II, disque dur pour stockage des données
014984-000	ARGUS II, clé USB de sécurité
014985-000	ARGUS II, clé USB pour le transfert des données
014986-000	ARGUS II, clé USB pour paramétrer les réglages vidéo
014973-000	Tournevis à lunettes
014993-000	Outil de rotation de la caméra
014972-000	Tournevis pour l'unité de traitement vidéo
130150-161	Manette de réponse utilisateur (Logitech Gamepad, pour le test psychologique)
090002-012	ARGUS II, manuel du technicien en français (format papier)
014932-000	ARGUS II, écran tactile (inclus : bloc d'alimentation de qualité médicale avec cordons d'alimentation US et EUR)
130150-227	Flash photo Ultiblitz 82ABSZ
130150-228	Stylet ave embout en caoutchouc pour écran tactile Elo
014992-002	Clé USB d'outils supplémentaires
014996-000	Kit pédagogique de réhabilitation visuelle pour le centre
014103-000	ARGUS II, adaptateur de communication (AC)
014913-000	ARGUS II Câble AC vers VPU
014916-000	ARGUS II Câble CFS vers AC
100705-006	Manchon stérile pour l'antenne de la salle d'opération (20 par cas)
014202-000-R	ARGUS II, système de test psychophysique, reconditionné
014915-000	ARGUS II CFS – Câble PTS
130150-201	Alimentation de l'ordinateur portable (inclus : cordon d'alimentation US)
130150-218	Cordon d'alimentation UK pour ordinateur portable
200100-066	Etui de rangement pour deux ordinateurs portables

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Référence	Description
Eléments chirurgicaux	
011007-000	ARGUS II, CD de configuration VPU - implant
011099-000	ARGUS II, kit d'explantation pour matériel à risque biologique

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile pour les éléments implantables.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Les indications revendiquées sont superposables aux indications octroyées dans le cadre du marquage CE. Elles sont les suivantes :

- ▶ adultes d'au moins 25 ans ;
- ▶ souffrant de dégénérescence rétinienne externe à un stade avancé ;
- ▶ bénéficiant d'une perception résiduelle de la lumière. S'il ne reste aucune perception résiduelle de la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique ;
- ▶ ayant eu une vision utile des formes dans le passé.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est « l'absence d'alternative thérapeutique ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le dispositif ARGUS II a été évalué pour la première fois par la [Commission en 2012](#). La Commission avait octroyé un service attendu insuffisant considérant que l'intérêt du produit ne pouvait être établi au vu des données fournies. Cependant, la CNEDiMTS soulignait la nécessité : « *d'encourager et de soutenir le recueil de données cliniques complémentaires en vie réelle par le biais d'études bien conduites compte tenu du fort potentiel de cette technologie innovante qui permettrait de compenser le handicap de patients ayant une cécité induite par une pathologie rare et pour laquelle il n'existe aucun traitement à ce jour* ». Au total, en décembre 2012 [la HAS](#) a recommandé la prise en charge dérogatoire de cette prothèse au titre de l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale (« forfait innovation »).

L'arrêté relatif à la prise en charge dérogatoire a été [publié le 4 août 2014](#). Cette prise en charge a permis le financement d'une étude portant sur 18 patients suivis jusqu'à 24 mois et d'une cohorte additionnelle de 18 patients.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, notification par DEKRA Certification B.V. (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

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

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

L'implant ARGUS II se compose de 5 éléments :

- ▶ le boîtier électronique
- ▶ l'antenne de l'implant
- ▶ le faisceau d'électrodes (60 électrodes disposées en un quadrant de 10 x 6)
- ▶ la bande sclérale
- ▶ le clou rétinien

L'implant ARGUS II est un dispositif de stimulation neurale implanté dans et autour de l'œil (implant non visible). L'antenne et le boîtier électronique sont placés autour du globe oculaire à l'aide d'une bande sclérale et le faisceau d'électrodes en couches minces est fixé intra-oculairement à l'aide d'un clou rétinien à la surface de la rétine (implant épirétinien). Le faisceau d'électrodes se compose d'un câble en polymère contenant les conducteurs métalliques raccordés à un faisceau d'au moins 55 électrodes fonctionnelles en platine (sur les 60 disponibles).

La durée de vie de l'implant a été appréciée par des tests *in vitro* de vieillissement accéléré. Ainsi, la durée de vie estimée de l'implant est d'au moins 5 ans et le fabricant garantit le dispositif pour une durée de 3 ans.

Les lunettes ARGUS II sont portées par le patient et sont équipées d' :

- ▶ une caméra miniature
- ▶ une antenne externe
- ▶ un circuit électronique
- ▶ un câble

Les lunettes permettent de capter les images vidéo puis de transmettre des données de stimulation électrique à l'implant *via* une liaison téléométrique depuis l'antenne. Le câble permet de relier les lunettes à l'unité de traitement vidéo.

L'unité de traitement vidéo ARGUS II (poids : 230 g) est alimentée par une batterie et est reliée aux lunettes *via* un câble. Cette unité traite le signal vidéo de la caméra des lunettes et le transforme en données de stimulation électrique. Ces données de stimulation sont ensuite transmises à l'antenne des lunettes.

Les éléments externes (lunettes et unité de traitement vidéo) sont garantis par le fabricant pour une durée de 2 ans. Trois batteries sont fournies avec l'unité de traitement vidéo. Une batterie a une durée d'autonomie comprise entre 2,5 et 3,5 heures. Par ailleurs, le demandeur stipule que le dispositif ARGUS II ne peut être utilisé qu'à des températures extérieures situées entre 0 et 40°C (possibilité de perte de liaison radio entre l'équipement externe et l'implant ou défaut d'alimentation de l'implant).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTES ET PRESTATIONS ASSOCIES

03.4.1. ACTES ASSOCIES

Il n'existe pas d'acte sur la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) pour la prise en charge des actes liés aux implants épirétiniens. Trois types d'actes sont à envisager : un acte d'implantation, un acte de repositionnement et un acte d'explantation. Ces actes doivent être réalisés conformément aux conditions d'utilisation du système ARGUS II (qualification du centre et formation des opérateurs) telles que définies dans l'annexe I de l'arrêté du 4 août 2014 relatif à sa prise en charge au titre de l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale.

Le libellé de l'acte de pose proposé par le demandeur est : « *implantation de prothèse épirétinienne* ».

Acte d'implantation

Avant de procéder à l'acte d'implantation d'une prothèse épirétinienne, il convient de réaliser :

- ▶ un examen oculaire complet (des deux yeux) ;
- ▶ une évaluation de la fonction visuelle pour confirmer que la perte de vision est grave à profonde et que le patient a encore une perception résiduelle de la lumière. Si le patient n'a plus de perception résiduelle de la lumière, la rétine doit pouvoir répondre à la stimulation électrique. Dans le cas où le patient ne possède plus de perception résiduelle de la lumière, il convient de vérifier que la rétine puisse répondre à un stimulus (mesure de stimulus en champ plein ou par une détection fiable et adaptée d'un flash photo en condition scotopique avec la pupille dilatée) ;
- ▶ des tests diagnostiques et de l'imagerie. Les évaluations types comprennent une échographie en mode A (ultrasons pour mesurer la longueur axiale de l'œil à implanter), une échographie en mode B (ultrasons pour évaluer de possibles anomalies dans la courbure de l'œil), des photographies du fond d'œil, une angiographie à la fluorescéine et une tomographie par cohérence optique.

L'acte d'implantation doit être réalisé dans une salle d'opération standard pour la chirurgie vitro-rétinienne. Le matériel chirurgical doit inclure : un appareil de vitrectomie, un laser de photocoagulation, du matériel de chirurgie du glaucome et de chirurgie sclérale.

Quatre étapes sont nécessaires à l'implantation du système ARGUS II pour une durée totale d'intervention moyenne de 3 heures (intervalle compris entre 2 heures et 4,25 heures).

Le détail de ces quatre étapes est récapitulé ci-après.

Etape 1 – Préparation

- ▶ Dilater l'œil.
- ▶ Préparer l'œil pour une approche pars plana de la cavité vitréenne en utilisant une pratique chirurgicale standard et en faisant particulièrement attention à garantir la stérilité des paupières, des cils et de la région orbitale en général.
- ▶ Retirer le cristallin (patient phake uniquement) : si le patient est phake, effectuer une phacoémulsification (phacoémulsification *via* la pars plana possible). Une implantation de lentille intraoculaire devrait être envisagée pour faciliter le tamponnement de l'huile de silicone en cas d'hypotonie chronique postopératoire grave ou de décollement de rétine.
- ▶ Effectuer une péritomie conjonctivale limbale à 360°. Les incisions radiales de relaxation doivent être effectuées dans ou à proximité du/des quadrant(s) nasaux, étant donné que l'implant occupera en majeure partie les quadrants temporaux.
- ▶ Isoler chaque muscle oculomoteur.

Etape 2 – Pose extraoculaire

- ▶ Insérer l'antenne interne sur la moitié temporale du globe oculaire, en la centrant sous le muscle droit externe.
- ▶ Passer la partie inférieure de la bande sclérale sous le muscle droit inférieur et sous le muscle droit interne.
- ▶ Passer la partie supérieure de la bande sclérale sous le muscle droit supérieur.
- ▶ Faire chevaucher les deux extrémités de la bande et fixer à l'aide d'un manchon Watzke dans le quadrant nasal supérieur.
- ▶ Réaliser un volet scléral rectangulaire ou en demi-lune de 4 x 6 mm dans le quadrant supéro-temporal pour protéger l'emplacement futur de l'incision pars plana de 5,2 mm et la pénétration du câble l'électrode dans l'œil.
- ▶ Suturer la partie extraoculaire de l'implant sur la sclère au niveau des brides de suture de l'implant.
- ▶ Fixer la bande sclérale avec des sutures au niveau des quadrants nasaux.

Etape 3 – Pose intraoculaire

- ▶ Effectuer la vitrectomie.
- ▶ Disséquer soigneusement le cortex vitréen à la périphérie tout en préservant la membrane limitante interne.
- ▶ Retirer toute membrane épirétinienne présente dans la région où le faisceau est situé.
- ▶ Effectuer une sclérotomie super-temporale droite de 5,2 mm sous le rabat scléral.
- ▶ Insérer et placer le faisceau dans la cavité mi-vitréenne.
- ▶ Fermer la sclérotomie.
- ▶ Placer le faisceau d'électrodes sur la rétine de sorte qu'elle soit centrée sur la fovéa.
- ▶ Charger le clou dans l'outil d'insertion et fixer le clou.
- ▶ Après avoir fixé le faisceau avec le clou, effectuer un examen pour détecter d'éventuels dommages à la rétine. Commencer à abaisser la pression de l'œil d'environ 10 mmHg/minute, jusqu'à obtenir une pression normale.

Etape 4 – Fermeture

- ▶ Poser une suture de matelassier sur la partie extraoculaire du câble pour la fixer à la sclère.
- ▶ Fermer les sclérotomies à l'aide de sutures.
- ▶ Suturer le volet scléral.
- ▶ A l'aide de sutures, fixer un morceau de fascia du muscle temporal (greffe autologue) dans un emplacement extraoculaire, au-dessus du câble du faisceau entre l'implant et le limbe.
- ▶ Ré-attacher les tenons et la conjonctive au limbe en utilisant les sutures interrompues étroitement espacées. Si possible, augmenter la quantité de tissu sur l'implant.
- ▶ Effectuer un test d'impédance, s'il est suspecté que l'implant est endommagé.
- ▶ Panser et protéger l'œil.

La prise en charge du patient est assurée par une hospitalisation sur une durée de 2 jours.

A l'issue de la procédure, il est attribué une carte d'identification au patient.

Modalités de suivi du patient

Date de visite après l'implantation	Suivi recommandé
Jour 1	Examen oculaire (y compris mesure de la pression intraoculaire).
Semaine 1	Examen oculaire (y compris mesure de la pression intraoculaire), photos du fond d'œil recommandées. Réglage du dispositif.
Semaine 2	Examen oculaire (y compris mesure de la pression intraoculaire).
Semaine 4	Examen oculaire (y compris mesure de la pression intraoculaire), photos du fond d'œil et tomographie par cohérence optique recommandées.
3 ^{ème} mois (facultatif)	
6 ^{ème} mois	
12 ^{ème} mois puis annuellement	

Acte de repositionnement

Un repositionnement du faisceau d'électrodes peut être envisagé pour corriger la position de l'implant à la suite d'un déplacement du système ou pour le repositionner en vue d'améliorer sa fonctionnalité (parties intra et/ou extraoculaires). La réintervention peut impliquer le remplacement ou l'ajout d'éléments en vue d'une meilleure fixation du dispositif (clou, sutures). Les risques liés au repositionnement de l'implant sont les mêmes que ceux de l'implantation avec, en sus, le risque d'endommager le système pendant la procédure. Une attention particulière doit être portée sur la dissection des capsules fibreuses se formant autour du câble et de la partie extraoculaire du dispositif.

Les étapes de repositionnement sont décrites en suivant :

- ▶ Dilater l'œil.
- ▶ Effectuer une mesure d'impédance.
- ▶ Inspecter le câble intraoculaire et confirmer une « boucle de service » suffisante.
- ▶ Préparer l'œil pour un accès par la pars plana.
- ▶ Installer une canule de perfusion dans le quadrant temporal inférieur, à l'écart de la languette de suture sur l'antenne de l'implant.
- ▶ Créer des orifices scléraux pour accéder au vitré, de préférence à des sites différents des orifices d'accès créés lors de l'implantation.
- ▶ Effectuer une vitrectomie si nécessaire.
- ▶ Inspecter le clou et le faisceau à la recherche de fibrose ou de membrane. Disséquer et retirer toute grosseur observée à la surface de la partie intraoculaire de l'implant.
- ▶ S'assurer qu'il n'existe pas de source de traction.
- ▶ Augmenter la pression intraoculaire (pression de 60 mmHg).
- ▶ Saisir le clou en utilisant l'outil d'insertion dédié après l'avoir introduit par un orifice nasal inférieur.
- ▶ Extraire doucement le clou de la rétine puis hors du trou destiné au faisceau, en laissant le faisceau d'électrodes flotter dans le mi-vitré.
- ▶ Retirer le clou de l'œil (vérifier que le ressort et la rondelle y sont encre attachés. Si ce n'est pas le cas, localiser le ressort et la rondelle dans l'œil et les retirer).
- ▶ Abaisser graduellement la pression intraoculaire à un niveau normal en surveillant d'éventuels signes de saignement au niveau du trou du clou.
- ▶ Effectuer une mesure d'impédance.
- ▶ Pousser délicatement le faisceau d'électrodes vers la périphérie.
- ▶ Traiter la périphérie du trou au laser après le retrait du clou pour minimiser les risques de saignement et/ou de décollement de rétine.
- ▶ Aligner le faisceau d'électrodes sur la rétine à l'endroit désiré (centré sur la fovéa).
- ▶ Augmenter la pression intraoculaire (pression de 60 mmHg).
- ▶ Insérer fermement le clou à l'aide de l'outil d'insertion dédié puis abaisser la pression de l'œil à un niveau normal.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- ▶ Effectuer une mesure d'impédance.
- ▶ Procéder à la fermeture (voir étape 4 de l'acte d'implantation).

La durée moyenne de l'acte de repositionnement n'a pas été identifiée.

Acte d'explantation

La procédure d'explantation peut être envisagée en cas d'événement indésirable grave (érosion conjonctivale, hypotonie...) ou de défaillance du dispositif. Cette procédure est réalisée en quatre étapes qui sont décrites en suivant.

Etape 1 – Partie extraoculaire

- ▶ Dilater l'œil.
- ▶ Réaliser une péritomie et tirer la conjonctive en arrière pour exposer le dispositif.
- ▶ Retirer une éventuelle capsule fibreuse autour de l'antenne de l'implant, du boîtier électronique et du manchon en silicone de la bande sclérale.
- ▶ Installer une canule de perfusion dans le quadrant temporal inférieur, à l'écart de la languette de suture sur l'antenne de l'implant.
- ▶ Créer des orifices scléraux accéder au vitré, de préférence à des sites différents des orifices d'accès créés lors de l'implantation.

Etape 2 – clou rétinien, câble intraoculaire et faisceau

- ▶ Effectuer une vitrectomie si nécessaire.
- ▶ Inspecter le clou et le faisceau à la recherche de fibrose ou de membranes. Disséquer et retirer toute grosseur observée à la surface de la partie intraoculaire de l'implant.
- ▶ S'assurer qu'il n'existe pas de source de traction.
- ▶ Augmenter la pression intraoculaire (pression de 60 mmHg).
- ▶ Saisir le clou en utilisant l'outil d'insertion dédié après l'avoir introduit par un orifice nasal inférieur.
- ▶ Extraire doucement le clou de la rétine puis hors du trou destiné au faisceau, en laissant le faisceau d'électrodes flotter dans le mi-vitré.
- ▶ Retirer le clou de l'œil (vérifier que le ressort et la rondelle y sont encre attachés. Si ce n'est pas le cas, localiser le ressort et la rondelle dans l'œil et les retirer).
- ▶ Rouvrir la sclérotomie initiale. Retirer le faisceau à travers la sclérotomie.
- ▶ Le cas échéant, traiter la périphérie du trou au laser après le retrait du clou pour minimiser les risques de saignement et/ou de décollement de rétine.

Etape 3 – Fermeture

- ▶ Fermer toutes les sclérotomies et retirer la canule de perfusion.
- ▶ Retirer toutes les sutures retenant la partie extraoculaire ainsi que le manchon en silicone. Retirer le dispositif par le quadrant temporal supérieur.
- ▶ Réattacher les tenons et la conjonctive au limbe en utilisant des sutures interrompues étroitement espacées.

Etape 4 – Retour de l'unité explantée à Second Sight

Par ailleurs, au regard de l'étude nationale réalisée dans le cadre du forfait innovation, la création d'un acte spécifique à la rééducation en locomotion au domicile du patient dispensé par un orthoptiste de basse vision serait nécessaire.

Acte de rééducation en locomotion

Il est sollicité la création d'un acte spécifique à la NGAP pour ces séances. En effet, le seul acte identifié à la NGAP (« CHAPITRE II – ORBITE - OEIL Article 1 - Orthoptie : bilans et rééducations », version du 1^{er} mars 2019) concerne la rééducation d'une déficience visuelle d'origine organique ou fonctionnelle, de l'ordre de 30 minutes pour les patients de 16 ans et

de moins de 16 ans, de l'ordre de 45 minutes pour les patients de plus de 16 ans. Cette rééducation est destinée aux patients ayant une pathologie oculaire ou des lésions d'origine traumatique, tumorale, neurologique et/ou vasculaire entraînant une déficience visuelle et aux patients ayant des troubles des apprentissages et/ou des troubles neuro visuels objectivés dans le cadre d'un bilan pluridisciplinaire (médical et paramédical). Cet acte ne paraît pas adapté pour la rééducation en locomotion après implantation du dispositif ARGUS II notamment au regard de l'indication, de la durée requise pour l'apprentissage et des modalités spécifiques de réalisation de cet acte au domicile du patient.

La rééducation en locomotion est réalisée par un orthoptiste ou un autre professionnel autorisé. Elle peut être proposée en cabinet ou au domicile du patient. Elle a pour objectif d'optimiser et d'intégrer la vision prothétique dans la réalisation de tâches de la vie quotidienne et notamment dans des tâches d'orientation et de mobilité. Cette rééducation vise notamment à :

- ▶ identifier l'emplacement d'une source lumineuse pour se repérer et se déplacer ;
- ▶ apprendre à utiliser le système ARGUS II ;
- ▶ intégrer l'utilisation d'ARGUS II dans la réalisation de tâches de la vie quotidienne ;
- ▶ développer la mémoire visuelle en réalisant des tâches permettant l'association du toucher et de la vue ;
- ▶ prodiguer des conseils et proposer d'éventuels aménagements / modifications du domicile du patient pour améliorer sa sécurité dans la vie quotidienne ;
- ▶ apprendre à s'orienter et se mouvoir avec ARGUS II ;
- ▶ favoriser la bonne utilisation du dispositif ARGUS II en association avec les aides visuelles communément utilisées par le patient (cane blanche, chien guide).

L'acte est réalisé au cours de sessions de 2 heures. Un total de 10 sessions espacées de 2 à 3 semaines est requis. Le programme de rééducation doit débuter dès que les patients utilisent le système ARGUS II à domicile (de 4 à 6 semaines après l'implantation).

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son [avis du 20 novembre 2012](#), la Commission avait analysé une étude de faisabilité, prospective, multicentrique, non comparative portant sur 30 patients avec un suivi minimum de 1 an. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la prothèse épirétinienne ARGUS II. Les critères de jugement principaux de sécurité et d'efficacité étaient respectivement le recensement des événements indésirables (graves et non graves) et l'évaluation de l'acuité visuelle.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Plusieurs évaluations internationales spécifiques à l'implant ARGUS II ont été identifiées. Elles sont décrites en suivant :

INESSS (Québec, Canada) – Février 2019 [\[lien\]](#)

L'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux du Québec (INESS) a rendu en février 2019 un avis sur la prise en charge du dispositif ARGUS II. Cet avis s'appuie sur :

- ▶ une revue systématique de la littérature ayant permis l'identification d'une étude principale non comparative portant sur 30 patients et de deux séries de cas (11 et 6 patients) ;
- ▶ l'interrogation de patients atteints de rétinopathie pigmentaire dont certains ont bénéficié de l'implant ARGUS II
- ▶ une analyse de l'efficacité et de l'impact budgétaire.

Au total, l'INESSS conclut que bien que prometteuse, l'implant ARGUS II n'a sans doute pas atteint un degré de maturité suffisant pour être offert dans le cadre d'un programme clinique. Une démonstration plus robuste de la preuve scientifique notamment sur le plan de l'amélioration de la qualité de vie des patients implantés est requise. Ainsi, l'INESSS considère que le remboursement public de la prothèse épirétinienne ARGUS II ne constitue pas une option juste et raisonnable. Davantage de données sont requises pour soutenir l'introduction de cette technologie.

Health Quality Ontario (Canada) – Novembre 2017 [\[lien\]](#)

Le Health Quality Ontario a mené une première évaluation en 2016 ayant permis le financement de l'implant ARGUS II sous réserve de réaliser une nouvelle évaluation l'année suivante. Dans le cadre de cette réévaluation, le Health Quality Ontario a pris en compte quatre publications d'une étude internationale multicentrique portant sur 30 patients et a réalisé une évaluation économique.

Au total, bien que la qualité des publications soit modérée, il est noté une amélioration de la fonction visuelle, des résultats fonctionnels dans la vraie vie et de la qualité de vie des patients avec une rétinopathie pigmentaire avancée. ARGUS II permet seulement la perception de la lumière et de l'obscurité ainsi que des formes et des objets. Néanmoins, ces avancées représentent un gain énorme dans le contexte de la rétinopathie pigmentaire en termes d'amélioration de la mobilité et de la qualité de vie.

NICE (Grande-Bretagne) – Juin 2015 [\[lien\]](#)

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a réalisé une brève revue de la littérature et pris en compte sept séries de cas portant au total sur 129 patients. Le NICE souligne que le niveau de preuve sur l'efficacité et sur la sécurité de l'implantation d'une prothèse épirétinienne chez des patients ayant une rétinopathie pigmentaire est limité tant en termes de qualité que de quantité. Ainsi, cette procédure ne devrait être utilisée que dans un contexte de recherche clinique. Le NICE encourageait donc la mise en place de nouvelles études spécifiques à cette technologie ; les critères de jugement devant inclure l'impact sur la qualité de vie des patients, sur la réalisation de tâches de la vie quotidienne et la durabilité de l'implant.

En conséquence, le United Kingdom National Health Service (NHS) a approuvé en 2017 le financement de l'implant ARGUS II pour 10 patients afin de recueillir des données pour suivre la façon dont ARGUS II aide les patients à accomplir des tâches de la vie quotidienne [\[lien\]](#).

FDA – Février 2013 [\[lien\]](#)

La Food and Drug Administration (FDA) a recommandé la prise en charge du dispositif ARGUS II sous le statut de Humanitarian Device Exemption (HDE) au regard d'une étude

clinique multicentrique internationale à simple bras portant sur 30 patients. En parallèle, la FDA a demandé la mise en place de deux études post-commercialisation [\[lien\]](#) :

- ▶ la première visant à poursuivre le suivi des patients de l'étude ayant permis l'obtention du statut HDE jusqu'à 10 ans ;
- ▶ la seconde prospective, multicentrique portant sur 53 nouveaux patients visant à comparer le système allumé *versus* éteint. Cette étude a pour but d'évaluer la sécurité du dispositif, la fonction visuelle, la vision fonctionnelle et la fiabilité du dispositif ARGUS II.

Cette évaluation positive de la FDA a permis en 2016 de finaliser le remboursement d'ARGUS II et de sa procédure d'implantation par les United States Centers for Medicare and Medicaid Services [\[lien\]](#).

Par ailleurs, le demandeur a fourni :

- ▶ Le protocole et le rapport de l'étude française issue du « forfait innovation » (étude PM03-01).
- ▶ De deux études post-commercialisation :
 - PM01 réalisée chez ■ patients inclus en Allemagne et en Italie. Le protocole de l'étude et un projet de publication sont fournis. Ne disposant pas de rapport d'étude, cette étude n'a pas été retenue ;
 - PM02-01 réalisée chez ■ patients inclus aux Etats-Unis.
- ▶ L'étude de faisabilité réalisée chez 30 patients inclus dans 10 centres aux Etats-Unis et en Europe. Cette étude de faisabilité est fournie sous la forme de 6 publications^{1,2,3,4,5,6}. La publication de da Cruz *et al.*⁶ de 2013 n'a pas été retenue car les résultats ont déjà été analysés par la Commission dans son évaluation de 2012.
- ▶ L'étude rétrospective de Rizzo *et al.*⁷ visant à décrire les événements indésirables chez 274 patients (30 issus de l'étude de faisabilité et 244 issus des études post-commercialisation). Cette étude sera détaillée dans le paragraphe « 4.1.1.3.1 Evénements indésirables des essais cliniques ».
- ▶ L'étude de Gregori *et al.*⁸ visant à décrire l'anatomie de l'œil implanté du dispositif ARGUS II de 33 patients issus de 16 centres aux Etats-Unis et en Allemagne (épaisseur de la rétine axiale, de la macula, de l'espace axial et maximal entre la rétine et le faisceau d'électrodes). Cette étude ne permettant pas d'appréhender l'efficacité ou la sécurité du dispositif ARGUS II, elle n'a pas été retenue.

Etude française PM03-01 – Forfait innovation (n° clinical trials : NCT02303288)

Il s'agit d'une étude nationale prospective, multicentrique (CHNO des XV-XX, CHU de Strasbourg et CHU de Bordeaux) visant à confirmer l'efficacité du dispositif ARGUS II (système allumé *versus* système éteint) chez des patients d'au moins 25 ans atteints de rétinopathie pigmentaire avec au maximum une perception résiduelle de la lumière et ayant

¹ Geruschat DR, Richards TP, Arditi A, da Cruz L, Dagnelie, Dorn JD *et al.* An analysis of observer-rated functional vision in patients implanted with the ARGUS II retinal prosthesis system at three years. Clin Exp Optom. 2016;99(3):227-32.

² Dagnelie G, Christopher P, Arditi A, da Cruz L, Duncan JL, Ho AC *et al.* Performance of real-world functional vision tasks by blind subjects improves after implantation with the ARGUS II retinal prosthesis system. Clin Exp Ophthalmol. 2017;45(2):152-9.

³ da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, Dagnelie G, Handa J, Barale PO *et al.* Five-year and performance results from the ARGUS II retinal prosthesis system clinical trial. Ophthalmology. 2016;123(10):2248-54.

⁴ Duncan JL, Richards TP, Arditi A, da Cruz L, Dagnelie G, Dorn JD *et al.* Improvements in vision-related quality of life in blind patients implanted with the ARGUS II epiretinal prosthesis. Clin Exp Optom. 2017;100(2):144-50.

⁵ Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Handa J *et al.* Long-term results from an epiretinal prosthesis to restore sight to the blind. Ophthalmology. 2015;122(8):1547-54.

⁶ da Cruz L, Coley BF, Dorn J, Merlini F, Filley E, Christopher P *et al.* The ARGUS II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss. Br J Ophthalmol. 2013;97(5):632-6.

⁷ Rizzo S, Barale PO, Avello-Scheer S, Devenyi RG, Delyfer MN, Korobelnik JF *et al.* Adverse events of the Argus II retinal prosthesis: incidence, causes and best practices for managing and preventing conjunctival erosion. Retina. 2018; disponible en ligne.

⁸ Gregori NZ, Callaway NF, Hoepfner C, Yuan A, Rachitskaya A, Feuer W *et al.* Retinal anatomy and electrode array position in retinitis pigmentosa patients after ARGUS II implantation: an international study. Am J Ophthalmol. 2018;193:87-99.

eu une vision des formes utile par le passé. Dans le cas où les patients n'avaient aucune perception de la lumière, il était nécessaire de vérifier que la rétine répondait à des stimuli électriques.

Le critère de jugement principal :

- ▶ d'efficacité était l'évaluation de l'impact de l'utilisation d'ARGUS II sur la vie quotidienne des patients à 2 ans de suivi en utilisant le questionnaire FLORA⁹.
- ▶ De sécurité était l'incidence des événements indésirables à 2 ans de suivi liés au dispositif ou à la procédure.

Les critères de jugement secondaires :

- ▶ d'efficacité étaient la satisfaction du patient, la facilité d'utilisation et l'utilisation du système ARGUS II. Etaient également évalués la fonction visuelle (tests en laboratoire en conditions contrôlées : test de localisation du carré, direction du mouvement, mesure de l'acuité visuelle, test au flash) et la vision fonctionnelle mesurée par le questionnaire NEI-VFQ-25.
- ▶ De sécurité étaient le taux d'explantation et l'incidence des événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure durant toute la période de suivi.

Un total de ■ patients a été inclus dans l'étude en partant de l'hypothèse que ■ des patients complèteraient le suivi à 2 ans et que les résultats seraient disponibles pour ■ patients. ■ patients ont été inclus à Paris, ■ à Strasbourg et ■ à Bordeaux. Durant le suivi, un patient s'est retiré de l'étude. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises en suivant :

Caractéristiques	n=18
Genre féminin	■
Genre masculin	■
Age (ans)	■
Diagnostic	
Rétinopathie pigmentaire	■
Syndrome de Bardet-Biedl	■
Amaurose congénitale de Leber	■
Vision à l'état basal dans l'œil implanté	
Perception résiduelle de la lumière	■
Absence de perception résiduelle de la lumière	■
Age lorsque la vision s'est réduite à la perception résiduelle de la lumière (ans)	■
Durée entre la détérioration de la vision à la perception résiduelle de la lumière et la date d'implantation (ans)	■
Comorbidités associées	
Aucune	■
Diabète de type II	■
Hypertension artérielle	■
Antécédents de chirurgie (non précisé)	■
Hypothyroïdie	■
Pathologie cardiaque	■

* patients implantés au CHU de Strasbourg

Concernant la procédure chirurgicale, les 18 sujets ont été implantés avec succès. Treize patients ont bénéficié de l'implantation du dispositif ARGUS II au niveau de l'œil droit et 5 au niveau de l'œil gauche. Le cristallin a été retiré chez ■ patients. La durée moyenne de la

⁹ Questionnaire élaboré à la demande de la FDA par des spécialistes de la basse vision. L'objectif est de pouvoir disposer d'un outil d'évaluation subjective par un (des) évaluateur(s) extérieur(s) indépendant(s) sur la capacité des patients à réaliser des tâches de la vie quotidienne. Test réalisé en trois phases : 1- Participation à un entretien (enregistrement audio + retranscription). 2- Réalisation de tâches courantes de l'activité quotidienne avec des tests d'interactions avec autrui, de mobilité et d'orientation à domicile ou dans un lieu proche du domicile avec le système allumé et éteint. Attribution d'un score pour chaque tâche (impossible, possible/difficile, possible/raisonnable, possible/facile) et description du mode de réalisation des tâches (visuellement uniquement, en partie visuellement, non visuellement). Les conditions d'éclairage et de contraste étaient consignées. Enregistrement vidéo. 3- Rédaction d'un rapport d'étude de cas après la réalisation des phases 1- et 2-. Analyse de l'impact d'ARGUS II sur la vie quotidienne du patient et l'impact sur sa qualité de vie (catégorisation des résultats en évaluation positive, légèrement positive, neutre, légèrement négative ou négative).

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

chirurgie était de [REDACTED] Les procédures ont été réalisées par un binôme d'opérateurs à Paris et Bordeaux et par un seul à Strasbourg.

Les résultats liés à l'évaluation du questionnaire FLORA (sans utilisation de canne ou de chien guide) à 24 mois sont repris en suivant :

Evaluation positive	Evaluation légèrement positive	Evaluation neutre	Evaluation légèrement négative	Evaluation négative
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Concernant les critères de jugement secondaires¹⁰ portant sur la fonction visuelle, il a été noté lorsque le système ARGUS II était allumé par rapport à l'état basal et par rapport au système ARGUS II éteint à 24 mois de suivi :

- ▶ une [REDACTED] des résultats du test de localisation du carré ;
- ▶ [REDACTED] des résultats liés à la reconnaissance de la direction du mouvement ;
- ▶ [REDACTED] de l'acuité visuelle lorsque celle-ci est mesurable.

Les résultats du test au flash ne sont pas rapportés.

Les résultats liés au questionnaire d'utilisation¹¹ du système ARGUS II rend compte des résultats suivants à 24 mois :

Catégorie	24 mois
Orientation	[REDACTED]
Fréquence : quotidienne, hebdomadaire, mensuelle	[REDACTED]
Plaisir	[REDACTED]
Fréquence : quotidienne, hebdomadaire, mensuelle	[REDACTED]
Mobilité	[REDACTED]
Fréquence : quotidienne, hebdomadaire, mensuelle	[REDACTED]
Activités de la vie quotidienne en intérieur	[REDACTED]
Fréquence : quotidienne, hebdomadaire, mensuelle	[REDACTED]
Interaction sociale	[REDACTED]
Fréquence : quotidienne, hebdomadaire, mensuelle	[REDACTED]

Les résultats liés au questionnaire de satisfaction des patients à 24 mois sont décrits en suivant :

Catégorie	24 mois
ARGUS II me donne une vision utile	[REDACTED]
Désaccord, neutre, accord	[REDACTED]
Dans quelle mesure le système ARGUS II répond à mes attentes	[REDACTED]
Répond, neutre, ne répond pas	[REDACTED]
Satisfaction générale à l'égard du système ARGUS II	[REDACTED]
Pas satisfait, neutre, satisfait	[REDACTED]

Les résultats liés à l'évolution de la vision fonctionnelle mesurée par le questionnaire NEI-VFQ-25 [REDACTED].

Enfin deux questions ont été posées au comité scientifique de l'étude. Les réponses sont reprises en suivant :

- ▶ Pensez-vous que la sécurité du système ARGUS II dans cette étude Française est acceptable ? Le comité scientifique reconnaît que c'est acceptable.

¹⁰ Seuls des graphiques sont disponibles, les résultats chiffrés ne sont pas rapportés.

¹¹ Evaluation de l'utilisation du système ARGUS II pour effectuer diverses activités quotidiennes regroupées dans des activités d'orientation et de mobilité (par exemple, rechercher des portes et déterminer si les portes sont ouvertes ou fermées, localiser des lumières ou des fenêtres), des activités de la vie quotidienne (par exemple, localiser ou identifier des objets à la maison), des interactions sociales (par exemple, localiser des personnes) ou du plaisir / des loisirs (par exemple, regarder un événement sportif ou regarder une pièce de théâtre).

¹² NR : non renseigné

- Pensez-vous que le système ARGUS II apporte un bénéfice aux patients complètement aveugles, ayant une dégénérescence rétinienne périphérique ? Le comité scientifique est d'accord.

Il s'agit d'une étude portant sur un faible nombre de patients. Néanmoins, cette observation est à mettre en perspective avec le caractère rare de la maladie. Par rapport à 2012 et à l'étude de faisabilité internationale initiale portant sur 30 patients, cette nouvelle étude nationale permettait une augmentation de [REDACTED] de l'effectif de patients ayant bénéficié d'un système ARGUS II. Il est noté [REDACTED] de la qualité de vie des patients [REDACTED] selon le questionnaire NEI-VFQ-25. Cependant, ce questionnaire n'est pas adapté à des patients ayant une très basse vision. Récemment deux questionnaires visant à évaluer la qualité de vie et la vision fonctionnelle des patients ont été validés (IVI-VLV et ULV-VFQ) mais ils n'étaient pas disponibles lors de la réalisation de cette étude. La principale limite de cette étude concerne l'interprétation du questionnaire FLORA où la HAS avait demandé que la réalisation de ce questionnaire puisse prendre en compte l'apport du système ARGUS II en sus des autres aides visuelles communément utilisées par le patient. Lors de l'étude, le questionnaire FLORA a été réalisé sans la possibilité d'utiliser une canne ou un chien guide. Par rapport à la demande initiale de la HAS, aucun résultat ne rend compte de la pénibilité de l'usage du dispositif dans la vie quotidienne et du nombre d'heures d'utilisation quotidienne de la prothèse.

Etude américaine PM02-01 (rapport intermédiaire présenté annuellement à la FDA, n° clinical trials : NCT01860092)

L'étude PM02-01 est l'étude post-commercialisation demandée par la FDA. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (19 centres ouverts) visant à inclure 53 patients. Cette étude a pour but d'évaluer la fonction visuelle, la vision fonctionnelle (système allumé *versus* système éteint), la sécurité du dispositif, et la fiabilité du dispositif ARGUS II jusqu'à 5 ans de suivi. Le demandeur fournit le dernier rapport d'étude disponible ([REDACTED]) décrivant les résultats de [REDACTED] patients implantés (durée moyenne de suivi de [REDACTED]). Les patients ont été implantés entre [REDACTED]. Parmi ces patients, [REDACTED] ont retiré leur consentement.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises ci-dessous :

Caractéristiques	
Genre féminin	[REDACTED]
Genre masculin	[REDACTED]
Age (ans)	[REDACTED]
Diagnostic	[REDACTED]
Rétinopathie pigmentaire	[REDACTED]
Rétinopathie pigmentaire : pathologie des cônes et des bâtonnets	[REDACTED]
Vision à l'état basal dans l'œil implanté	[REDACTED]
Perception résiduelle de la lumière	[REDACTED]
Absence de perception résiduelle de la lumière	[REDACTED]
Durée entre le diagnostic de la pathologie et la date d'implantation (ans)	[REDACTED]

Concernant la procédure chirurgicale, [REDACTED] patients ont bénéficié de l'implantation du dispositif ARGUS II au niveau de l'œil droit et [REDACTED] au niveau de l'œil gauche. Le cristallin a été retiré chez [REDACTED] patients (données disponibles pour [REDACTED] patients). La durée moyenne de la chirurgie était de [REDACTED].

Les résultats liés à l'évaluation du questionnaire FLORA sont disponibles pour [REDACTED] patients à 24 mois. Cette évaluation a été réalisée par des évaluateurs indépendants spécialisés en basse vision :

Evaluation positive	Evaluation légèrement positive	Evaluation neutre	Evaluation légèrement négative	Evaluation négative
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Un questionnaire d'utilisation, visant à évaluer comment et pourquoi le système ARGUS II est utilisé, a été introduit au cours de la réalisation de l'étude. Les résultats sont disponibles pour ■ patients. Les principales utilisations retrouvées s'articulent autour de la détection et l'utilisation de sources lumineuses pour s'orienter, localiser les portes, les fenêtres, se déplacer de façon autonome à domicile, déterminer si une personne passe devant soi et localiser des personnes (dans un cadre non encombré).

Concernant les critères de jugement portant sur la fonction visuelle, il a été noté lorsque le système ARGUS II était allumé par rapport à l'état basal et par rapport au système ARGUS II éteint :

- ▶ ■ des résultats du test de localisation du carré ;
- ▶ ■ aux différents temps de suivi sur la reconnaissance de la direction du mouvement (■) ;
- ▶ ■ de l'acuité visuelle lorsque celle-ci est mesurable.

Il s'agit d'une étude observationnelle permettant de suivre les patients dans la phase post-commercialisation du dispositif. Au regard des inclusions encore en cours, les résultats mis à disposition sont parcellaires. Ils sont intéressants à titre exploratoire mais il est difficile de conclure. Enfin, il est à noter que les conditions dans lesquelles le test FLORA a été réalisé ne sont pas précisées et notamment la possibilité d'utiliser des aides visuelles.

Etude de faisabilité (n° clinical trials : NCT00407602)

Les résultats de suivi de l'étude de faisabilité fournie dans la première demande sont fournis ainsi que d'études accessoires découlant de cette étude initiale. La méthode de cette étude est précisément détaillée dans le rapport d'évaluation de la HAS spécifique à cette technique datant de 2012 [\[lien\]](#). Pour rappel, il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, non comparative portant sur 30 patients. Cette étude portait sur deux générations successives du dispositif ARGUS II. Elle avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du système ARGUS II sur une durée de 3 ans (avec possibilité d'étendre le suivi jusqu'à 5 ans) chez des patients ayant une dégénérescence rétinienne périphérique avec une acuité visuelle maximale de 2,3 LogMAR (*ie* mouvement de la main) dans les deux yeux et ayant eu une vision utile par le passé.

Parmi les 30 patients inclus, 29 avaient pour diagnostic principal une rétinopathie pigmentaire. A l'inclusion, tous les patients avaient une acuité visuelle > 2,9 Log MAR (*ie* perception résiduelle de la lumière). Les 15 premiers patients avaient bénéficié de la première génération du dispositif et les 15 suivants de la génération faisant l'objet de la demande.

Les résultats de cette étude ont fait l'objet de plusieurs publications. Les résultats publiés que la Commission n'avaient pas encore analysés sont décrits en suivant (par ordre chronologique de publication).

Ho et al. 2015⁵

Cette publication rapporte les résultats en termes de sécurité (voir paragraphe 4.1.1.3.1. Evénements indésirables des essais cliniques) et d'efficacité à 3 ans de suivi.

A 3 ans de suivi, les résultats sur la vision fonctionnelle sont repris en suivant :

Critère	n	% de patients réalisant le test mieux avec le système allumé plutôt qu'éteint
Localisation du carré	28	89,3% (n NR)
Direction du mouvement	27	55,6% (n NR)
Mesure de l'acuité visuelle	27	33,3% (n NR)

Critère	n	Moyenne $\pm$ DS % de succès avec le système allumé	Moyenne $\pm$ DS % de succès avec le système éteint
Trouver une porte	28	54,2% $\pm$ 6,2	19,0% $\pm$ 4,3
Suivre une ligne	28	67,9% $\pm$ 6,5	14,3% $\pm$ 3,8

L'évaluation liée au questionnaire FLORA est rapporté pour 23 patients à 3 ans de suivi :

Evaluation positive ou légèrement positive	Evaluation antérieurement positive ou neutre	Evaluation négative
65,2% (n NR)	34,8% (n NR)	0

Geruschat et al. 2016¹

Cette publication propose une analyse plus fine du questionnaire FLORA pour 26 patients avec une durée moyenne de suivi de 36 mois [18 - 44]. Cette analyse regarde plus précisément la réalisation des 35 tâches du questionnaire FLORA et la facilité de les réaliser (du score 1 : facile au score 4 : impossible à réaliser).

Les résultats sont repris en suivant :

Type de tâche	Nombre de tâches	n	Moyenne $\pm$ DS système éteint	Moyenne $\pm$ DS système allumé	Différence système allumé vs éteint	% de changement
Orientation	6	22	3,56 $\pm$ 0,11	2,20 $\pm$ 0,17	-1,36 $\pm$ 0,19	-38%
Mobilité	5	19	3,69 $\pm$ 0,10	2,87 $\pm$ 0,18	-0,82 $\pm$ 0,20	-22%
Vie quotidienne	17	16	3,05 $\pm$ 0,09	2,47 $\pm$ 0,14	-0,58 $\pm$ 0,12	-19%
Interaction avec autrui	7	24	3,92 $\pm$ 0,06	3,13 $\pm$ 0,16	-0,79 $\pm$ 0,15	-20%

da Cruz et al. 2016³

Cette publication rapporte les résultats en termes de sécurité (voir paragraphe 4.1.1.3.1. Evénements indésirables des essais cliniques) et d'efficacité à 5 ans de suivi.

A 5 ans de suivi, les résultats sur la vision fonctionnelle sont repris en suivant :

Critère	n	% de patients réalisant le test mieux avec le système allumé plutôt qu'éteint
Localisation du carré	21	80,9% (n NR)
Direction du mouvement	20	50% (n NR)
Mesure de l'acuité visuelle	21	38,1% (n NR)

Les résultats de la vision fonctionnelle en laboratoire en conditions contrôlées sur les tests de la porte et du suivi d'une ligne sont également rapportés sous forme graphique. Ils ne sont pas rapportés compte tenu de l'absence de données chiffrées disponibles

Dagnelie et al. 2017²

Cette publication vise à décrire la réalisation de 3 tâches de la vie quotidienne mais selon un protocole bien établi et des conditions contrôlées avec le système ARGUS II allumé ou éteint :

- ▶ l'assortiment de chaussettes (blanches, noires et grises sur une table avec ou sans nappe (blanche ou noire au choix du patient)) ;
- ▶ la marche le long d'un trottoir (avec le système ARGUS II seul, sans autre aide à la mobilité) ;
- ▶ la discrimination du mouvement (percevoir le mouvement de la marche d'une tierce personne).

Un total de 28 patients ayant une durée de suivi comprise entre 6 mois et 36 mois ont été inclus dans l'analyse.

Les résultats chiffrés sur l'assortiment des chaussettes ne sont pas disponibles. Néanmoins, avec ou sans nappe, significativement plus de patients sont capables de réaliser cette tâche avec le système ARGUS II allumé *versus* éteint (27/28 et 21/28 respectivement). De même, le pourcentage d'assortiments corrects est significativement amélioré avec le système

ARGUS II allumé, avec ou sans nappe. Il est également noté que sur nappe noire, les patients discriminent mieux la couleur noire par rapport aux couleurs blanche et grise.

Concernant la marche le long d'un trottoir, 18/27 patients ont mieux réalisé cette tâche avec le système allumé plutôt qu'éteint, 7/27 patients ont mieux réalisé cette tâche avec le système éteint plutôt qu'allumé et 2/27 ont réalisé cette tâche aussi bien avec le système allumé ou éteint. Avec le système allumé, le nombre de sorties de la zone de marche avec le système allumé était en moyenne de $4,93 \pm 2,62$ versus $6,85 \pm 3,03$ avec le système éteint.

Un total de 18/27 patients discriminait mieux le mouvement d'une tierce personne lorsque le système ARGUS II était allumé plutôt qu'éteint. Six patients ont obtenu des scores supérieurs au hasard lorsque le système était éteint.

Duncan et al. 2017⁴

Cette publication vise à décrire l'évolution de la qualité de vie des patients entre l'état basal et les visites de suivi (6, 12, 18, 24 et 36 mois) des patients selon le questionnaire VisQOL. Il s'agit d'un questionnaire en 6 points évaluant la qualité de vie liée à la déficience visuelle : mise en danger de soi-même, satisfaction de ses propres besoins, aptitude à entretenir des relations sociales, capacité à organiser sa propre assistance, accomplissement de soi et des tâches de la vie quotidienne. Les scores obtenus à chaque question sont injectés dans une équation permettant d'obtenir un score d'utilité sur une échelle cotée de 0 à 1 (0 pour le pire état possible et 1 pour le meilleur état possible).

Aucune différence significative des scores d'utilité entre l'état basal et les différents suivis n'a été notée. Les auteurs ont par ailleurs regardé l'évolution au cours du temps des 6 dimensions individuelles rapportées par les patients. Ces résultats ne sont pas rapportés considérant le risque de conclure à tort est significativement augmenté.

L'étude de faisabilité est une étude observationnelle portant sur 30 patients suivi au moins jusqu'à 5 ans. Cette étude rend compte d'une plus grande facilité à réaliser certaines tâches avec le système ARGUS II lorsqu'il est allumé plutôt qu'éteint. Néanmoins, les durées pour réaliser ces tâches ne sont pas toujours disponibles (par exemple la tâche de reconnaissance de la porte ou du suivi d'une ligne). Les performances des patients sont plus grandes lorsque les tests sont réalisés en environnement contrôlé et lorsque les contrastes sont extrêmes. Concernant les tâches de la vie quotidienne, le système ARGUS II apporte une satisfaction à plus de 50% des patients. Toutefois, il n'est pas précisé clairement si l'évaluation selon ce questionnaire est réalisée avec le système ARGUS II seul ou avec d'autres aides visuelles. Enfin, la qualité de vie des patients avec ARGUS II est difficilement appréhendable dans cette étude de faisabilité. En effet, même si le questionnaire VisQOL vise à mesurer la qualité de vie liée à la déficience visuelle, ce questionnaire n'a pas été élaboré et n'est pas adapté à des patients ayant une si basse vision. D'autres outils tels que le questionnaire IVI-VLV ont depuis fait leur apparition.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables de chacune des études disponibles sont repris en suivant.

Etude française PM03-01 – Forfait innovation

Les événements indésirables ont été adjudiqués par un ophtalmologiste indépendant. Durant l'étude, ■ événements indésirables ont été observés chez ■ patients. Parmi eux, ■ événements indésirables liés à la procédure ou au dispositif ont été recensés chez ■ patients dont ■ graves :

Patient	Nature de l'événement indésirable (EI)	EI grave	Origine	Durée	Issue
■	Endophtalmie	■	■	■	■
■	Détachement choroïdal	■	■	■	■
■	Ptosis	■	■	■	■
■	Œdème maculaire	■	■	■	■
■	Hémorragie vitréenne	■	■	■	■
■	Kyste de la conjonctive	■	■	■	■
■	Phlébite bilatérale	■	■	■	■
■	Kératite infectieuse	■	■	■	■

Aucune explantation du dispositif n'a été recensée ni aucune défaillance de l'implant épirétinien ARGUS II.

Etude américaine PM02-01 (rapport intermédiaire présenté annuellement à la FDA)

■ patients n'ont eu aucun événement indésirable. ■ patients ont eu un événement indésirable non grave et ■ patients ont eu un événement indésirable grave (dont un patient ayant eu ■ événements indésirables graves). Un total de ■ événements indésirables liés à la procédure ou au dispositif a été recensé dont ■ graves :

Nature de l'EI	Nombre de patients	Nombre d'événements
EI grave		
Erosion conjonctivale	■	■
Hypotonie	■	■
Décollement de la rétine	■	■
Fuite d'humeur aqueuse	■	■
Hémorragie vitréenne	■	■
EI non grave		
Ptosis	■	■
Exposition de la suture	■	■
Effusion choroïdienne	■	■
Congestion conjonctivale	■	■
Chirurgie de révision élective	■	■
Pression intraoculaire élevée	■	■
Hypotonie	■	■
Hémorragie vitréenne	■	■
Détachement choroïdien	■	■
Kyste conjonctival	■	■
Injection conjonctivale	■	■
Gonflement de la conjonctive	■	■
Abrasion cornéenne	■	■
Sécheresse au niveau de la cornée	■	■
Pli au niveau de la cornée	■	■
Sécheresse oculaire	■	■
Ecchymose au niveau de la paupière supérieure droite	■	■
Œdème au niveau de la paupière supérieure droite	■	■
Chirurgie de révision élective : second clou rétinien, intervention sur la pupille, l'iris	■	■
Kératite filamenteuse	■	■
Hyphéma	■	■
Démangeaison au niveau de l'œil gauche	■	■
Inflammation oculaire (chambre antérieure) au niveau de l'œil droit	■	■
Douleur oculaire	■	■
Vitréorétinopathie proliférative	■	■
Epaississement de la rétine avec ou sans évolution kystique	■	■
Décollement rhégmato-gène de la rétine	■	■
Rétinoschisis	■	■
Hémorragie sous conjonctivale	■	■
Irritation au niveau de la suture	■	■
Sensibilité et gonflement au niveau de l'avant-bras (voie intraveineuse)	■	■
Sensibilité intermittente autour de l'œil gauche	■	■

Enfin, au niveau de la fiabilité du dispositif, aucune défaillance du dispositif n'a été recensée.

Etude de Rizzo et al.⁷

Il s'agit d'une analyse rétrospective de tous les patients implantés sur la période juin 2007 – novembre 2017. Dans cette étude 274 patients ont été analysés : les 30 premiers patients de l'étude de faisabilité avec une durée moyenne d'implantation de 103,9 mois $\pm$ 25,5 et 244 patients implantés en période post-commercialisation avec une durée d'implantation moyenne de 26,3 mois $\pm$ 17,5. L'objectif était de suivre l'incidence, le management et les mesures de prévention de l'érosion conjonctivale liés à la présence d'éléments intra et extraoculaires. Les critères de jugement visaient à décrire l'incidence des événements indésirables graves et plus particulièrement l'incidence de l'érosion conjonctivale, ses sites d'occurrence, le taux d'érosion et le moment de la survenue de cet événement.

Les résultats sont les suivants :

	Etude de faisabilité (n=30)	Période post-commercialisation (n=244)
% de patients sans événement indésirable grave lié au dispositif ou à la procédure	66,7% à 1 an 63,3% à 3 ans 60% à 5 ans	83% à 2 ans
Nombre d'EIG	24 événements indésirables graves chez 12 patients jusqu'à 5 ans de suivi dont une érosion conjonctivale chez 6 patients (20%) ¹³	21 événements indésirables graves chez 14 patients jusqu'à 2 ans de suivi dont une érosion conjonctivale chez 14 patients (5,7%)
Estimation de la survenue de l'érosion conjonctivale selon la méthode de Kaplan-Meier à 3 ans	10%	7%

L'érosion conjonctivale est la principale cause d'explantation du l'implant ARGUS II :

- ▶ 2 (sur 3 au total) parmi les 30 patients de l'étude de faisabilité ;
- ▶ 4 (sur 10 au total) parmi les 244 patients de la période post-commercialisation.

Il a été noté que 60% des érosions conjonctivales sont survenues au cours des 15 premiers mois suivant l'implantation et 85% au cours des 2,5 premières années.

La diminution du taux d'érosion conjonctivale au cours du temps s'explique par l'amélioration des techniques chirurgicales.

Etude de faisabilité

Ho et al. 2015⁵

Pour rappel, les 15 premiers patients avaient bénéficié de la première génération de l'implant ARGUS II et les 15 suivants de la génération en cours d'évaluation.

Il a été recensé :

- ▶ 1 an après la procédure, 18 événements indésirables graves chez 10 patients ;
- ▶ 3 ans après la procédure, 23 événements indésirables graves chez 11 patients.

¹³ A noter que la publication de Ho et al. de 2015 rapporte 4 érosions conjonctivales sur l'étude de faisabilité et non 6.

Quatorze événements indésirables graves sont survenus dans les 6 mois suivant l'implantation et 5 après 12 mois. Une explantation a été recensée.

A 3 ans de suivi, sont récapitulés dans les tableaux suivants :

► les événements indésirables graves :

Nature de l'EI grave	n	% de patients	IC _{95%}
Erosion conjonctivale	4	13,3%	[3,1% - 30,7%]
Hypotonie	4	13,3%	[3,1% - 30,7%]
Déhiscence conjonctivale	3	10,0%	[2,1% - 26,5%]
Endophtalmie présumée	3	10,0%	[2,1% - 26,5%]
Re-cloutage	2	6,7%	[0,8% - 22,1%]
Opacité cornéenne	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Décollement rhéomatogène de la rétine	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Décollement de la rétine – tractionnel sérieux	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Déchirure de la rétine	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Uvéite	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Kératite infectieuse	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Kératolyse cornéenne	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]

► les événements indésirables non graves :

Nature de l'EI grave	n	% de patients	IC _{95%}
Membrane épirétinienne	11	36,7%	[19,9% - 56,1%]
Congestion conjonctivale	10	33,3%	[17,3% - 52,8%]
Douleur oculaire	9	30,0%	[14,7% - 49,4%]
Hypotonie	7	23,3%	[9,9% - 42,3%]
Chirurgie élective	7	23,3%	[9,9% - 42,3%]
Irritation de la suture	6	20,0%	[7,7% - 38,6%]
Décollement de la choroïde	6	20,0%	[7,7% - 38,6%]
Uvéite	5	16,7%	[5,6% - 34,7%]
Epaississement de la rétine – œdème maculaire cystoïde	5	16,7%	[5,6% - 34,7%]
Epaississement de la rétine – sans changement kystique	4	13,3%	[3,1% - 30,7%]
Inflammation oculaire	4	13,3%	[3,1% - 30,7%]
Hémorragie vitréenne	3	10,0%	[2,1% - 26,5%]
Conjonctivite inflammatoire	3	10,0%	[2,1% - 26,5%]
Epiphora	3	10,0%	[2,1% - 26,5%]
Hyphema	3	10,0%	[2,1% - 26,5%]
Migraine	2	6,7%	[0,8% - 22,1%]
Précipité kératique	2	6,7%	[0,8% - 22,1%]
Vascularisation cornéenne	2	6,7%	[0,8% - 22,1%]
Pression intraoculaire élevée	2	6,7%	[0,8% - 22,1%]
Ptosie	2	6,7%	[0,8% - 22,1%]
Erosion conjonctivale	2	6,7%	[0,8% - 22,1%]
Traction vitréenne de la bande circonférentielle	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Epanchement choroidien	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Déhiscence conjonctivale	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Abrasion cornéenne	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Sécheresse de la cornée	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Diminution de la perception de la lumière	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Kératite filamenteuse	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Pupille irrégulière	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Nausée	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Augmentation du nystagmus	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Vitréorétinopathie proliférative	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Rubéose	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Sclérite	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Vertige	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Nature de l'EI grave	n	% de patients	IC _{95%}
Kyste conjonctival	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Défaut de l'épithélium cornéen	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Pli au niveau de la cornée	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Cassure de la suture cornéenne	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Fibrose autour du clou rétinien	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Sensation de corps étranger	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Fibrine oculaire	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Rupture / déchirure rétinienne	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Décollement rétinien tractionnel	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Rétinoschisis	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]
Déplacement du patch scléral	1	3,3%	[0,1% - 17,2%]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

En termes de fiabilité, 29 patients possédaient un implant en état de fonctionnement à 3 ans de suivi. La seule explantation recensée était due à un événement indésirable grave et non à une défaillance du dispositif.

da Cruz et al. 2016³

La publication à 5 ans des résultats de l'étude de faisabilité fait état d'un événement indésirable grave supplémentaire par rapport à la publication des résultats à 3 ans (Ho et al. 2015⁵). Il s'agit d'un décollement rhéomatogène de rétine survenu chez un patient à 4,5 ans de suivi qui a été résolu (6,7% IC_{95%} [0,8% - 22,1%]). Par ailleurs, à 6 ans de suivi, un patient est décédé de cause naturelle non en lien avec le dispositif ARGUS II.

Par ailleurs, 2 explantations ont eu lieu respectivement à 3,5 et 4,3 ans de suivi. La première est liée à des récurrences d'érosions conjonctivales et pour éviter une nouvelle chirurgie. La seconde est liée à une hypotonie chronique et un ptosis. Le patient a choisi l'explantation pour des choix esthétiques et le refus d'avoir une nouvelle chirurgie. Concernant ce dernier patient, une complication pendant la chirurgie d'explantation a mené l'équipe chirurgicale à laisser le faisceau d'électrodes cloué à la rétine. Après l'explantation, le patient n'a pas eu d'autre complication.

En termes de fiabilité, 2 implants ARGUS II ont présenté une défaillance. Ces défaillances sont dues à une perte progressive de la capacité des antennes externe et interne à communiquer entre elles par radiofréquence. Ces défaillances sont survenues vers 4 ans de suivi. Les prothèses n'ont pas été explantées à ce jour.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Sur la période 2013 – 2018 ont été rapportées les données de matériovigilance suivantes :

- ▶ en France : 1 événement sur ■■ unités vendues (incidence : ■■■). Il s'agissait d'une hémorragie vitréenne ;
- ▶ en Europe : 14 événements sur ■■ unités vendues (incidence : ■■■). La nature de ces événements était : 3 érosions/déhiscences conjonctivales, 3 explantations, 1 hémorragie vitréenne, 1 défaillance du dispositif, 1 décollement choroïdien hémorragique grave, 1 décollement de rétine, 1 hypotonie, 1 atrophie du globe, 1 endophtalmie, 1 épiscérise ;
- ▶ dans le monde¹⁴ : 56 événements sur ■■ unités vendues (incidence : ■■■). La nature de ces événements était : 13 érosions/déhiscences conjonctivales, 11 hypotonies, 10 décollements de rétine, 6 hémorragies vitréennes, 4 explantations, 2 hyphémas, 3 endophtalmies, 1 défaillance du dispositif, 1 décollement choroïdien hémorragique grave, 1 pression intraoculaire élevée, 1 migration du faisceau d'électrodes, 1 rubéose irienne, 1 inflammation oculaire et 1 épiscérise.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Des données sur l'évaluation de la qualité de vie et de la vision fonctionnelle des patients utilisant le dispositif ARGUS II en sus des autres aides visuelles communément utilisées en vie réelle restent manquantes. De même, il manque des données sur la durabilité de l'implant au-delà de 5 ans.

Au total, une revue des évaluations technologiques internationales et 3 études portant sur près de 100 patients rapportant des résultats d'efficacité ont été retenues. Par rapport aux

¹⁴ Le demandeur stipule que tous les événements de matériovigilance doivent être rapportés à la FDA et que seulement une partie de ces événements doit être signalée en Europe - soit parce que l'événement s'est produit en dehors de l'Union Européenne et n'a pas entraîné de mesure corrective de sécurité, ou parce que l'événement constitue un événement attendu et que les médecins ont confirmé un rapport bénéfice-risque favorable pour le patient.

évaluations technologiques où seules les publications de l'étude de faisabilité étaient analysées en termes d'efficacité, les résultats de deux nouvelles études ont été fournis : l'étude issue du « forfait innovation » et l'étude post-commercialisation américaine. Les évaluations technologiques rendent compte de conclusions divergentes où certaines agences recommandent la prise en charge du dispositif ARGUS II alors que d'autres encouragent la recherche avec la réalisation de nouvelles études. Toutes les études rapportent de meilleurs résultats de tests réalisés en laboratoire en conditions contrôlées avec le système ARGUS II allumé par rapport au système ARGUS II éteint. Il est à noter qu'une période de rééducation a été réalisée dans ces études pour permettre aux patients d'interpréter ces nouvelles sensations visuelles. Le questionnaire FLORA (non validé) met en évidence un gain réel mais modéré de l'implant ARGUS II dans la vie quotidienne des patients. Néanmoins, ces études ne permettent pas d'appréhender l'apport du dispositif ARGUS II en sus des autres aides visuelles communément utilisées par les patients, la pénibilité de l'usage de ce dispositif ainsi que le nombre d'heures d'utilisation quotidienne de cette prothèse. La qualité de vie a été approchée mais l'outil utilisé n'était pas performant au regard de la population étudiée. En termes d'indications, il est à noter que pratiquement tous les patients implantés dans les études disponibles étaient atteints d'une rétinopathie pigmentaire et bénéficiaient d'une perception résiduelle de la lumière. Peu de patients n'en avaient aucune perception. Enfin, il est à souligner que l'implantation du système ARGUS II est associée à des complications potentiellement graves inhérentes à la procédure ou au dispositif.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DE COMPENSATION DU HANDICAP

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

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

- ▶ le port de verres filtrants adaptés avec des protections latérales teintées est conseillé pour les sorties afin de protéger la rétine de toute lumière excessive.
- ▶ Un suivi régulier est indispensable pour suivre l'évolution de la pathologie (champ visuel en particulier) et permettre, le cas échéant, de traiter les complications. Les complications les plus fréquentes de la rétinopathie pigmentaire sont la présence d'une cataracte ou d'œdème maculaire.
- ▶ A des stades plus évolués de la maladie, des aides à la basse vision sont utiles pour maximiser l'acuité visuelle résiduelle. Le soutien psychologique devient fondamental au stade final de la maladie pour éduquer le patient et son entourage. A ce stade, seules des méthodes palliatives sont disponibles (canne blanche, utilisation de chiens guides).

A titre préventif, l'apport de palmitate de vitamine A a été évalué dans le ralentissement du processus dégénératif touchant les photorécepteurs. Son utilisation reste controversée dans

la communauté scientifique et sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas clairement établie¹⁵.

En parallèle, de nombreux traitements, préventifs ou curatifs font l'objet de recherches expérimentales ou cliniques^{15, 16}. De nouvelles approches thérapeutiques ont été développées en fonction du stade de la maladie et peuvent être divisées en trois classes. Pour les stades précoces, l'objectif est de stopper l'évolution naturelle de la maladie en corrigeant les anomalies biochimiques en utilisant des thérapies géniques ou des traitements pharmacologiques. Une seconde approche vise à interférer avec la mort cellulaire en réduisant la production de facteurs rétinotoxiques et en limitant le stress oxydatif en administrant des facteurs neurotrophiques ou des molécules anti-apoptotiques. Pour des stades plus avancés (photorécepteurs non fonctionnels ou en nombre insuffisant), les stratégies à l'étude sont la transplantation de rétine, les systèmes de stimulation neurale (systèmes de stimulation du cortex visuel, implants épirétinien, sous-rétinien, suprachoroïdien ou transcléral, substitution visuelle par électrostimulation linguale) et les nouvelles techniques issues de l'optogénétique¹⁷.

Au vu des données cliniques disponibles, la Commission estime que l'implant épirétinien ARGUS II a un intérêt dans la stratégie de compensation du handicap liée à la cécité induite par la rétinopathie pigmentaire (avec au maximum une perception résiduelle de la lumière). Le dispositif vient en complément des autres aides visuelles communément utilisées par le patient pour la compensation de son handicap mais ne s'y substitue pas.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt de compensation du handicap à l'implant épirétinien ARGUS II.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les rétinopathies pigmentaires sont un groupe hétérogène d'affections héréditaires dégénératives de la rétine. Typiquement, l'atteinte est bilatérale et débute en périphérie de la rétine puis s'étend à la macula et à la fovéa. En termes de symptômes, la rétinopathie pigmentaire associe de manière progressive une hespéranopie¹⁸, une réduction du champ visuel menant à une vision tubulaire puis une perte de la vision centrale. Sur le plan cellulaire, ces symptômes sont corrélés à la perte des photorécepteurs : les bâtonnets assurant la vision en ambiance nocturne et les cônes assurant la vision centrale et la perception des couleurs.

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

¹⁵ Sahni JN, Angi M, Irigoyen C, et al. Therapeutic challenges to retinitis pigmentosa: from neuroprotection to gene therapy. Curr Genomics, 2011, 12:276-284.

¹⁶ Jacobson SG, Cideciyan AV. Treatment possibilities for retinitis pigmentosa. NEJM, 2010, 363(17):1669-71.

¹⁷ Méthode combinant l'optique et la génétique. Cette méthode se base sur l'induction de l'expression cellulaire de protéines photosensibles issues d'algues ou de bactéries.

¹⁸ Gène de la vision nocturne.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les implants rétiniens s'adressent aux patients atteints de dégénérescence rétinienne externe sévère à profonde pour les deux yeux. Cela concerne principalement les patients atteints de rétinopathies pigmentaires.

Les dystrophies rétiniennes héréditaires constituent 8,4% des causes de cécité¹⁹. L'incidence des nouveaux cas de dystrophies rétiniennes héréditaires reconnus chaque année est 330 nouveaux cas par an en France¹⁹. Les données épidémiologiques disponibles mettent en évidence que 66%^{19, 20} des dystrophies rétiniennes sont des rétinopathies pigmentaires dont la prévalence au national est de 1/4000²¹.

04.2.3. IMPACT

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'implant épirétinien ARGUS II a un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par la cécité induite par la rétinopathie pigmentaire.

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

La Commission retient les indications suivantes : Patient adulte d'au moins 25 ans ayant une dégénérescence rétinienne externe à un stade avancé bénéficiant au maximum d'une perception résiduelle de la lumière et ayant eu une vision utile des formes par le passé. S'il ne reste aucune perception résiduelle de la lumière, la rétine doit être capable de répondre à une stimulation électrique.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Un test permettant d'évaluer la quantité de courant nécessaire à la génération d'une perception visuelle est réalisé par un technicien spécialisé et spécifiquement formé. Cet acte est réalisé à l'aide d'un ordinateur portable dédié, un logiciel et des accessoires fournis par le fabricant. A partir du relevé des mesures de base, le technicien spécialisé et spécifiquement formé définit des réglages personnalisés. Une fois la procédure de réglage terminée, le

¹⁹ Déficits visuels : Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant – Rapport établi à la demande de la MGEN, Expertise collective INSERM – Les éditions INSERM, 2002, 398 pages (ISBN 2 855 98-805-5).

²⁰ Kaplan J, Bonneau D, Frézal J, et al. Clinical and genetic heterogeneity in retinitis pigmentosa. Human Genetics, 1990, 85:635-642.

²¹ Hamel C. Retinitis Pigmentosa. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2006, 1-40.

système peut alors fonctionner de manière autonome. Ce réglage doit être réalisé pour chaque patient et est réalisé au cours de sessions de 4 heures (conformément à ce qui avait été initialement prévu dans le cadre du forfait innovation). Une session initiale de 4 heures est programmée dans les 4 à 6 semaines après l'implantation d'ARGUS II. Une session par an peut également être proposée sur proposition du professionnel de santé. Des sessions facultatives peuvent être réalisées selon les besoins du patient.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Compte tenu de la difficulté de la technique d'implantation d'un implant épirétinien, de la courbe d'apprentissage qui en résulte et de la stricte sélection des patients, la Commission recommande que l'implantation d'ARGUS II soit encadrée, avec la mise en œuvre de l'article L. 1151-1 du Code de la santé publique. Ainsi, la Commission recommande que l'implantation de l'implant épirétinien ARGUS II soit pratiquée uniquement dans des centres satisfaisant aux critères de qualification d'un centre et de formation des opérateurs tels que définis en suivant.

Critères de qualification d'un centre

Etablissement de santé ayant une activité ophtalmologique. Le centre dispose d'un bloc opératoire standard dédié à la chirurgie vitéo-rétinienne et d'une salle de surveillance postinterventionnelle. Le matériel chirurgical doit inclure : un appareil de vitrectomie, un laser de photocoagulation, du matériel de chirurgie du glaucome et de chirurgie sclérale.

Chaque centre dispose d'une équipe devant être présente en salle lors de l'intervention et composée de :

- ▶ un binôme implanteur composé de deux ophtalmologistes ou un ophtalmologiste et un aide-opérateur ;
- ▶ un personnel d'anesthésie diplômé, à savoir un médecin anesthésiste-réanimateur et/ou infirmier ;
- ▶ un anesthésiste ;
- ▶ un infirmier de bloc opératoire ;
- ▶ un technicien ou professionnel de santé formé pour les tests per opératoires et les réglages de l'implant postopératoires.

La pose du système ARGUS II est réalisée dans un centre implanteur au sein duquel chaque binôme d'opérateurs réalise au moins trois procédures par an.

Par ailleurs, les centres planteurs doivent organiser, en lien avec les associations de patients, un échange entre les patients candidats à l'implantation et des patients déjà implantés pour :

- ▶ donner un éclairage sur le bénéfice raisonnable attendu, les complications, la pénibilité à l'usage, les contraintes d'utilisation ;
- ▶ rendre compte de la forte et nécessaire implication des patients dans le processus de rééducation.

Enfin, la Commission recommande de limiter l'implantation d'ARGUS II aux seuls centres ayant participé à l'étude entrant dans le cadre de la prise en charge dérogatoire :

- ▶ CHNO des Quinze-Vingts (75) ;
- ▶ CHU de Bordeaux (33) ;
- ▶ CHU de Strasbourg (67).

Formation des opérateurs

Les ophtalmologistes et aides opératoires doivent être compétents en chirurgie vitéo-rétinienne et avoir acquis une formation théorique et pratique au dispositif implanté.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique disponible, ce comparateur a été retenu.

06.2. NIVEAU D'ASA

La Commission souligne les limites des études fournies pour valider l'utilisation de l'implant ARGUS II en sus des autres aides visuelles communément utilisées par les patients. Par ailleurs, elles ne permettent pas l'évaluation de la pénibilité de l'usage de ce dispositif, le nombre d'heures d'utilisation quotidienne de cette prothèse ainsi que l'évolution de la qualité de vie des patients. Toutefois, elle note que la mise à disposition de l'implant ARGUS II devrait améliorer l'autonomie des patients implantés dans leur vie quotidienne.

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT D'INSCRIPTION

Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt de ARGUS II au vu des résultats d'une étude visant à évaluer chez tous les patients implantés en situation réelle d'utilisation et en sus des autres aides visuelles communément utilisées et par rapport à l'état basal :

- ▶ Objectif principal : évolution de la qualité de vie (selon l'échelle IVI-VLV) ;
- ▶ Objectif secondaire : évolution de la vision fonctionnelle (selon l'échelle ULV-VFQ).

Par ailleurs, des données de durabilité au-delà de 5 ans sont attendues (pour les patients déjà implantés).

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

Les dystrophies rétinienne héréditaires constituent 8,4% des causes de cécité¹⁹. L'incidence des nouveaux cas de dystrophies rétinienne héréditaires reconnus chaque année est 330 nouveaux cas par an en France¹⁹. Les données épidémiologiques disponibles mettent en évidence que 66%^{19,20} des dystrophies rétinienne sont des rétinoopathies pigmentaires dont la prévalence au national est de 1/4000²¹.

Par ailleurs, en France Métropolitaine, il est recensé 207 000 aveugles ou malvoyants profonds (vision limitée à la distinction des silhouettes) parmi lesquels 61 000 seraient aveugles complets²².

Au total, la population atteinte de rétinopathie pigmentaire concernée par l'implantation d'un implant rétinien serait comprise entre 3 400 et 11 500 patients dont au maximum 220 nouveaux cas par an. En termes de population susceptible de recevoir l'implant ARGUS II, les professionnels de santé l'estime entre 15 et 20 patients par an en France (avis d'experts).

²² La population en situation de handicap visuel en France. Importance, caractéristiques, incapacités fonctionnelles et difficultés sociales. Observatoire Régional de la Santé des Pays de la Loire, juillet 2005, 162 pages.