

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****HYDRUS****Micro-stent de pontage trabéculaire**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 5 septembre 2023

Faisant suite à l'examen du 30 mai 2023, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 13 juin 2023. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 5 septembre 2023. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 5 septembre 2023.

Demandeur : ALCON SAS (France)**Fabricant** : IVANTIS Inc (Etats-Unis)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Patients ayant une cataracte éligible à la phacoémulsification et un glaucome chronique à angle ouvert de grade léger à modéré.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Micro-stents de pontage trabéculaire de la gamme iSTENT INJECT.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées**Données spécifiques :**

Ont été retenues :

- Une méta-analyse dont l'objectif était de synthétiser les données cliniques issues d'études contrôlées randomisées reprises dans des revues Cochrane portant sur des dispositifs médicaux mini-invasifs dans la prise en charge du glaucome à angle ouvert *versus* la chirurgie de la cataracte seule, les autres dispositifs mini-invasifs, la chirurgie traditionnelle du glaucome, la trabéculoplastie ou les médicaments.

- L'étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée HORIZON visant à comparer l'implantation d'HYDRUS associée à la chirurgie de la cataracte (phacoémulsification) à la chirurgie de la cataracte seule sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO) et du nombre de traitements hypotonisants à 24 mois de suivi. Un total de 556 patients ont été inclus et ont eu une durée de suivi jusqu'à 5 ans.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. La Commission recommande que l'indication soit posée et l'implantation du dispositif HYDRUS pratiquée uniquement par des chirurgiens spécialisés dans la chirurgie du glaucome ainsi que dans la chirurgie de la cataracte par phacoémulsification et recevant une formation spécifique à la technique. La prise en charge doit être assurée dans la limite d'un seul micro-stent par intervention de chirurgie de cataracte associée. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif HYDRUS est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment des données actualisées sur la perte des cellules endothéliales et ses conséquences cliniques issues des études post-market ODE Lead PMA Post-Approval study (continuation follow-up de l'étude HORIZON et modified HYDRUS microstent new enrollment PAS)."
Population cible	La population rejointe susceptible de recevoir un micro-stent de pontage trabéculaire peut être estimée en 2022, à 8 300 patients distincts et à 11 900 actes. Ces chiffres sont en augmentation constante depuis la création de l'acte BFGA368.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	4
3.1 Marquage CE	4
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Acte associé	5
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	12
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	13
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	14
5.1 Spécifications techniques minimales	14
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	14
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	14
6.1 Comparateurs retenus	14
6.2 Niveau d'ASA	15
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	15
8. Durée d'inscription proposée	15
9. Population cible	15
Annexes	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – septembre 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

Modèles	Descriptif des produits	Références
Micro-stent HYDRUS	Micro-stent de pontage trabéculaire	F00018
Système d'insertion HYDRUS	Système d'insertion manuelle du micro-stent HYDRUS	

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile (rayons gamma).

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« patients avec glaucome chronique à angle ouvert de grade léger à modéré et devant bénéficier de manière concomitante d'une chirurgie de la cataracte. »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est « la chirurgie isolée de la cataracte ».

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué une « amélioration du service attendu importante (ASA II) par rapport à la chirurgie isolée de la cataracte ».

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb.

Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE (notification par National Standards Authority of Ireland (NSAI, n°0050), Irlande). Date de fin de validité : 25/05/2022 soit une date comprise entre le 26/05/2021 et le 20/03/2023.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues à l'amendement (EU) 2023/607 au règlement européen 2017/745 : le demandeur a fourni le contrat signé avec l'organisme notifié National Standards Authority of Ireland (NSAI, n°0050), Irlande pour l'évaluation de la conformité d'HYDRUS et ce avant la date d'échéance du certificat (date de signature : 03/05/2021).

3.2 Description

HYDRUS est un micro-stent de 8 mm de long, en Nitinol découpé au laser, destiné à être implanté dans le canal de Schlemm. Il s'agit d'un tube circulaire dont la partie externe est ouverte et la partie interne perforée de plusieurs fenêtres. Inséré dans le canal de Schlemm, il occupe trois quadrants horaires et a pour objectif de dilater ce canal. L'entrée proximale du micro-stent est située dans la chambre antérieure.

3.3 Fonctions assurées

Création d'une ouverture perméable dans le trabéculum cornéoscléral dans l'objectif de rétablir le drainage de l'humeur aqueuse pour réduire la pression intraoculaire.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 70, 30/06/2022), l'acte associé à la pose d'un micro-stent de pontage trabéculaire est référencé sous le chapitre « 2. Œil et annexes », sous-section « 2.4.4.1. Extraction du cristallin ».

BFGA368

Extraction extracapsulaire du cristallin par phakoémulsification, avec implantation de cristallin artificiel dans la chambre postérieure de l'œil, avec implantation de dispositif de drainage trabéculaire *ab interno*.

Cet acte est limité à l'indication des dispositifs iSTENT INJECT et iSTENT INJECT inscrits sur la LPPR : « *traitement de la cataracte chez le patient présentant un glaucome chronique à angle ouvert, léger à modéré, **mal équilibré par les traitements médicamenteux hypotonisants ou y étant intolérant** - conforme aux indications et contre-indications figurant dans l'avis relatif au dispositif médical de drainage trabéculaire émis par la commission de la Haute Autorité de Santé mentionnée à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.* »

L'indication retenue pour HYDRUS est plus large et ne s'adresse pas qu'aux patients mal équilibrés par les traitements médicamenteux hypotonisants ou y étant intolérants. En conséquence, un ajustement des indications de l'acte d'implantation devrait être réalisé.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

Aucune donnée non spécifique n'a été fournie.

4.1.1.2 Données spécifiques

Ont été fournies :

- Deux revues systématiques de la littérature associées à des méta-analyses :
- Celle de Bicket *et al.* 2021¹ visait à comparer HYDRUS à d'autres dispositifs mini-invasifs pour la chirurgie du glaucome ou à la chirurgie de la cataracte. Cette publication a été retenue et est décrite ci-après.
- Celle de Otarola *et al.* 2020² visait à comparer HYDRUS associé à la chirurgie de la cataracte à la chirurgie de la cataracte seule. Cette méta-analyse étant incluse dans celle de Bicket *et al.* 2021¹ plus récente et retenue par ailleurs, elle n'a pas été retenue.
- Deux études contrôlées randomisées :
- L'étude pivot HORIZON disponible sous la forme de 3 publications à des temps de suivi distincts visant à comparer HYDRUS associé à la chirurgie de la cataracte à la chirurgie de la cataracte seule^{3,4,5}. Cette étude a été retenue et est décrite ci-après.
- L'étude de Pfeiffer *et al.* 2015⁶ visant à comparer HYDRUS associé à la chirurgie de la cataracte à la chirurgie de la cataracte seule. Cette étude ayant été incluse dans les deux méta-analyses précédemment citées dont celle de Bicket *et al.* 2021¹ qui est analysée, l'étude de Pfeiffer *et al.* 2015 n'a pas été retenue.
- L'analyse coût-utilité de Sood *et al.* 2021⁷ réalisée aux Etats-Unis. Cette étude ne permettant pas d'évaluer l'efficacité clinique et la sécurité d'HYDRUS, elle n'a pas été retenue.

Méta-analyse de Bicket *et al.*¹

L'objectif de cette méta-analyse était de synthétiser les données cliniques issues d'études contrôlées randomisées reprises dans des revues Cochrane portant sur des dispositifs médicaux mini-invasifs

¹ Bicket A, Le J, Azuara-Blanco A, Gazzard G, Wormald R, Bunce C, *et al.* Minimally invasive glaucoma surgical techniques for open-angle glaucoma: an overview of Cochrane systematic reviews and network meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2021 ;139(9):983-989.

² Otarola F, Virgili G, Shah A, Hu K, Bunce C, Gazzard G. Ab interno trabecular bypass surgery with Schlemm's canal microstent (Hydrus) for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):CD012740.

³ Samuelson T, Chang D, Marquis R, Flowers B, Lim K, Ahmed I, *et al.* A Schlemm canal microstent for intraocular pressure reduction in primary open-angle glaucoma and cataract: the HORIZON study. *Ophthalmol.* 2019;126(1):29-37.

⁴ Ahmed I, Rhee D, Jones J, Singh I, Radcliffe N, Gazzard G, *et al.* Three-year findings of the HORIZON trial: a Schlemm canal microstent for pressure reduction in primary open-angle glaucoma and cataract. *Ophthalmol.* 2021;128(6):857-865.

⁵ Ahmed I, De Francesco T, Rhee D, McCabe C, Flowers B, Gazzard G, *et al.* Long-term outcomes from the HORIZON randomized trial for a Schlemm's canal microstent in combination cataract and glaucoma surgery. *Ophthalmology.* 2022;129(7):742-751.

⁶ Pfeiffer N, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa, Larrosa J, Fea A, Lemij H, *et al.* A randomized trial of a Schlemm's canal microstent with phacoemulsification for reducing intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1283-1293.

⁷ Sood S, Heilenbach N, Sanchez V, Glied S, Chen S, Al-Aswad L. Cost-effectiveness analysis of minimally invasive trabecular meshwork stents with phacoemulsification. *Ophthalmol Glaucoma.* 2022;5(3):284-296.

dans la prise en charge du glaucome à angle ouvert. Par conséquent, seule la base de données Cochrane a été consultée. Toutes les revues publiées avant le 1er juin 2021 comparant les dispositifs d'intérêt à la chirurgie de la cataracte seule, aux autres dispositifs mini-invasifs, à la chirurgie traditionnelle du glaucome, à la trabéculoplastie ou aux médicaments ont été recherchées. L'extraction des données a été réalisée par un investigateur et confirmée par un second. La qualité des données a été évaluée à l'aide de l'outil AMSTAR 2 et les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effet aléatoire. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ne nécessitant plus de traitements médicamenteux après l'intervention. Les critères de jugement secondaires visaient à évaluer la modification de la pression intra-oculaire, la diminution du nombre de traitements médicamenteux, la proportion de patients nécessitant un geste complémentaire ainsi que les complications et la qualité de vie.

Cette méta-analyse a inclus 6 revues Cochrane entre décembre 2018 et février 2021. La durée de suivi des études était comprise entre 6 et 60 mois. Les principaux résultats recensés sont repris dans les tableaux suivants, à noter que la pose d'HYDRUS, iSTENT ou CYPASS était réalisée en complément d'une chirurgie de la cataracte (seuls les résultats se rapportant à HYDRUS sont décrits) :

Proportion de patients sans traitement médicamenteux	Risque relatif – IC _{95%} / IP _{95%} ⁸
HYDRUS vs chirurgie de la cataracte seule	1,69 [1,47 ; 1,94] [1,34 ; 2,12]
HYDRUS vs CYPASS	1,33 [1,07 ; 1,64] [0,94 ; 1,87]
iSTENT vs HYDRUS	0,76 [0,62 ; 0,92] [0,55 ; 1,05]

Hétérogénéité des variances : $\tau^2 = 0^9$

Changement de la PIO sans médicament	Différence moyenne – IC _{95%} / IP _{95%}
HYDRUS vs chirurgie de la cataracte seule	-2,62 [-4,10 ; 1,14] [-6,27 ; 1,03]
HYDRUS vs CYPASS	-0,32 [-2,99 ; 2,35] [-5,14 ; 4,50]
iSTENT vs HYDRUS	1,94 [0,24 ; 3,63] [-1,87 ; 5,76]

Hétérogénéité des variances : $\tau^2 = 1,15^9$

Changement journalier moyen de nombre de gouttes de traitement hypotonisant	Différence moyenne – IC _{95%} / IP _{95%}
HYDRUS vs chirurgie de la cataracte seule	-0,58 [-0,89 ; -0,28] [-1,28 ; 0,11]

Hétérogénéité des variances : $\tau^2 = 0,04^{10}$

Commentaires : Recherche de la littérature se limitant aux seules revues Cochrane. Résultats liés au changement de la PIO sans médicament grevés d'une forte hétérogénéité. Bien que la qualité de vie des patients ait été un critère de jugement prévu a priori, les études ne rendaient pas compte de ce critère.

Etude HORIZON^{3,4,5}

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

⁸ IP_{95%} : intervalle de prédiction à 95%

⁹ En prenant également en compte les comparaisons suivantes : CYPASS vs chirurgie de la cataracte, iSTENT vs chirurgie de la cataracte et iSTENT vs CYPASS

¹⁰ En prenant également en compte les comparaisons suivantes : HYDRUS vs chirurgie de la cataracte et iSTENT vs chirurgie de la cataracte

Objectif :

Comparer l'implantation d'HYDRUS associée à la chirurgie de la cataracte (phacoémulsification) à la chirurgie de la cataracte seule sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO) et du nombre de traitements hypotonisants à 24 mois de suivi.

Méthode :

Il s'agit d'une étude de supériorité, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée (2:1), en simple aveugle (patient). Pour être inclus dans l'étude les patients devaient être éligibles à une chirurgie de la cataracte et avoir un glaucome primitif à angle ouvert léger à modéré avec 1 à 4 traitements hypotonisants.

Le critère de jugement principal était la proportion d'yeux avec une réduction d'au moins 20% de la pression intraoculaire (PIO) diurne sans traitement médicamenteux à 24 mois de suivi par rapport à l'état basal. Son analyse était réalisée sur la population en intention de traiter. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé sur le critère de jugement principal ainsi que sur les critères de sécurité qui permettait de détecter une différence d'1% en termes d'événements indésirables entre les deux groupes de traitement. En tenant compte du ratio de randomisation et d'un taux d'attrition annuel estimé à 10%, 558 patients devaient être inclus dans l'étude.

Résultats :

Un total de 556 patients a été inclus. Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises dans le tableau suivant :

	HYDRUS + phaco. (n=369)	Phaco. seule (n=187)
Age (ans)	71,1 ± 7,9	71,2 ± 7,6
Femmes	206 (55,8%)	105 (56,1%)
Nombre de traitements hypotonisants à l'inclusion		
1	194 (52,6%)	101 (54%)
2	100 (27,1%)	48 (25,7%)
3	65 (17,6%)	28 (15%)
4	10 (2,7%)	10 (5,3%)
moyenne	1,7 ± 0,9	1,7 ± 0,9
Meilleure acuité visuelle corrigée (Snellen) à l'état basal	20/40	20/40
Champ visuel – déviation moyenne (dB)	-3,61 ± 2,49	-3,61 ± 2,60
Epaisseur de la cornée (µm)	548 ± 31,6	549,3 ± 34,5
PIO à l'inclusion (mmHg)	17,9 ± 3,1	18,1 ± 3,1
PIO à l'inclusion après wash-out (mmHg)	25,5 ± 3,0	25,4 ± 2,9
Antécédent de trabéculoplastie laser	58 (15,7%)	28 (15%)

Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont repris ci-dessous :

	HYDRUS + phaco. n=369	Phaco. seule n=187	p
Proportion d'yeux avec réduction de la PIO ≥ 20% sans traitement médicamenteux hypotonisant à 24 mois vs état basal (ap. wash-out)	77,3%	57,8%	< 0,001
Différence	19,5% IC _{95%} [11,2 ; 27,8]		

Des résultats jusqu'à 5 ans de suivi sont disponibles et rendent compte dans les deux groupes de traitement d'une diminution de la taille de l'effet au cours du temps mais avec des résultats d'efficacité plus favorables dans le groupe HYDRUS associé à la phacoémulsification (réduction de la PIO, réduction du nombre de traitements médicamenteux).

Commentaires : Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée qui permet de suivre sur du long terme des patients ayant eu la pose d'un dispositif HYDRUS en chirurgie combinée de la cataracte. Les résultats vérifient l'hypothèse de supériorité prévue a priori. Néanmoins, il est à noter que la méthode de randomisation est insuffisamment décrite, que la pertinence clinique du calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas argumentée et que la gestion des données manquantes n'est pas décrite.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Méta-analyse de Bicket *et al.*¹

Aucun résultat chiffré n'est rapporté. Il est indiqué que les données disponibles comparant HYDRUS associé à la chirurgie de la cataracte *versus* la chirurgie de la cataracte seule ne montrent pas de différence entre les groupes de traitement en ce qui concerne la sécurité mais que les preuves sont de faible certitude.

Etude HORIZON^{3,4,5}

L'intégralité des événements indésirables et des résultats sur la perte de cellules endothéliales sont rapportés en annexe. Parmi les événements indésirables il est noté un taux cumulatif d'obstruction complète ou partielle du dispositif de 8,4 IC_{95%} [5,8 ; 11,7] à 5 ans de suivi.

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur concernent la période 2017 – 2022 (jusqu'à fin août) au niveau mondial. Une incidence de 0,35% a été rapportée. Les principales occurrences observées concernent : des explantations de stent (n=60), des mauvais positionnements (n=60), des pressions intraoculaires élevées (n=59), des interventions chirurgicales secondaires (n=35), des inflammations (n=25), des hèmes (n=25), des douleurs (n=22), des fentes de la cyclodialyse (n=22), des iritis (n=20), des iridodialyses (n=17) et des hypotonies (n=11).

4.1.1.4 Bilan des données

La demande s'appuie principalement sur une méta-analyse et une étude contrôlée randomisée avec un suivi des patients sur du long terme (5 ans).

La méta-analyse rend compte de meilleurs résultats avec HYDRUS en chirurgie combinée de la cataracte par rapport à la chirurgie de la cataracte seule. Bien que les résultats mettent également en évidence de meilleurs résultats avec HYDRUS par rapport à iSTENT (micro-stent de pontage trabéculaire), la taille d'effet reste faible et les résultats peuvent être grevés d'une forte hétérogénéité rendant difficile l'interprétation des données.

En ce qui concerne les résultats de l'étude contrôlée randomisée, l'hypothèse de supériorité a été vérifiée mettant en évidence de meilleurs résultats sur la réduction de la pression

intraoculaire et la réduction du nombre de traitements hypotonisants lorsqu'HYDRUS est associé à la phacoémulsification par rapport à la phacoémulsification seule. Néanmoins, dans les deux groupes de traitement, l'efficacité diminue avec le temps. Par ailleurs, le profil de sécurité d'HYDRUS est encourageant mais met en évidence plus de synéchies et plus perte de cellules endothéliales par rapport aux patients avec phacoémulsification seule. À noter que c'est sur la base de cette étude à 24 mois de suivi que la FDA a octroyé [son agrément en 2018](#) pour la diffusion d'HYDRUS en chirurgie combinée de la cataracte aux Etats-Unis pour la prise en charge de patients avec glaucome de stade léger à modéré.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de l'European Glaucoma Society (EGS)¹¹, le but de la prise en charge du glaucome est de promouvoir le mieux possible le bien-être et la qualité de vie des personnes glaucomeuses en visant une déficience visuelle minimale. Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de prendre en compte les stratégies suivantes :

- Identifier les patients atteints de glaucome et en particulier les personnes à risque de perte visuelle grave ;
- Identifier les patients à risque de glaucome ;
- Identifier le type et le mécanisme du glaucome ;
- Prendre en charge et traiter en fonction du taux prévisible de progression de la maladie et du risque de perte de qualité de vie ;
- Réduire le risque de la progression de la maladie ;
- Déterminer la pression intraoculaire cible pour une personne donnée.

Le traitement du glaucome à angle ouvert repose sur l'abaissement de la pression intraoculaire à l'aide de médicaments, de laser ou de chirurgie.

En première intention, la stratégie thérapeutique du glaucome à angle ouvert repose sur un traitement médicamenteux en monothérapie. 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^{11,12}.

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

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

Les principes actifs peuvent être associés combinant ainsi des actions complémentaires. Cependant, la multiplication du nombre de spécialités et les événements indésirables locaux liés aux traitements rendent compte d'une mauvaise observance des patients. C'est pourquoi la HAS recommande, dans la mesure du possible, d'utiliser des traitements sans conservateur en première intention, si les collyres sont multiples et si le glaucome risque d'être opéré (Grade B).

¹¹ European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for glaucoma. 5th edition, 2020

¹² Haute Autorité de Santé. Diagnostic et prise en charge de l'hypertonie oculaire et du glaucome primitif à angle ouvert - Recommandations. Saint-Denis La Plaine, 2022.

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 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^{11,12}.

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^{11,12} :

- 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). Le cycloaffaiblissement peut également être indiqué 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 et aux cas de glaucomes réfractaires à faible potentiel visuel^{11,12}.

Pour les patients ayant un glaucome primitif à angle ouvert associé à une cataracte, l'EGS¹¹ indique que la chirurgie du glaucome et celle de la cataracte peuvent être réalisées en association ou séquentiellement. Il est indiqué que la chirurgie de la cataracte a un effet hypotonisant modeste qui semble lié aux valeurs de pression intraoculaires préopératoires. Par rapport à la phacoémulsification isolée, les chirurgies combinées permettent une meilleure réduction de la pression intraoculaire et moins de pics d'hypertonie dans la phase postopératoire immédiate¹¹. Les recommandations de l'American Academy of Ophthalmology apportent des précisions sur les alternatives thérapeutiques pouvant être proposées aux patients avec glaucome primitif à angle ouvert et cataracte. Si le contrôle pressionnel est satisfaisant avec un ou deux traitements médicamenteux hypotonisants, la chirurgie de la cataracte seule peut être adéquate. La chirurgie de la cataracte avec implantation de lentille intraoculaire entraîne en moyenne une baisse pressionnelle maximale de 2 mmHg. En général, la chirurgie combinée de la cataracte et du glaucome n'est pas aussi efficace que la chirurgie du glaucome seule sur la réduction de la pression intraoculaire. Ainsi, les patients nécessitant une chirurgie filtrante et qui ont une cataracte modérée devraient être orientés vers la chirurgie du glaucome dans un premier temps puis vers la chirurgie de la cataracte dans un second temps. Néanmoins, les avantages attendus d'une chirurgie combinée seraient la protection contre l'augmentation de la pression intraoculaire (complication potentielle de la chirurgie de la cataracte seule), la possibilité de contrôler l'évolution du glaucome sur le long-terme en un seul temps opératoire et de s'affranchir de la complication relative à la rupture de la bulle de filtration avec une chirurgie de la cataracte faisant suite à celle du glaucome. Les autres types de chirurgie du glaucome comme d'implantation de shunts, de dispositifs mini-invasifs et la cytophotocoagulation peuvent être proposés en association avec la chirurgie de la cataracte¹³.

¹³ Prum BE Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, *et al.* Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern guidelines. *Ophthalmology*. 2016 ;123(1) :41-111.

Concernant les dispositifs mini-invasifs, l'EGS note un effet plus modeste sur la réduction de la pression intraoculaire mais peuvent réduire le traitement médical. Selon l'EGS, l'objectif de réduire la charge médicamenteuse plutôt que d'abaisser la pression intraoculaire absolue, n'est pas conforme à l'objectif traditionnel de la chirurgie du glaucome. Ces dispositifs pourraient convenir aux patients atteints de glaucome léger à modéré. L'implantation de ces dispositifs peut être combinée avec la phacoémulsification, mais il reste difficile de séparer l'effet d'abaissement de la pression intraoculaire par le dispositif mini-invasif du seul effet de la phacoémulsification. L'EGS souligne qu'il n'existe pas suffisamment de données probantes pour démontrer la supériorité ou l'équivalence de l'efficacité de ces dispositifs mini-invasifs par rapport à la trabéculéctomie¹¹. L'American Academy of Ophthalmology souligne également que les preuves cliniques à long terme restent limitées. Les études disponibles mettent en évidence une réduction pressionnelle modeste et moins importante que la trabéculéctomie ou les shunts. Néanmoins, les dispositifs mini-invasifs, souvent associés à la phacoémulsification, montrent un meilleur profil de sécurité sur le court terme¹³. Enfin, les dernières recommandations de la HAS sont concordantes, reconnaissant un profil de réduction pressionnelle généralement inférieur à celui obtenu par les chirurgies filtrantes conventionnelles du glaucome ou les valves de drainage, mais avec un profil de sécurité meilleur. La HAS recommande de réserver cette technique aux glaucomes minimes à modérés stabilisés par le traitement médical et qui doivent bénéficier de manière concomitante d'une chirurgie de la cataracte dans le but de réduire, si possible, le traitement médical après la chirurgie combinée (grade C)¹².

Au vu des données, la Commission estime que le micro-stent de pontage trabéculaire HYDRUS a une place dans la stratégie thérapeutique liée à la prise en charge des patients avec glaucome primitif à angle ouvert de grade léger à modéré et devant bénéficier de manière concomitante d'une chirurgie de la cataracte.

Le dispositif HYDRUS se positionne comme une option supplémentaire dans l'arsenal des micro-stents de pontage trabéculaire.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au micro-stent de pontage trabéculaire HYDRUS.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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 d'un million de personnes en France et il représente la deuxième cause de cécité après la dégénérescence maculaire liée à l'âge¹⁴. Le glaucome symptomatique 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.

¹⁴ INSERM. Glaucoma – Mieux dépister pour lutter contre une cause majeure de cécité. <https://www.inserm.fr/dossier/glaucome/> [consulté le 02/11/2022]

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

L'incidence du glaucome et de la cataracte augmentent fortement avec l'âge. Concernant le glaucome, selon le rapport de la HAS de 2006¹⁵, la fréquence observée du glaucome était estimée à 3 % sur l'ensemble de la population française et à 8 % chez les sujets âgés de plus de 55 ans. Plus particulièrement sur le glaucome à angle ouvert, sa prévalence était comprise entre 1,1 et 3,0 % dans les populations d'origine caucasienne et entre 0,5 et 8,8 % dans les populations mélanodermes (Africains, Antillais ou Asiatiques). Ces études montraient que la prévalence du glaucome à angle ouvert augmentait avec l'âge, passant de 0,4 à 8,7 % avant 60 ans à 3,1 à 23,2 % à partir de 80 ans. Aucune de ces études ne montrait une différence de prévalence entre les femmes et les hommes.

Les principales données épidémiologiques disponibles pour la cataracte proviennent d'études américaines rapportées dans l'évaluation du traitement chirurgical de la cataracte réalisée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en 2000¹⁶. La prévalence de la cataracte est :

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

Aucune donnée épidémiologique ne permet par ailleurs de connaître la proportion de patients atteints simultanément de cataracte et de glaucome léger à modéré mal équilibré par les traitements médicamenteux.

4.2.3 Impact

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

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité du glaucome à angle ouvert dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par HYDRUS, ce dernier a un intérêt de santé publique dans le cadre d'une chirurgie combinée de la cataracte.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription d'HYDRUS sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Patients ayant une cataracte éligible à la phacoémulsification et un glaucome chronique à angle ouvert de grade léger à modéré.

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Saint-Denis La Plaine, 2006.

¹⁶ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte. Paris : ANAES; 2000.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

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

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

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le micro-stent de pontage trabéculaire HYDRUS est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 3 T ou moins ;
- Champ magnétique à gradient spatial maximum de 4 000 Gauss/cm (40T/m) ;
- Débit d'absorption spécifique (DAS) moyenné sur le corps entier maximal rapporté par un scanner de 4 w/kg pendant 15 minutes de scanner en mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau.

Dans ces conditions, il est attendu qu'HYDRUS produise une élévation maximale de la température de 2,2°C après 15 minutes de scanner en continu (ie par séquence d'impulsions).

Au cours d'essais non cliniques, l'artéfact d'image causé par HYDRUS s'étend d'environ 2 mm à partir du dispositif sur les images réalisées avec une séquence d'impulsions en écho de gradient et un scanner IRM de 3 T.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212- 40 du code de la santé publique)¹⁷.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

D'autres micro-stents de pontage trabéculaire de la gamme iSTENT INJECT sont disponibles et remboursés. Bien que les indications admises au remboursement pour cette gamme soient limitées aux patients avec glaucome chronique à angle ouvert de grade léger à modéré mal équilibré par des traitements médicamenteux hypotonisants ou y étant intolérants et nécessitant une chirurgie de la cataracte concomitante, elle peut également être utilisée pour les patients avec glaucome chronique à angle ouvert équilibrés par traitements médicamenteux hypotonisants.

Comparateur : micro-stents de pontage trabéculaire de la gamme iSTENT INJECT.

¹⁷ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

6.2 Niveau d'ASA

La méta-analyse de Bicket *et al.*¹ rend compte de résultats plus favorables avec HYDRUS par rapport à iSTENT. Cependant, la taille de l'effet était faible et les résultats pouvaient être grevés d'une forte hétérogénéité, ce qui ne permettait pas de conclure à la supériorité d'un dispositif par rapport à l'autre. Ainsi, il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un micro-stent de pontage trabéculaire par rapport à l'autre.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) du micro-stent de pontage trabéculaire HYDRUS par rapport aux micro-stents de pontage trabéculaire de la gamme iSTENT INJECT.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment des données actualisées sur la perte des cellules endothéliales et ses conséquences cliniques issues des études post-market ODE Lead PMA Post-Approval study (continuation follow-up de l'étude HORIZON et modified HYDRUS microstent new enrollment PAS)."

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

La population cible des micro-stents de pontage trabéculaire correspond aux patients opérés de la cataracte, ayant un glaucome à angle ouvert léger à modéré.

Les seules données épidémiologiques disponibles concernent la prévalence du glaucome et de la cataracte et ne permettent pas de connaître la proportion de patients atteinte de glaucome de sévérité légère à modérée ou même la proportion de patients atteints simultanément de cataracte et de glaucome.

En France, les seules données disponibles reposent sur une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été exploitées à partir du programme national DIAMANT¹⁸ piloté par l'ARS Ile de France. Ont été recherchés sur les cinq dernières années **le nombre de patients distincts** avec :

- une opération de la cataracte (codes BFGA002, BFGA004, BFGA006 et BFGA008) et un diagnostic de glaucome à angle ouvert a été posé (code H401) ;

¹⁸ DIAMANT : Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANT est un outil d'analyse de l'offre de soins, selon trois axes : activité hospitalière, finances et ressources humaines. Il s'appuie sur différentes bases de données dont celle du PMSI.

- l'acte BFGA368 permettant la pose d'un micro-stent de pontage trabéculaire en chirurgie concomitante de la cataracte (acté créé en 2019).

	2018	2019	2020	2021	2022
Acte BFGA002, BFGA004, BFGA006 ou BFGA008 associé au diagnostic H401	2 915	1 315	22	22	25
Acte BFGA368	0	2 079	3 420	5 964	8 285
Total	2 915	3 394	3 442	5 986	8 310

A titre informatif, **le nombre d'actes BFGA368** par intervenant principal réalisé sur la période 2019-2022 est détaillé dans le tableau suivant, un patient pouvant bénéficier de deux interventions en une année (cataracte et glaucome en bilatéral) :

	2019	2020	2021	2022
Acte BFGA368	2 660	4 654	8 452	11 875

Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

La population rejointe susceptible de recevoir un micro-stent de pontage trabéculaire peut être estimée en 2022, à 8 300 patients distincts et à 11 900 actes. Ces chiffres sont en augmentation constante depuis la création de l'acte BFGA368.

Annexes

Référence	Étude HORIZON (NCT01539239) Résultats à 24 mois : Samuelson T, Chang D, Marquis R, Flowers B, Lim K, Ahmed I, <i>et al.</i> A Schlemm canal microstent for intra-ocular pressure reduction in primary open-angle glaucoma and cataract: the HORIZON study. <i>Ophthalmology</i>. 2019;126(1):29-37. Résultats à 36 mois : Ahmed I, Rhee D, Jones J, Singh I, Radcliffe N, Gazzard G, <i>et al.</i> Three-year findings of the HORIZON trial: a Schlemm canal microstent for pressure reduction in primary open-angle glaucoma and cataract. <i>Ophthalmology</i>. 2021;128(6):857-865. Résultats à 5 ans : Ahmed I, De Francesco T, Rhee D, McCabe C, Flowers B, Gazzard G, <i>et al.</i> Long-term outcomes from the HORIZON randomized trial for a Schlemm's canal microstent in combination cataract and glaucoma surgery. <i>Ophthalmology</i>. 2022;129(7):742-751.
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle (patient).
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre février 2012 et avril 2015. Durée de suivi : jusqu'à 5 ans.
Objectif de l'étude	Comparer l'implantation d'HYDRUS associé à la chirurgie de la cataracte à la chirurgie de la cataracte seule sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO) et du nombre de traitements hypotonisants à 24 mois de suivi.
Méthode	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : — Patients éligibles à une chirurgie de la cataracte. — Patients avec glaucome primitif à angle ouvert léger à modéré avec 1 à 4 traitements hypotonisants. — Angle irido-cornéen de grade III ou IV selon l'échelle de Schaffer dans tous les quadrants. — PIO sous traitement ≤ 31 mmHg. — Après wash-out, PIO diurne comprise entre 22 et 34 mmHg avec une augmentation de 3 mmHg maximum par rapport à la valeur de la PIO mesurée sous traitement lors de l'inclusion. — Meilleure acuité visuelle corrigée de 20/40 ou moins. — Diminution légère à modérée du champ visuel. Principaux critères d'exclusion anatomique : — Angle étroit de la chambre antérieure (grade I-II selon Shaffer) ou autre anomalie de l'angle visible au gonioscope. — Epaisseur centrale de la cornée < 480 μm ou > 620 μm. — Dystrophie cornéenne cliniquement significative.
Cadre et lieu de l'étude	26 centres aux Etats-Unis, 12 autres centres dans le monde (Canada, Allemagne, Italie, Mexique, Philippines, Pologne, Espagne, Royaume-Uni).
Produits étudiés	HYDRUS associé à la chirurgie de la cataracte. Chirurgie de la cataracte seule.
Critère de jugement principal	Proportion d'yeux avec une réduction d'au moins 20% de la PIO diurne sans traitement médicamenteux par rapport à l'état basal.
Critères de jugement secondaires	Critère secondaire d'efficacité : changement moyen de la PIO sans traitement médicamenteux à 24 mois par rapport à l'état basal. Autres critères de jugement : nombre moyen de traitements médicamenteux hypotonisants, proportion d'yeux sans traitement médicamenteux, évaluation de la sécurité.
Taille de l'échantillon	— Différence attendue entre les deux groupes de traitements sur le critère de jugement principal = 0,2. — Risque de première espèce $\alpha = 0,025$. — Puissance $(1-\beta) = 90\%$. — Test exact de Fisher en unilatéral.

	→ 210 patients dans le groupe HYDRUS + phacoémulsification et 105 patients dans le groupe phacoémulsification seule. – Calcul du nombre de sujets nécessaires permettant également de détecter une différence d'au moins 1% d'événements indésirables entre les deux groupes de traitement avec une probabilité $\geq 0,95$. → Au moins 300 patients dans le groupe HYDRUS + phacoémulsification. En prenant en compte le ratio de randomisation (2:1) et un taux d'attrition annuel attendu de 10% : échantillon de 558 patients au total.
Méthode de randomisation	Randomisation 2:1 à l'aide d'un algorithme en ligne. Stratification par site et par l'antécédent de réalisation d'une trabéculoplastie. Patients en aveugle pendant toute la réalisation de l'étude. Comité d'évaluation des événements indésirables indépendant. Biostatisticien indépendant.
Méthode d'analyse des résultats	Unité statistique pour le critère de jugement principal : l'œil. Un œil suivi par patient. Analyse en intention de traiter à 24 mois puis en per protocole sur les autres durées de suivi. Test t à deux échantillons pour les comparaisons intra et inter groupes pour les variables continues. Test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

Résultats

Nombre de sujets analysés	1 143 patients sélectionnés pour l'étude 556 patients randomisés (principale raison des patients non retenus : PIO après wash-out en dehors de la fenêtre cible) : 369 patients dans le groupe HYDRUS + phacoémulsification et 187 patients dans le groupe phacoémulsification seule.																																																														
Durée du suivi	2, 3 et 5 ans.																																																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Principales caractéristiques à l'inclusion (absence de différence entre les groupes) : <table> <tr> <th></th><th>HYDRUS (n=369)</th><th>+ phaco.</th><th>Phaco. seule (n=187)</th></tr> <tr> <td>Age (ans)</td><td>71,1 ± 7,9</td><td></td><td>71,2 ± 7,6</td></tr> <tr> <td>Femmes</td><td>206 (55,8%)</td><td></td><td>105 (56,1%)</td></tr> <tr> <td colspan="4">Nombre de traitements hypotonisants à l'inclusion</td></tr> <tr> <td>1</td><td>194 (52,6%)</td><td></td><td>101 (54%)</td></tr> <tr> <td>2</td><td>100 (27,1%)</td><td></td><td>48 (25,7%)</td></tr> <tr> <td>3</td><td>65 (17,6%)</td><td></td><td>28 (15%)</td></tr> <tr> <td>4</td><td>10 (2,7%)</td><td></td><td>10 (5,3%)</td></tr> <tr> <td>moyenne</td><td>1,7 ± 0,9</td><td></td><td>1,7 ± 0,9</td></tr> <tr> <td>Meilleure acuité visuelle corrigée (Snellen) à l'état basal</td><td>20/40</td><td></td><td>20/40</td></tr> <tr> <td>Champ visuel – déviation moyenne (dB)</td><td>-3,61 ± 2,49</td><td></td><td>-3,61 ± 2,60</td></tr> <tr> <td>Epaisseur de la cornée (µm)</td><td>548 ± 31,6</td><td></td><td>549,3 ± 34,5</td></tr> <tr> <td>PIO à l'inclusion (mmHg)</td><td>17,9 ± 3,1</td><td></td><td>18,1 ± 3,1</td></tr> <tr> <td>PIO à l'inclusion après wash-out (mmHg)</td><td>25,5 ± 3,0</td><td></td><td>25,4 ± 2,9</td></tr> <tr> <td>Antécédent de trabéculoplastie laser</td><td>58 (15,7%)</td><td></td><td>28 (15%)</td></tr> </table>				HYDRUS (n=369)	+ phaco.	Phaco. seule (n=187)	Age (ans)	71,1 ± 7,9		71,2 ± 7,6	Femmes	206 (55,8%)		105 (56,1%)	Nombre de traitements hypotonisants à l'inclusion				1	194 (52,6%)		101 (54%)	2	100 (27,1%)		48 (25,7%)	3	65 (17,6%)		28 (15%)	4	10 (2,7%)		10 (5,3%)	moyenne	1,7 ± 0,9		1,7 ± 0,9	Meilleure acuité visuelle corrigée (Snellen) à l'état basal	20/40		20/40	Champ visuel – déviation moyenne (dB)	-3,61 ± 2,49		-3,61 ± 2,60	Epaisseur de la cornée (µm)	548 ± 31,6		549,3 ± 34,5	PIO à l'inclusion (mmHg)	17,9 ± 3,1		18,1 ± 3,1	PIO à l'inclusion après wash-out (mmHg)	25,5 ± 3,0		25,4 ± 2,9	Antécédent de trabéculoplastie laser	58 (15,7%)		28 (15%)
	HYDRUS (n=369)	+ phaco.	Phaco. seule (n=187)																																																												
Age (ans)	71,1 ± 7,9		71,2 ± 7,6																																																												
Femmes	206 (55,8%)		105 (56,1%)																																																												
Nombre de traitements hypotonisants à l'inclusion																																																															
1	194 (52,6%)		101 (54%)																																																												
2	100 (27,1%)		48 (25,7%)																																																												
3	65 (17,6%)		28 (15%)																																																												
4	10 (2,7%)		10 (5,3%)																																																												
moyenne	1,7 ± 0,9		1,7 ± 0,9																																																												
Meilleure acuité visuelle corrigée (Snellen) à l'état basal	20/40		20/40																																																												
Champ visuel – déviation moyenne (dB)	-3,61 ± 2,49		-3,61 ± 2,60																																																												
Epaisseur de la cornée (µm)	548 ± 31,6		549,3 ± 34,5																																																												
PIO à l'inclusion (mmHg)	17,9 ± 3,1		18,1 ± 3,1																																																												
PIO à l'inclusion après wash-out (mmHg)	25,5 ± 3,0		25,4 ± 2,9																																																												
Antécédent de trabéculoplastie laser	58 (15,7%)		28 (15%)																																																												

Données procédurales	HYDRUS implanté pour 358 patients (97,1% des yeux). Parmi les 358 yeux, HYDRUS n'a pas été implanté correctement chez 6 patients (1,6%). 346 implants dans l'hémisphère nasal. Pour les autres patients, présence de l'implant dans le quadrant temporal supérieur (1/358, 0,1%) ou dans le quadrant temporal inférieur (11/3528, 3,1%).																																																									
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><th></th><th>HYDRUS + phaco. n=369</th><th>Phaco. seule n=187</th><th>p</th></tr><tr><td>Proportion d'yeux avec réduction de la PIO ≥ 20% sans traitement médicamenteux hypotonisant à 24 mois vs état basal (ap. wash-out)</td><td>77,3%</td><td>57,8%</td><td rowspan="2">< 0,001</td></tr><tr><td>Différence</td><td colspan="2">19,5% IC_{95%} [11,2 ; 27,8]</td></tr></table>					HYDRUS + phaco. n=369	Phaco. seule n=187	p	Proportion d'yeux avec réduction de la PIO ≥ 20% sans traitement médicamenteux hypotonisant à 24 mois vs état basal (ap. wash-out)	77,3%	57,8%	< 0,001	Différence	19,5% IC _{95%} [11,2 ; 27,8]																																												
	HYDRUS + phaco. n=369	Phaco. seule n=187	p																																																							
Proportion d'yeux avec réduction de la PIO ≥ 20% sans traitement médicamenteux hypotonisant à 24 mois vs état basal (ap. wash-out)	77,3%	57,8%	< 0,001																																																							
Différence	19,5% IC _{95%} [11,2 ; 27,8]																																																									
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	A 24 mois : <table><tr><th></th><th>HYDRUS + phaco. n=369</th><th>Phaco. seule n=187</th></tr><tr><td>PIO diurne (ap. wash-out) (mmHg)</td><td>17,4 ± 3,7</td><td>19,2 ± 3,8</td></tr><tr><td>Diminution de la PIO diurne moyenne sans traitement vs état basal (ap. wash-out) (mmHg)</td><td>-7,6 ± 4,1</td><td>-5,3 ± 4,2</td></tr><tr><td>Différence</td><td colspan="2">-2,3 IC_{95%} [-3,0 ; -1,6]</td></tr><tr><td>Nombre moyen de traitements hypotonisants</td><td>0,3 ± 0,8</td><td>0,7 ± 0,9</td></tr><tr><td>Différence</td><td colspan="2">-0,4</td></tr><tr><td>Absence de traitement hypotonisant</td><td>78%</td><td>48%</td></tr><tr><td>Différence</td><td colspan="2">30%</td></tr></table> A 36 mois (patients avec intervention secondaire pour la diminution de la PIO exclus de l'analyse) : <table><tr><th></th><th>HYDRUS + phaco. n=332*</th><th>Phaco. seule n=153*</th></tr><tr><td>PIO diurne (mmHg)</td><td>16,7 ± 3,1</td><td>17 ± 3,4</td></tr><tr><td>PIO diurne moyenne pour les yeux sans traitement (mmHg)</td><td>16,4 ± 3,2</td><td>17,1 ± 3,1</td></tr><tr><td>≤ 18 mmHg</td><td>56,2%</td><td>34,6%</td></tr><tr><td>≥ 20% de réduction vs état basal</td><td>62%</td><td>41,1%</td></tr><tr><td>≥ 30% de réduction vs état basal</td><td>40,9%</td><td>21,5%</td></tr><tr><td>≥ 40% de réduction vs état basal</td><td>22,6%</td><td>8,7%</td></tr><tr><td>Nombre moyen de traitements hypotonisants</td><td>0,4 ± 0,8</td><td>0,8 ± 1,0</td></tr><tr><td>Absence de traitement hypotonisant</td><td>73%</td><td>48%</td></tr><tr><td>Différence</td><td colspan="2">25%</td></tr></table> * Effectifs renseignés dans la publication des résultats à 5 ans de suivi A 5 ans :					HYDRUS + phaco. n=369	Phaco. seule n=187	PIO diurne (ap. wash-out) (mmHg)	17,4 ± 3,7	19,2 ± 3,8	Diminution de la PIO diurne moyenne sans traitement vs état basal (ap. wash-out) (mmHg)	-7,6 ± 4,1	-5,3 ± 4,2	Différence	-2,3 IC _{95%} [-3,0 ; -1,6]		Nombre moyen de traitements hypotonisants	0,3 ± 0,8	0,7 ± 0,9	Différence	-0,4		Absence de traitement hypotonisant	78%	48%	Différence	30%			HYDRUS + phaco. n=332*	Phaco. seule n=153*	PIO diurne (mmHg)	16,7 ± 3,1	17 ± 3,4	PIO diurne moyenne pour les yeux sans traitement (mmHg)	16,4 ± 3,2	17,1 ± 3,1	≤ 18 mmHg	56,2%	34,6%	≥ 20% de réduction vs état basal	62%	41,1%	≥ 30% de réduction vs état basal	40,9%	21,5%	≥ 40% de réduction vs état basal	22,6%	8,7%	Nombre moyen de traitements hypotonisants	0,4 ± 0,8	0,8 ± 1,0	Absence de traitement hypotonisant	73%	48%	Différence	25%	
	HYDRUS + phaco. n=369	Phaco. seule n=187																																																								
PIO diurne (ap. wash-out) (mmHg)	17,4 ± 3,7	19,2 ± 3,8																																																								
Diminution de la PIO diurne moyenne sans traitement vs état basal (ap. wash-out) (mmHg)	-7,6 ± 4,1	-5,3 ± 4,2																																																								
Différence	-2,3 IC _{95%} [-3,0 ; -1,6]																																																									
Nombre moyen de traitements hypotonisants	0,3 ± 0,8	0,7 ± 0,9																																																								
Différence	-0,4																																																									
Absence de traitement hypotonisant	78%	48%																																																								
Différence	30%																																																									
	HYDRUS + phaco. n=332*	Phaco. seule n=153*																																																								
PIO diurne (mmHg)	16,7 ± 3,1	17 ± 3,4																																																								
PIO diurne moyenne pour les yeux sans traitement (mmHg)	16,4 ± 3,2	17,1 ± 3,1																																																								
≤ 18 mmHg	56,2%	34,6%																																																								
≥ 20% de réduction vs état basal	62%	41,1%																																																								
≥ 30% de réduction vs état basal	40,9%	21,5%																																																								
≥ 40% de réduction vs état basal	22,6%	8,7%																																																								
Nombre moyen de traitements hypotonisants	0,4 ± 0,8	0,8 ± 1,0																																																								
Absence de traitement hypotonisant	73%	48%																																																								
Différence	25%																																																									

	HYDRUS + phaco. n=308*	Phaco. seule n=134*
Absence de traitement hypotonisant	66%	46%
PIO diurne moyenne pour les yeux sans traitement (mmHg)	16,6 ± 3,2	17,6 ± 3,6
≤ 18 mmHg	49,5%	33,8%
≥ 20% de réduction vs état basal	54,2%	32,8%
≥ 30% de réduction vs état basal	39,6%	17,2%
≥ 40% de réduction vs état basal	17,5%	9,0%
Diminution de la PIO diurne moyenne sans traitement vs état basal (mmHg)	-8,3 ± 3,8	-6,5 ± 4,0

Effets indésirables

En per procédural :

Événement indésirable lié à la procédure d'implantation d'HYDRUS : 10/369 yeux (2,7%) avec 4 cas d'hyphéma (résolu en 1 semaine), 1 cas de cyclodialyse (résolu en 1 semaine sans séquelle), 1 mauvais positionnement dans la racine de l'iris, 1 iridodialyse, 2 abrasions cornéennes et 1 cas de détachement de la membrane de Descemet.

Jusqu'à 24 mois :

	HYDRUS + phaco. n=369	Phaco. seule n=187
Réintervention	2,4%	4,8%
Uvéite / iritis nécessitant des stéroïdes	5,6%	3,7%
Conjonctivite	5,7%	7%
Hyphéma > 2mm à J1	0,5%	0,5%
Perte de la meilleure acuité visuelle corrigée ≥ 2 lignes ≥ 3 mois	1,4%	1,6%
Abrasion cornéenne	1,1%	0
Œdème cornéen	1,4%	0
PIO élevée ≥ 10 mmHg par rapport à l'état basal	0,5%	2,7%
Obstruction du dispositif / synéchies antérieures périphériques		
Non obstructive	14,9%	2,1
Obstructive	3,8%	-
Œdème maculaire cystoïde	2,2%	2,1%
Membrane épirétinienne	1,6%	1,6%
Hémorragie sous-conjonctivale	2,4%	0
Perte de champ visuel de 2,5 dB	4,3%	5,3%
Réintervention pour abaissement de la PIO		
Trabéculéctomie / mise en place de shunts	0	2,1%
Paracentèse	0,3%	1%
Laser YAG	0,8%	0
Trabéculoplastie	0	0,5%

A noter : dans la publication rapportant les résultats à 3 ans de suivi, il est rapporté une incidence cumulative d'obstruction d'HYDRUS, partielle ou complète de 7,6% et ce à 24 mois de suivi.

Jusqu'à 3 ans de suivi :

A 3 ans de suivi : 2 chirurgies pour le glaucome dans le groupe HYDRUS + phaco (0,6%) et 6 dans le groupe phaco. seule (3,9%). Probabilité de réintervention (chirurgie du glaucome) : 0,6 dans le groupe HYDRUS + phaco. vs 3,9% dans le groupe phaco. seule.

Incidence cumulative	HYDRUS + phaco.	Phaco. seule
Perte de la meilleure acuité visuelle corrigée ≥ 2 lignes ≥ 3 mois	1,6%	2,1%
Perte de champ visuel de 2,5 dB	6,2%	8,6%
Synéchies postérieures périphériques avec obstruction du dispositif	4,3%	0
Synéchies postérieures périphériques sans obstruction du dispositif	8,1%	2,7%
Obstruction du dispositif, partielle ou complète	7,6%	0
Trabéculoplastie	0,8%	2,7%

A 5 ans :

En cumulatif sur toutes les durées de suivi	HYDRUS + phaco. n=NR	Phaco. seule n=NR
Patients avec une intervention chirurgicale majeure	8 (2,1%)	10 (5,3%)
Patients avec procédure moins invasive pour abaisser la PIO	12 (3,3%)	8 (5,3%)
Probabilité d'événement	2,4% (nb patients à risque 148)	6,2% (nb patients à risque 49)
Perte de la meilleure acuité visuelle corrigée ≥ 2 lignes ≥ 3 mois	1,9% IC _{95%} [0,8 ; 3,9]	2,1% IC _{95%} [0,6 ; 5,4]
Perte de champ visuel de 2,5 dB	8,4% IC _{95%} [5,8 ; 11,7]	9,6% IC _{95%} [5,8 ; 14,8]
Inflammation nécessitant des stéroïdes > 1 mois	5,9% IC _{95%} [3,8 ; 8,9]	3,7% IC _{95%} [1,5 ; 7,6]
Synéchies antérieures périphériques	14,6% IC _{95%} [11,2 ; 18,7]	3,7 IC _{95%} [1,5 ; 7,6]
Mauvais positionnement	1,4% IC _{95%} [0,4 ; 3,1]	-
Synéchies périphériques antérieures avec obstruction du dispositif	5,4% IC _{95%} [3,3 ; 8,3]	-
Obstruction totale ou partielle du dispositif	8,4% IC _{95%} [5,8 ; 11,7]	-
Retrait du dispositif	0	-

Mesure du nombre de cellules endothéliales au cours du suivi (cellules/mm) :

	HYDRUS + phaco. n=NR	Phaco. seule n=NR
Etat basal	2417 ± 390	2426 ± 371
3 ans	2056 ± 483	2167 ± 440
5 ans	1967 ± 522	2117 ± 442

Commentaires

Etude financée par le demandeur.

La méthode de randomisation adoptée est insuffisamment décrite.

Pertinence clinique de la différence observée pour les deux traitements en ce qui concerne le calcul du nombre de sujets nécessaires non retrouvée.

Gestion des données manquantes non décrite.

Effectifs pas toujours décrits.

Multiplicité des critères de jugement.