

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****PRESERFLO
MICROSHUNT**

Système de drainage de l'humeur aqueuse

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 31 janvier 2023

Faisant suite à l'examen du 24 janvier 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 31 janvier 2023.

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

Indication retenue	Traitement des patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert de stade modéré à sévère, en échec d'une ou plusieurs chirurgie(s) filtrante(s) conventionnelle(s) ou présentant des risques à la réalisation d'une chirurgie filtrante.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres chirurgies filtrantes conventionnelles (trabéculéctomie, sclérectomie).
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées**Données spécifiques :**

Ont été retenues :

- Une méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer le taux de réintervention après une chirurgie filtrante du glaucome. Cette méta-analyse a permis d'évaluer 8 345 yeux.
- Une étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique, de non-infériorité visant à comparer PRESERFLO MICROSHUNT à

la trabéculéctomie sur un critère taux de répondeurs à 12 mois de suivi chez 527 patients avec glaucome primitif à angle ouvert de grade léger à sévère.

- Trois études mono-bras avec collecte rétrospective des données dans l'indication d'échec de chirurgie filtrante portant respectivement sur 31, 79 et 91 patients suivis 12 mois.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

- Spécifications techniques

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

- Modalités de prescription et d'utilisation

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

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable PRESERFLO MICROSHUNT est IRM compatible sans condition.

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 disposer de données spécifiques aux indications revendiquées décrivant l'efficacité et la sécurité (érosion conjonctivale, extériorisation, fuite, blébite, endophtalmie, hypotonie, perte de cellules endothéliales, fibrose conjonctivale, migration en chambre antérieure) de PRESERFLO MICROSHUNT sur une période plus longue (au moins 2 ans).

Population cible

La population cible susceptible de recevoir PRESERFLO MICROSHUNT peut être estimée à 21 570 patients au maximum par an.

Avis 1 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	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	5
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	18
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	19
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	19
5.1 Spécifications techniques minimales	19
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	19
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	19
6.1 Comparateurs retenus	19
6.2 Niveau d'ASA	20
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	20
8. Durée d'inscription proposée	20
9. Population cible	20
Annexes	22

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 – janvier 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

La référence faisant l'objet de la demande est le **GLT-105 – PRESERFLO MICROSHUNT**, implant oculaire pour le drainage du glaucome primitif à angle ouvert.

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile. Chaque boîte contient :

- PRESERFLO Microshunt (1 unité stérilisée à l'oxyde d'éthylène),
- Marqueur scléral de 3-20 mm (1 unité stérilisée à l'oxyde d'éthylène),
- Aiguille 25Gx5/8 (1 unité stérilisée aux rayons gamma),
- Stylo marqueur (1 unité stérilisée aux rayons gamma),
- Canule 23G (1 unité stérilisée aux rayons gamma),
- Scalpel biseauté de 1 mm (1 unité stérilisée à l'oxyde d'éthylène),
- Notice d'utilisation (1 unité).

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Traitement des patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert de stade modéré à sévère, en échec de chirurgie filtrante ou présentant des risques à la réalisation d'une chirurgie filtrante. »

La notice du marquage CE indique :

- Que l'efficacité et la sécurité de l'implantation de PRESERFLO MICROSHUNT avec l'implantation concomitante d'une lentille intraoculaire lors d'une chirurgie combinée de la cataracte n'ont pas été établies.
- Que la présence d'une lentille intraoculaire dans la chambre antérieure contre-indique la pose d'un PRESERFLO MICROSHUNT.

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est : *« la trabéculéctomie »*.

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) par rapport à la trabéculectomie.

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

PRESERFLO est un dispositif de drainage de l'humeur aqueuse fabriqué en polymère SIBS (poly(styrène-block-isobutylène-block-styrène)) flexible, avec un tube de 350 µm de diamètre extérieur et une lumière de 70 µm. PRESERFLO MICROSHUNT possède des ailettes triangulaires empêchant le tube de migrer dans la chambre antérieure. Il est conçu pour être implanté sous l'espace sous-conjonctival, sous la capsule de Tenon pour aboucher dans la chambre antérieure au niveau du réseau trabéculaire.

3.3 Fonctions assurées

Drainage de l'humeur aqueuse vers l'espace sous-conjonctival *via* une technique chirurgicale mini-invasive avec bulle de filtration.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 71 applicable au 03/12/2022 et au 01/01/2023), l'acte associé à la pose d'un implant relargant infraténonien ou intraoculaire est référencé sous le chapitre « 2. Œil et annexes », sous-section « 2.4.3. Actes thérapeutiques sur l'iris, le corps ciliaire et la chambre antérieure de l'œil », paragraphe « 2.4.3.3. Incision du segment antérieur de l'œil » :

BEJB004	Drainage de l'humeur aqueuse de l'œil
BEGA002	Ablation de système mécanique de drainage de l'humeur aqueuse

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 et analysées :

- Une méta-analyse de Marolo *et al.* comparant les différentes techniques de chirurgies filtrantes¹.
- Une étude contrôlée randomisée de non-infériorité de Baker *et al.* visant à comparer PRESERFLO MICROSHUNT à la trabéculéctomie chez des patients avec glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) léger à sévère insuffisamment contrôlé par un traitement médical maximum toléré².
- Trois études avec collecte rétrospective des données réalisées chez des patients en échec de chirurgie filtrante (Quaranta *et al.*³ et Durr *et al.*⁴) ou en centre de référence tertiaire de soins oculaires (Bhayani *et al.*⁵)

N'ont pas été retenues les études suivantes car disposant de l'étude de Baker *et al.*² de meilleur niveau de preuve, portant sur un nombre plus important de patients et avec une durée de suivi similaire :

- L'étude prospective, comparative, non randomisée de Pillunat *et al.* visant à comparer PRESERFLO MICROSHUNT à la trabéculéctomie chez des patients avec GPAO⁶.
- L'étude prospective, à simple bras, multicentrique de Beckers *et al.* évaluant l'efficacité et la sécurité de PRESERFLO MICROSHUNT chez des patients avec GPAO insuffisamment contrôlé⁷.
- Les deux études avec collecte rétrospective des données de Fea *et al.*⁸ et Tanner *et al.*⁹ évaluant l'efficacité et la sécurité de PRESERFLO MICROSHUNT chez des patients avec GPAO insuffisamment contrôlé.

¹ Marolo P, Reibaldi M, Fallico M, Maugeri A, Barchitta M, Agodi A, *et al.* Reintervention rate in glaucoma filtering surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(5):251-2531.

² Baker N, Barnebey H, Moster M, Stiles M, Vold S, Khatana A, *et al.* Ab-externo microshunt versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma: one-year results from a 2-year randomized, multicenter study. *Ophthalmology.* 2021;128(12):1710-1721.

³ Quaranta L, Micheletti E, Carassa R, Bruttini C, Fausto R, Katsanos A, *et al.* Efficacy and safety of PRESERFLO microshunt after a failed trabeculectomy in eyes with primary open-angle glaucoma: a retrospective study. *Adv Ther.* 2021;38(8):4403-4412.

⁴ Durr G, Schlenker M, Samet S, Ahmed I. One-year outcomes of stand-alone ab externo SIBS microshunt implantation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(1):71-79.

⁵ Bhayani R, Martinez de la Casa J, Figus M, Klabe K, Rabiolo A, Mercieca K. Short-term safety and efficacy of PRESERFLO microshunt in glaucoma patients: a multicentre retrospective cohort study. *Eye (Lond).* 2022. doi:10.1038/s41433-022-01995-7.

⁶ Pillunat K, Herber R, Haase M, Jamke M, Jasper C, Pillunat L. PRESERFLO microshunt versus trabeculectomy: first results on efficacy and safety. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(3):e779-e790.

⁷ Beckers H, Aptel F, Webers C, Bluwol E, Martinez de la Casa J, Garcia-Feijoo J, *et al.* Safety and effectiveness of the PRESERFLO microshunt in primary open-angle glaucoma: results from a 2-year multicenter study. *Ophthalmol Glaucoma.* 2022;5(2):195-209.

⁸ Fea A, Laffi G, Martini E, Economou M, Caselgrandi P, Sacchi M, *et al.* Effectiveness of microshunt in patients with primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma: a retrospective european multicenter study. *Ophthalmol Glaucoma.* 2022;5(2):210-218.

⁹ Tanner A, Haddad F, Fajardo-Sanchez J, Nguyen E, Thong K, Ah-Moye S, *et al.* One-year surgical outcomes of the PRESERFLO microshunt in glaucoma: a multicentre analysis. *Br J Ophthalmol.* 2022. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-320631.

META-ANALYSE de Marolo *et al.* 2021¹

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer le taux de réintervention après une chirurgie filtrante du glaucome. Par conséquent, ont été recherchées sur les bases PubMed, Embase et Medline, les études prospectives rapportant le taux de réintervention après chirurgie filtrante du glaucome avec un suivi d'au moins 12 mois. Aucune restriction de langage n'a été appliquée. La recherche des études et l'extraction des données a été réalisée par deux investigateurs. Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effet fixe en présence de faible hétérogénéité ou à l'aide d'un modèle à effet aléatoire en présence d'une importante hétérogénéité.

Cette méta-analyse a inclus 93 études recherchées sur la période 1982-2020, mono- ou multicentriques, portant sur un total de 8 345 yeux avec 51 études randomisées et 42 non randomisées. En ce qui concerne les interventions, 73 cohortes ont porté sur la trabéculéctomie (4 340 yeux), 19 sur la sclérectomie profonde (819 yeux), 12 sur le dispositif EXPRESS (mini-invasif, 467 yeux), 15 sur la valve Ahmed (implant de drainage, 774 yeux), 10 sur l'implant BAERVELDT (implant de drainage, 611 yeux), 6 sur le dispositif MOLTENO (implant de drainage, 517 yeux), 10 sur le dispositif XEN (mini-invasif, 794 yeux) et 2 sur le PRESERFLO MICROSHUNT (mini-invasif, 23 yeux).

Le funnel plot a été réalisé et met en évidence un risque de biais de publication faible. L'analyse de la qualité des études a été réalisée.

Les principaux résultats suivants ont été rapportés :

	Réintervention incidence* + IC _{95%}	I ²	Poids	Réintervention pour le contrôle de la pression intra-oculaire incidence* + IC _{95%}	I ²	Poids	Réintervention pour complications Incidence* + IC _{95%}	I ²	Poids
Global	1,84 [1,57 ; 2,13]	96,9%	100%	1,26 [1,04 ; 1,51]	96,8%	100%	0,27 [0,21 ; 0,35]	89%	100%
Valve d'Ahmed	1,18 [0,73 ; 1,72]	88,3%	10,1%	0,31 [0,10 ; 0,61]	86,3%	10,1%	0,65 [0,36 ; 1,00]	83,5%	9,9%
Implant de Baerveldt	0,53 [0,29 ; 0,83]	84%	7%	0,14 [0,05 ; 0,26]	64,5%	7%	0,34 [0,17 ; 0,55]	77,7%	7,4%
Sclérectomie profonde	1,08 [0,66 ; 1,59]	93,3%	13,6%	1,01 [0,63 ; 1,49]	92,8%	13,6%	0,02 [0,00 ; 0,07]	64%	14,6%
EXPRESS	2,58 [1,62 ; 3,74]	90,8%	8,2%	2,25 [1,30 ; 3,44]	92%	8,2%	0,16 [0,04 ; 0,34]	59,8%	8,2%
MOLTENO	1,46 [0,63 ; 2,62]	96,8%	4,2%	0,32 [0,10 ; 0,64]	88,6%	4,3%	0,89 [0,26 ; 1,85]	96,9%	4,6%
PRESERFLO MICROSHUNT	0,60 [0,15 ; 1,29]	-	1,3%	0,17 [0,00 ; 0,64]	-	1,3%	0,33 [0,02 ; 0,90]	-	1,1%
Trabéculéctomie	2,16 [1,72 ; 2,65]	97,4%	48,7%	1,57 [1,22 ; 1,99]	97,2%	48,7%	0,25 [0,17 ; 0,35]	86,8%	47,3%
XEN	4,26 [2,59 ; 6,31]	96,2%	6,8%	3,64 [2,19 ; 5,43]	95,6%	6,8%	0,59 [0,20 ; 1,15]	90,3%	6,9%

* Par 100 patients-mois

Commentaires : La recherche de la littérature grise est limitée et les caractéristiques des patients à l'inclusion sont peu décrites. La lecture des résultats doit être réalisée avec précaution au regard de la forte hétérogénéité constatée. Celle portant sur l'implant PRESERFLO MICROSHUNT n'est pas interprétable compte tenu du nombre très limité d'études incluses spécifiques à cet implant (23 yeux / 4 340).

ETUDE CONTRÔLÉE RANDOMISÉE de Baker *et al.* 2021²

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée (3 :1) visant à évaluer la non-infériorité de PRESERFLO MICROSHUNT à la trabéculéctomie sur un critère de taux de répondeurs au traitement chez des patients avec GPAO léger à sévère. L'intégralité des résultats est reprise en annexe de ce document.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un âge compris entre 40 et 85 ans, avoir un GPAO léger à sévère insuffisamment contrôlé par le traitement médicamenteux maximum toléré et une PIO comprise entre 15 mmHg et 40 mmHg ainsi qu'une déviation moyenne du champ visuel de -3,00 dB ou moins.

Le critère de jugement principal était le taux de répondeurs caractérisés par une baisse de la PIO d'au moins 20% sans augmentation du traitement médicamenteux anti-glaucomeux. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé en prenant en compte les hypothèses suivantes :

- Estimation du taux de succès à 1 an : 0,74
- α en unilatéral = 0,025
- Puissance (1- β) = 90%
- Borne de non-infériorité (perte d'efficacité consentie) = 15%
- Calcul du nombre de sujets nécessaires basé sur le test Z selon une distribution normale et en estimant un taux d'abandon de 6% par an
- Taille de l'échantillon : 514 patients

Cinq-cent-vingt-sept yeux de 527 patients ont été inclus dans l'analyse dont 395 dans le groupe PRESERFLO MICROSHUNT et 132 dans le groupe trabéculéctomie. Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont les suivantes :

	PRESERFLO (n=395)	Trabéculéctomie (n=132)
Age	66,4 ans \pm 9,3	67,8 ans \pm 9,3
Sexe masculin	45,8% (181)	55,3% (73)
Œil pseudophaque	42,5% (168)	42,4% (56)
PIO moyenne diurne	21,1 mmHg \pm 4,9	21,1 mmHg \pm 5,0
Nombre moyen de traitements médicamenteux anti-glaucomeux	3,1 \pm 1	3,0 \pm 0,9
Valeur moyenne du champ visuel Humphrey	-12,31 dB \pm 7,0	-12,42 dB \pm 7,1
Léger \geq -2,99 dB	0	0,8% (1)
Léger -3,00 à -6,00 dB	21,3% (84)	22,7% (30)
Modéré -6,01 à -12,00 dB	33,9% (134)	34,8% (46)
Avancé -12,01 à -20,00 dB	30,1% (119)	25% (33)
Sévère \leq -20,01 dB	14,7% (58)	16,7% (22)

Les résultats portant sur l'analyse du critère de jugement principal (sur la population en ITT) sont les suivants :

	PRESERFLO	Trabéculéctomie	Différence + IC _{95%}	p de non-infériorité
Taux de répondeurs	53,9% (213/395)	72,7% (96/132)	-18,8% [-27,9 ; -9,8]	0,79

Commentaires : Il s'agit d'une étude de non-infériorité non probante sur le critère de jugement principal et seule l'analyse sur la population en ITT est disponible alors que l'analyse sur la population en per protocole est attendue en première intention sur une étude de non-infériorité. Par ailleurs, il s'agit d'une étude réalisée dans des indications plus larges que celles revendiquées : des glaucomes légers ont été inclus (25% de la cohorte), aucun patient avec un glaucome réfractaire à une première chirurgie filtrante n'a été inclus et les patients à haut risque n'ont pas été identifiés. Enfin plus de 40% des patients étaient pseudophaques à l'inclusion sans savoir si la lentille intra-oculaire était dans la chambre antérieure ou postérieure. Pour rappel, la notice CE stipule que la présence d'une lentille intra-oculaire dans la chambre antérieure de l'œil contre-indique la pose d'un PRESERFLO MICROSHUNT.

AUTRES ETUDES RETENUES

Étude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion	Résultats	Commentaires																																																							
<p>Quaranta <i>et al.</i>³ 2021</p> <p>Evaluer les résultats à moyen terme de l'implantation d'un PRESERFLO chez des patients avec GPAO en échec d'une trabéculéctomie.</p>	<p>Etude bicentrique (Italie) avec collecte rétrospective des données entre mars et novembre 2019.</p> <p>Inclusion : GPAO et échec d'une première trabéculéctomie (au moins 6 mois). PIO \geq 21 mmHg malgré un traitement médicamenteux maximal.</p>	<p>31 yeux pseudophaques de 31 patients inclus</p> <table border="1"> <tr> <td>Age</td> <td>67,69 ans \pm 11,35</td> </tr> <tr> <td>Sexe féminin</td> <td>17 (54,8%)</td> </tr> <tr> <td>Durée écoulée par rapport à la trabéculéctomie</td> <td>32,77 mois \pm 14,57</td> </tr> <tr> <td>PIO</td> <td>24,8 mmHg \pm 3,86</td> </tr> <tr> <td>Champ visuel MD</td> <td>-6,17 dB \pm 1,88</td> </tr> <tr> <td>Stade du glaucome (GSS2)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Stade 2</td> <td>3 (9,68%)</td> </tr> <tr> <td> Stade 3</td> <td>23 (74,19%)</td> </tr> <tr> <td> Stade 4</td> <td>5 (16,13%)</td> </tr> <tr> <td>Nb de ttt médicamenteux</td> <td>3,29 \pm 0,64</td> </tr> <tr> <td>Acuité visuelle décimale</td> <td>0,57 \pm 0,19</td> </tr> <tr> <td>Site d'implantation</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Temporal</td> <td>29 (93,5%)</td> </tr> <tr> <td> Nasal</td> <td>2 (6,4%)</td> </tr> </table>	Age	67,69 ans \pm 11,35	Sexe féminin	17 (54,8%)	Durée écoulée par rapport à la trabéculéctomie	32,77 mois \pm 14,57	PIO	24,8 mmHg \pm 3,86	Champ visuel MD	-6,17 dB \pm 1,88	Stade du glaucome (GSS2)		Stade 2	3 (9,68%)	Stade 3	23 (74,19%)	Stade 4	5 (16,13%)	Nb de ttt médicamenteux	3,29 \pm 0,64	Acuité visuelle décimale	0,57 \pm 0,19	Site d'implantation		Temporal	29 (93,5%)	Nasal	2 (6,4%)	<p>Critères de succès multiples non rapportés (inflation du risque α).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PIO (mmHg)</th> <th>Nombre de ttt médicamenteux</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pré-op.</td> <td>24,12 \pm 3,14</td> <td>3,29 \pm 0,64</td> </tr> <tr> <td>J1</td> <td>7,58 \pm 1,8</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>S1</td> <td>8,22 \pm 2,82</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>M1</td> <td>10,19 \pm 2,6</td> <td>0,06 \pm 0,24</td> </tr> <tr> <td>M3</td> <td>11,12 \pm 3,93</td> <td>0,19 \pm 0,54</td> </tr> <tr> <td>M6</td> <td>11,8 \pm 3,41</td> <td>0,26 \pm 0,58</td> </tr> <tr> <td>M9</td> <td>12,0 \pm 2,98</td> <td>0,43 \pm 0,77</td> </tr> <tr> <td>M12</td> <td>12,56 \pm 2,64</td> <td>0,46 \pm 0,77</td> </tr> </tbody> </table>		PIO (mmHg)	Nombre de ttt médicamenteux	Pré-op.	24,12 \pm 3,14	3,29 \pm 0,64	J1	7,58 \pm 1,8	0	S1	8,22 \pm 2,82	0	M1	10,19 \pm 2,6	0,06 \pm 0,24	M3	11,12 \pm 3,93	0,19 \pm 0,54	M6	11,8 \pm 3,41	0,26 \pm 0,58	M9	12,0 \pm 2,98	0,43 \pm 0,77	M12	12,56 \pm 2,64	0,46 \pm 0,77	<p>Utilisation d'éponges de mitomycine en perprocédural (0,3 mg/mL).</p> <p>Implantation de PRESERFLO sur 100% d'yeux pseudophaques sans savoir si la lentille intraoculaire (LIO) se situe dans la chambre antérieure ou la chambre postérieure (la notice CE stipule que la présence d'une LIO dans la chambre antérieure de l'œil contre-indique la pose d'un PRESERFLO).</p> <p>Etude de faible niveau de preuve compte tenu du caractère mono-bras, de la collecte rétrospective des données, l'absence de précision de la consécutive d'inclusion des patients, des faibles effectifs et de l'absence de référence aux effectifs de patients à chaque temps de suivi.</p>
Age	67,69 ans \pm 11,35																																																										
Sexe féminin	17 (54,8%)																																																										
Durée écoulée par rapport à la trabéculéctomie	32,77 mois \pm 14,57																																																										
PIO	24,8 mmHg \pm 3,86																																																										
Champ visuel MD	-6,17 dB \pm 1,88																																																										
Stade du glaucome (GSS2)																																																											
Stade 2	3 (9,68%)																																																										
Stade 3	23 (74,19%)																																																										
Stade 4	5 (16,13%)																																																										
Nb de ttt médicamenteux	3,29 \pm 0,64																																																										
Acuité visuelle décimale	0,57 \pm 0,19																																																										
Site d'implantation																																																											
Temporal	29 (93,5%)																																																										
Nasal	2 (6,4%)																																																										
	PIO (mmHg)	Nombre de ttt médicamenteux																																																									
Pré-op.	24,12 \pm 3,14	3,29 \pm 0,64																																																									
J1	7,58 \pm 1,8	0																																																									
S1	8,22 \pm 2,82	0																																																									
M1	10,19 \pm 2,6	0,06 \pm 0,24																																																									
M3	11,12 \pm 3,93	0,19 \pm 0,54																																																									
M6	11,8 \pm 3,41	0,26 \pm 0,58																																																									
M9	12,0 \pm 2,98	0,43 \pm 0,77																																																									
M12	12,56 \pm 2,64	0,46 \pm 0,77																																																									
<p>Durr <i>et al.</i>⁴ 2022</p> <p>Evaluer l'efficacité de PRESERFLO associé à la mitomycine chez des patients glaucomeux en échec d'une précédente chirurgie filtrante.</p>	<p>Etude monocentrique (Canada) avec collecte rétrospective des données entre juillet 2015 et avril 2019. Inclusion consécutive des patients.</p> <p>Inclusion : Tout type de glaucome avec PIO au-delà de la cible malgré un traitement médicamenteux maximal et un antécédent de chirurgie filtrante.</p>	<p>85 yeux de 79 patients avec 51 implantations supérieures et 34 inférieures.</p> <p>Unité statistique : l'œil</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>n=85</td> </tr> <tr> <td>Age</td> <td>59 ans [46 ; 66]</td> </tr> <tr> <td>Sexe féminin</td> <td>31 (36,5%)</td> </tr> <tr> <td>Acuité visuelle</td> <td>0,4 logMAR [0,2 ; 0,7]</td> </tr> <tr> <td>PIO</td> <td>22 mmHg [18 ; 29]</td> </tr> <tr> <td>Nb de ttt médicamenteux</td> <td>4 [3 ; 4]</td> </tr> <tr> <td>Etiologie glaucome</td> <td></td> </tr> <tr> <td> GPAO</td> <td>48 (56,5%)</td> </tr> <tr> <td>Stade du glaucome</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Léger</td> <td>16 (18,8%)</td> </tr> </table>		n=85	Age	59 ans [46 ; 66]	Sexe féminin	31 (36,5%)	Acuité visuelle	0,4 logMAR [0,2 ; 0,7]	PIO	22 mmHg [18 ; 29]	Nb de ttt médicamenteux	4 [3 ; 4]	Etiologie glaucome		GPAO	48 (56,5%)	Stade du glaucome		Léger	16 (18,8%)	<p>Taux de succès (échec = PIO < 6 mmHg avec perte de vision, PIO > 17 mmHg ou réduction < 20% par rapport à l'état basal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complet (sans ttt médicamenteux) : 61% - Relatif (avec ttt médicamenteux) : 79,7% 	<p>Utilisation d'éponges de mitomycine en perprocédural avec une augmentation de la dose de mitomycine durant toute la durée de l'étude (de 0,2 mg/mL à 0,5 mg/mL) → facteur de confusion.</p> <p>Utilisation pour des indications plus larges que celles revendiquées (pas uniquement des GPAO).</p> <p>Evaluation de toute l'activité d'un centre avec sa courbe d'apprentissage.</p>																																			
	n=85																																																										
Age	59 ans [46 ; 66]																																																										
Sexe féminin	31 (36,5%)																																																										
Acuité visuelle	0,4 logMAR [0,2 ; 0,7]																																																										
PIO	22 mmHg [18 ; 29]																																																										
Nb de ttt médicamenteux	4 [3 ; 4]																																																										
Etiologie glaucome																																																											
GPAO	48 (56,5%)																																																										
Stade du glaucome																																																											
Léger	16 (18,8%)																																																										

Étude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion		Résultats	Commentaires																														
	Exclusion des patients avec chirurgie combinée de la cataracte.	Modéré Sévère	12 (14,1%) 57 (67,1%)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>PIO (mmHg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pré-op.</td> <td>85</td> <td>23,8 ± 7,9</td> </tr> <tr> <td>J1</td> <td>85</td> <td>7,8 ± 5,1</td> </tr> <tr> <td>S1</td> <td>72</td> <td>8,6 ± 6</td> </tr> <tr> <td>M1</td> <td>69</td> <td>10,1 ± 4,7</td> </tr> <tr> <td>M3</td> <td>67</td> <td>11,3 ± 5,3</td> </tr> <tr> <td>M6</td> <td>66</td> <td>13 ± 5,5</td> </tr> <tr> <td>M9</td> <td>48</td> <td>14,4 ± 4,7</td> </tr> <tr> <td>M12</td> <td>76</td> <td>13,5 ± 5,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>PIO médiane à 1 an : 13 mmHg [10 ; 17] sans ttt médicamenteux [0 ; 2] à la fois en considérant les réopération comme des censures ou en utilisant la méthode LOCF. 64,5% des patients à 1 an sans ttt médicamenteux. Acuité visuelle médiane à 1 an, 0,4 [0,2 ; 1]</p>		n	PIO (mmHg)	Pré-op.	85	23,8 ± 7,9	J1	85	7,8 ± 5,1	S1	72	8,6 ± 6	M1	69	10,1 ± 4,7	M3	67	11,3 ± 5,3	M6	66	13 ± 5,5	M9	48	14,4 ± 4,7	M12	76	13,5 ± 5,4	Etude de faible niveau de preuve compte tenu de la collecte rétrospective des données, de son caractère mono-bras, monocentrique et mono-opérateur ainsi que de la non prise en compte du facteur de confusion lié à l'utilisation de concentrations variables de mitomycine.			
	n	PIO (mmHg)																																	
Pré-op.	85	23,8 ± 7,9																																	
J1	85	7,8 ± 5,1																																	
S1	72	8,6 ± 6																																	
M1	69	10,1 ± 4,7																																	
M3	67	11,3 ± 5,3																																	
M6	66	13 ± 5,5																																	
M9	48	14,4 ± 4,7																																	
M12	76	13,5 ± 5,4																																	
Bhayani <i>et al.</i> ^{5 2022} Etudier le taux de succès et les données de sécurité à 1 an de PRESERFLO chez des patients glaucomateux.	Etude multicentrique (4 centres de soins tertiaires en Europe) avec collecte rétrospective des données. Inclusion consécutive des patients entre 2015 et 2019. Inclusion es 25 premiers patients de chaque centre. Aucun critère d'inclusion en sus.	100 yeux de 91 patients	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>67,9 ans ± 12,1</td> </tr> <tr> <td>Sexe féminin</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Meilleure acuité visuelle corrigée, médiane</td> <td>0,1 [0 ; 0,2]</td> </tr> <tr> <td>PIO, médiane</td> <td>22 [19 ; 28]</td> </tr> <tr> <td>GPAO</td> <td>70 (70%)</td> </tr> <tr> <td>Œil phaqué</td> <td>69 (69%)</td> </tr> <tr> <td>Œil pseudophaqué</td> <td>31 (31%)</td> </tr> <tr> <td>ATCD trabéculoplastie</td> <td>15 (15%)</td> </tr> <tr> <td>ATCD chirurgie du glaucome</td> <td>16 (16%)</td> </tr> </tbody> </table>	Age	67,9 ans ± 12,1	Sexe féminin	39	Meilleure acuité visuelle corrigée, médiane	0,1 [0 ; 0,2]	PIO, médiane	22 [19 ; 28]	GPAO	70 (70%)	Œil phaqué	69 (69%)	Œil pseudophaqué	31 (31%)	ATCD trabéculoplastie	15 (15%)	ATCD chirurgie du glaucome	16 (16%)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PIO (mmHg)</th> <th>Nb de ttt médicamenteux</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pré-op.</td> <td>21,5 [19 ; 28]</td> <td>3 [2 ; 3]</td> </tr> <tr> <td>M6</td> <td>13 [11 ; 15]</td> <td>0 [0 ; 0]</td> </tr> <tr> <td>M12</td> <td>13 [11 ; 16]</td> <td>0 [0 ; 1]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Acuité visuelle à 6 mois et 1 an : 0,12 [0,07 ; 0,22] et 0,1 [0 ; 0,3, respectivement]</p>		PIO (mmHg)	Nb de ttt médicamenteux	Pré-op.	21,5 [19 ; 28]	3 [2 ; 3]	M6	13 [11 ; 15]	0 [0 ; 0]	M12	13 [11 ; 16]	0 [0 ; 1]	Utilisation de la mitomycine en perprocédural (protocole et concentration non rapportés). Utilisation pour des indications plus larges que celles revendiquées : pas uniquement des GPAO, pas de patients à haut risque et peu de patients en échec de chirurgie du glaucome. Implantation sur des yeux pseudophaques (voir limite du marquage CE supra) Etude de faible niveau de preuve compte tenu du caractère mono-bras, de la collecte rétrospective des données et de l'absence de référence aux effectifs de patients à chaque temps de suivi
Age	67,9 ans ± 12,1																																		
Sexe féminin	39																																		
Meilleure acuité visuelle corrigée, médiane	0,1 [0 ; 0,2]																																		
PIO, médiane	22 [19 ; 28]																																		
GPAO	70 (70%)																																		
Œil phaqué	69 (69%)																																		
Œil pseudophaqué	31 (31%)																																		
ATCD trabéculoplastie	15 (15%)																																		
ATCD chirurgie du glaucome	16 (16%)																																		
	PIO (mmHg)	Nb de ttt médicamenteux																																	
Pré-op.	21,5 [19 ; 28]	3 [2 ; 3]																																	
M6	13 [11 ; 15]	0 [0 ; 0]																																	
M12	13 [11 ; 16]	0 [0 ; 1]																																	

4.1.1.3 Événements indésirables

Baker et al. 2021²

Les événements suivants ont été recensés :

Interventions post-opératoires à 1 an

	PRESERFLO (n=395)			Trabéculéctomie (n=132)		
	M1	M3	M12	M1	M3	M12
Réintervention	5,6% (22)	18% (71)	40,5% (161)	48,5% (64)	60,6% (80)	67,4% (89)
Lyse de suture	0	0	0	44,7% (59)	51,5% (68)	52,3% (69)
Médicaments	4,3% (17)	15,2% (60)	37,2% (147)	14,4% (19)	23,5% (31)	31,8% (42)
Ponction de bulle	0,8% (3)	6,3% (25)	19% (75)	0	4,5% (6)	8,3% (11)
Réopération	1,5% (6)	5,3% (21)	14,9% (59)	1,5% (2)	3,8% (5)	11,4% (15)
Autre	0,5% (2)	1,5% (6)	3,3% (13)	0,8% (1)	1,5% (2)	1,5% (2)

Autres événements indésirables :

	PRESERFLO(n=395)	Trabéculéctomie (n=132)
Précoces		
PIO augmentée nécessitant un traitement	25,3% (100)	49,6% (65)
Hypotonie (PIO < 6 mmHg)	26,3% (104)	48,1% (63)
Hémorragie sous-conjonctivale, hyphéma ou microhyphéma	16,7% (66)	16,8% (22)
Fuite au niveau de la bulle	6,6% (26)	13% (17)
Chambre antérieure peu profonde	4,6% (18)	8,4% (11)
Cellules dans la chambre antérieure	6,8% (27)	7,6% (10)
Sensation de corps étranger	4,3% (17)	6,9% (9)
Décollement choroïdien	4,6% (18)	6,1% (8)
Complications liées à l'hémostase	3,8% (15)	6,1% (8)
Douleur	3,3% (13)	6,1% (8)
Tardives (> 3 mois)		
PIO augmentée nécessitant un traitement	32,9% (130)	13,7% (18)
Aggravation confirmée du champ visuel	10,4% (41)	15,3% (20)
Hypotonie (PIO < 6 mmHg)	6,1% (24)	13,7% (18)

	PRESERFLO(n=395)	Trabéculéctomie (n=132)
Perte d'au moins 2 lignes de la meilleure acuité visuelle corrigée	6,1% (24)	10,7% (14)
Hémorragie sous-conjonctivale, hyphéma ou microhyphéma	6,1% (24)	2,3% (3)

Quaranta et al. 2021³

Il a été recensé : des hypotonies transitoires (6 yeux, 19,3%), des effusions choroïdales (3 yeux, 9,6%) et un hyphéma (1 œil, 3,2%). Un total de 9 ponctions de bulle a été recensé pour 6 yeux (3 yeux avec une ponction et 3 yeux avec 2 ponctions). Aucune complication durant l'intervention. Aucun cas d'endophtalmie.

Durr et al. 2022⁴

Les complications suivantes ont été recensées :

Complication	Précoce (< 3 mois)	Tardive (≥ 3 mois)
Encapsulation de la bulle	-	4 (4,7%)
Déchirure de la plaie	1 (1,2%)	-
Exposition du dispositif	-	1 (1,2%)
Effet Dellen	1 (1,2%)	-
Hyphéma	7 (8,2%)	-
Chambre antérieure peu profonde	8 (9,4%)	-
Chambre antérieure plate	-	-
Hémorragie vitréenne	1 (1,2%)	-
Œdème maculaire	1 (1,2%)	2 (2,4%)
Maculopathie d'hypotonie	3 (3,5%)	2 (2,4%)
Décollement choroïdien	11 (12,9%)	-
Ptosis	1 (1,2%)	1 (1,2%)
Complications graves		
Œdème cornéen	-	1 (1,2%)
Evanouissement	1 (1,2%)	-
Epanchement du corps ciliaire	1 (1,2%)	-
Déchirement rétinien	1 (1,2%)	-
Endophtalmie	1 (1,2%)	-
Réinterventions		
Ponction de bulle	5 (5,9%)	5 (5,9%)
Injection dans la chambre antérieure de l'œil		
Injection d'air	3 (3,5%)	1 (1,2%)
Injection d'agent visqueux	4 (4,7%)	1 (1,2%)

Complication	Précoce (< 3 mois)	Tardive (≥ 3 mois)
Paracentèse de la chambre antérieure	2 (2,4%)	2 (2,4%)
Injection de sang autologue	-	1 (1,2%)

Bhayani et al. 2022⁵ Les complications suivantes ont été recensées :

Complication	Nb d'yeux / %
Précoces (≤ 1 mois)	
Exposition du dispositif	1 (1%)
Tardives (> 1 mois)	
Uvéite antérieure	2 (2%)
Œdème cornéen périphérique	1 (1%)
Incarcération de l'iris	1 (1%)
Œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine	1 (1%)
Autres procédures après l'implantation de PRESERFLO	
Ponction de la bulle	12 (12%)
Chimiothérapie locale à base de 5-fluorouracile	5 (5%)
Révision chirurgicale pour encapsulation	4 (4%)
Révision chirurgicale pour exposition du dispositif	1 (1%)
Explantation	1 (1%)

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur concernent la période 2018 – 2022 (jusqu'à fin septembre) :

- **France** : incidence de 1,9%. Les principales occurrences recensées sont : des extrusions du dispositif (n=5), des explantations (n=4), des mauvais (re)positionnements / difficultés à l'insertion (n=3) et des tests anormaux de mesure de la pression intra-oculaire (n=3).
- **Europe** : incidence de 0,8%. Les principales occurrences recensées sont : des occlusions de dispositif (n=41), des explantations (n=37), des mauvais (re)positionnements / difficultés à l'insertion (n=30), des augmentations de la pression intra-oculaire (n=27), des hypotonies (n=14), des détachements de la choroïde (n=11) et des érosions / fibrose au site d'implantation (n=11).
- **Monde** : incidence de 0,9%. Les principales occurrences recensées sont : des occlusions de dispositif (n=59), des mauvais (re)positionnements / difficultés à l'insertion (n=45), des explantations (n=41), des augmentations de la pression intra-oculaire (n=29), des hypotonies (n=14), des aplatissements de la chambre antérieure de l'œil (n=13), des détachements de la choroïde (n=11), des érosions / fibrose au site d'implantation (n=11), des baisses d'acuité visuelle (n=10) et des dysfonctionnements / déformations du dispositif (n=10)

4.1.1.4 Bilan des données

Il a été retenu une méta-analyse, une étude prospective, contrôlée, randomisée et trois études mono-bras avec collecte rétrospective des données.

La méta-analyse est peu informative en ce qui concerne PRESERFLO MICROSHUNT au regard du faible effectif considéré.

L'étude contrôlée randomisée n'a pas été réalisée dans les indications revendiquées, notamment, les patients n'étaient ni à haut risque chirurgical ni réfractaires à une première chirurgie filtrante. Par ailleurs, environ 25% des patients inclus avaient un glaucome léger. Cette étude à 1 an de suivi est non probante sur le critère de jugement principal et montre un taux de patients répondeurs à PRESERFLO MICROSHUNT inférieur au taux de patients répondeurs à la trabéculotomie. Néanmoins, la baisse pressionnelle à 1 an de suivi par rapport à l'état basal reste importante dans le groupe PRESERFLO MICROSHUNT et ce avec une diminution concomitante du nombre de traitements médicamenteux anti-glaucomeux ainsi qu'une réduction significative des complications par rapport à la trabéculotomie (les réinterventions et les hypotonies notamment) malgré la courbe d'apprentissage de l'implantation du PRESERFLO MICROSHUNT incluse dans cette étude.

Les résultats des trois études rétrospectives réalisées dans une partie des indications revendiquées (patients réfractaires à une première chirurgie filtrante) sont concordants (réduction pressionnelle, réduction du nombre de collyres, peu de complications) mais ils n'ont qu'une valeur exploratoire au regard de leur faible qualité méthodologique.

Au total, il conviendrait de pouvoir disposer de données spécifiques aux indications revendiquées qui décrivent l'efficacité et la sécurité (érosion, infection, perte de cellules endothéliales) de PRESERFLO MICROSHUNT sur une période plus longue (au moins 2 ans).

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de l'European Glaucoma Society (EGS)¹⁰, 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

¹⁰ European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for glaucoma. 5th edition, 2020

intervenir ponctuellement l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique *per os* ou par voie intraveineuse en perfusion^{10,11}.

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).

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^{10,11}.

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^{10,11} :

- 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^{10,11}.

Les dernières recommandations de la HAS soulignent que les chirurgies micro-invasives avec filtration sous-conjonctivale sont parfois utilisables dans les glaucomes sévères, voire réfractaires (absence de grade)¹¹. La HAS souligne que des études complémentaires comparatives sont nécessaires pour établir leur place dans la stratégie thérapeutique / chirurgicale du glaucome.

¹¹ 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.

Au vu des données, la Commission estime que PERSERFLO MICROSHUNT a une place dans la stratégie thérapeutique dans la prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert de stade modéré à sévère, en échec d'une ou plusieurs chirurgie(s) filtrante(s) conventionnelle(s) ou présentant des risques à la réalisation d'une chirurgie filtrante.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système de drainage de l'humeur aqueuse PRESERFLO MICROSHUNT.

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'âge¹². 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.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

L'incidence du glaucome augmente fortement avec l'âge. Selon le rapport de la HAS de 2006¹³, 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.

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.

¹² INSERM. Glaucome – Mieux dépister pour lutter contre une cause majeure de cécité. <https://www.inserm.fr/dossier/glaucome/> [consulté le 02/11/2022]

¹³ Haute Autorité de Santé. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Saint-Denis La Plaine, 2006.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité du glaucome dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par PRESERFLO MICROSHUNT, celui-ci a un intérêt de santé publique.

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 de PRESERFLO MICROSHUNT 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 :

Traitement des patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert de stade modéré à sévère, en échec d'une ou plusieurs chirurgie(s) filtrante(s) conventionnelle(s) ou présentant des risques à la réalisation d'une chirurgie filtrante.

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'implantation de PRESERFLO MICROSHUNT soit pratiquée uniquement par des chirurgiens spécialisés dans la chirurgie du glaucome et recevant une formation spécifique à la technique.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable PRESERFLO MICROSHUNT est IRM compatible sans condition.

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)¹⁴.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Dans les indications retenues, les alternatives thérapeutiques concernent toutes les autres chirurgies filtrantes conventionnelles, qui sont par conséquent les comparateurs retenus.

¹⁴ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMITS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

6.2 Niveau d'ASA

La Commission souligne les limites de l'étude contrôlée randomisée comparant PRESERFLO MICROSHUNT à la trabéculéctomie. Toutefois, elle note que la mise à disposition de PRESERFLO MICROSHUNT apporte des résultats acceptables en ce qui concerne la baisse pressionnelle et la diminution du nombre de traitements médicamenteux à 1 an de suivi et ce, grevés d'un plus faible taux de complications que la trabéculéctomie. Ces résultats permettent de proposer une solution alternative pour les patients ayant un glaucome primitif à angle ouvert de stade modéré à sévère, en échec d'une ou plusieurs chirurgie(s) filtrante(s) conventionnelle(s) ou présentant des risques à la réalisation d'une chirurgie filtrante.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service attendu (ASA IV) de PRESERFLO MICROSHUNT par rapport aux autres chirurgies filtrantes conventionnelles (trabéculéctomie, sclérectomie).

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 disposer de données spécifiques aux indications revendiquées décrivant l'efficacité et la sécurité (érosion conjonctivale, extériorisation, fuite, blébite, endophtalmie, hypotonie, perte de cellules endothéliales, fibrose conjonctivale, migration en chambre antérieure) de PRESERFLO MICROSHUNT sur une période plus longue (au moins 2 ans).

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible peut être estimée pour les deux indications retenues :

Patients en échec d'une ou plusieurs chirurgie(s) filtrante(s) conventionnelle(s)

Le nombre de patients ayant subi un acte de chirurgie filtrante en France peut être estimé à 12 230 patients par an :

	2017	2018	2019	2020*	2021
BEFA008 – Trabéculéctomie [sclérectomie transfixiante]	7 510	7 299	7 734	6 807	7 693
BGFA014 – Sclérectomie profonde non transfixiante ou sclérokératéc-tomie profonde, sans viscocanalicoloplastie	4 667	4 740	4 587	3 869	4 453
TOTAL	12 177	12 039	12 321	10 676	12 146

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

Selon le rapport national britannique du Royal College of Ophthalmologists¹⁵, le taux d'échec de la trabéculéctomie à 1 an post-procédure est estimé à 26,6%. En extrapolant cette donnée aux autres techniques chirurgicales, il peut être estimé que 3 250 patients opérés l'année N auront un échec de leur chirurgie filtrante l'année N+1.

Patients à risque de réalisation de chirurgie filtrante

Selon le rapport de la HAS de 2006¹³, la fréquence observée du glaucome était estimée à 3 % sur l'ensemble de la population française avec 65 à 90% ayant un glaucome primitif à angle ouvert. Ces chiffres, rapportés à la population française au 1^{er} janvier 2022, permettent d'estimer le nombre de patients en France ayant un glaucome primitif à angle ouvert compris entre 1 323 000 et 1 832 000.

Selon l'agence internationale pour la prévention de la cécité (IAPB)¹⁶ estime qu'au niveau mondial :

- 76 millions de personnes sont atteintes de glaucome,
- 4 millions de personnes sont atteintes d'une déficience visuelle modérée à sévère due au glaucome,

Soit 5% des patients avec un glaucome et une déficience modérée à sévère.

Les experts estiment que 20% des patients avec glaucome primitif à angle ouvert de stade modéré à sévère ont un risque à la réalisation d'une chirurgie filtrante (patients monophthalme, patients diabétiques, patients avec troubles respiratoires chroniques...).

Ainsi, entre 13 230 et 18 320 patients par an en France répondraient à l'indication du risque de réalisation d'un geste de chirurgie filtrante.

La population cible susceptible de recevoir PRESERFLO MICROSHUNT peut être estimée à 21 570 patients au maximum par an.

¹⁵ <https://www.nodaudit.org.uk/u/docs/20/joxmqddqpu/Glaucoma%20Surgery%20and%20Visual%20Fields%20Audit%20Feasibility%20Report.pdf> [consulté le 24/01/2023]

¹⁶ <https://www.iapb.org/fr/learn/knowledge-hub/eye-conditions/glaucoma/> [consulté le 24/01/2023]

Annexes

Référence	Baker N, Barnebey H, Moster M, Stiles M, Vold S, Khatana A, <i>et al.</i> Ab-externo microshunt versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma: one-year results from a 2-year randomized, multicenter study. <i>Ophthalmology</i>. 2021;128(12):1710-1721. Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT01881425
Type de l'étude	Etude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique, de non-infériorité, en simple aveugle.
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre décembre 2015 et novembre 2017. Durée de suivi de 2 ans.
Objectif de l'étude	Comparer les données d'efficacité et de sécurité de PRESERFLO à la trabéculéctomie chez des patients avec GPAO.
Méthode	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> – Age compris entre 40 et 85 ans – GPAO léger à sévère insuffisamment contrôlé par les traitements médicamenteux maximum toléré – $15 \text{ mmHg} \leq \text{PIO} \leq 40 \text{ mmHg}$ – Déviation moyenne du champ visuel de -3,00 dB ou moins Principaux critères de non-inclusion : <ul style="list-style-type: none"> – Antécédent de chirurgie oculaire dans les 6 précédents mois – Meilleure acuité visuelle corrigée dans l'œil controlatéral de 20/80 ou moins
Cadre et lieu de l'étude	29 centres (24 aux Etats-Unis, 1 en France, 1 en Italie, 1 aux Pays-Bas, 1 en Espagne et 1 au Royaume-Uni).
Produits étudiés	PRESERFLO + éponges de mitomycine à 0,2 mg/mL pendant 2 minutes <i>versus</i> trabéculéctomie 1 œil par patient inclus dans l'étude Pas de wash-out.
Critère de jugement principal	Efficacité : réduction de la PIO $\geq 20\%$ par rapport à l'état basal sans augmenter le nombre de traitements médicamenteux anti-glaucomeux. Définition d'un échec : perte de la perception de la lumière, PIO $< 6 \text{ mmHg}$ après 2 visites consécutives à partir de 3 mois de suivi, réopération (chirurgicale ou laser) pour cause de glaucome ou pour cause de complication, prescription d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> – Evolution de la PIO diurne par rapport à l'état basal à 1 an de suivi – Réintervention à 1 an – Nombre de traitements médicamenteux anti-glaucomeux – Présence de cataracte dans les yeux phaqes – Durée pour retrouver la meilleure acuité visuelle corrigée de l'état basal – Densité des cellules endothéliales – Événements indésirables
Taille de l'échantillon	<ul style="list-style-type: none"> – Calcul du nombre de sujets nécessaires basé sur le test Z selon une distribution normale et en estimant un taux d'abandon de 6% par an – Estimation du taux de succès à 1 an : 0,74 – α en unilatéral = 0,025 – Puissance $(1-\beta) = 90\%$ – Borne de non-infériorité (perte d'efficacité consentie) = 15% → taille de l'échantillon : 514 patients
Méthode de randomisation	Randomisation 3:1 (PRESERFLO : trabéculéctomie). Générateur de nombres pseudo-aléatoires avec liste prédéterminée. Enveloppes remises aux centres pour l'attribution de la randomisation. Randomisation stratifiée par site et par statut de « lentille intraoculaire » avec pour objectif d'avoir à 2 ans de suivi 60 yeux phaqes dans le groupe PRESERFLO et 20 dans le groupe trabéculéctomie.

	Patients en aveugle.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse sur la population en intention de traiter.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Test de non-infériorité de Farrington-Manning pour le calcul de l'IC_{95%} et le p. - Méthode de Kaplan-Meier et test du log-rank pour la comparaison des deux groupes. - Gestion des données manquantes : prise en compte de la valeur basale. Cependant, méthode d'imputation multiple pour la PIO à 1 an si elle n'était pas due au dispositif ou à la procédure. - Analyses en sous-groupes prévues au protocole : patients avec à l'état basal une PIO diurne : <ul style="list-style-type: none"> - < 18 mmHg - Comprise entre 18 et 20 mmHg - ≥ 21 mmHg

Résultats

Nombre de sujets analysés	527 yeux de 527 patients : 395 dans le groupe PRESERFLO et 132 dans le groupe trabéculéctomie.	
Durée du suivi	Suivi disponible à 1 an.	
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion :	
	PRESERFLO (n=395)	Trabéculéctomie (n=132)
Age	66,4 ans ± 9,3	67,8 ans ± 9,3
Sexe masculin	45,8% (181)	55,3% (73)
Œil pseudophaque	42,5% (168)	42,4% (56)
PIO moyenne diurne	21,1 mmHg ± 4,9	21,1 mmHg ± 5,0
< 18 mmHg	30,1% (119)	34,1% (45)
≥ 18 et < 21 mmHg	29,4% (116)	23,5% (31)
≥ 21 mmHg	40,5% (160)	42,4% (56)
Nombre moyen de traitements médicamenteux anti-glaucomeux	3,1 ± 1	3,0 ± 0,9
Densité moyenne de cellules endothéliales	2311 cellules / mm ² ± 359,6	2336 cellules / mm ² ± 350,7
Valeur moyenne du champ visuel Humphrey	-12,31 dB ± 7,0	-12,42 dB ± 7,1
Léger ≥ -2,99 dB	0	0,8% (1)
Léger -3,00 à -6,00 dB	21,3% (84)	22,7% (30)
Modéré -6,01 à -12,00 dB	33,9% (134)	34,8% (46)
Avancé -12,01 à -20,00 dB	30,1% (119)	25% (33)
Sévère ≤ -20,01 dB	14,7% (58)	16,7% (22)

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Taux de répondeurs à 1 an (réduction de la PIO ≥ 20% par rapport à l'état basal sans augmenter le nombre de traitements médicamenteux anti-glaucomeux) :			
	PRESERFLO	Trabéculéctomie	Différence + IC_{95%}	p de non-infériorité
Taux de répondeurs	53,9% (213/395)	72,7% (96/132)	-18,8% [-27,9 ; -9,8]	0,79
Conclusion : échec de la démonstration de la non-infériorité.				

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Principaux critères de jugement secondaires à 1 an :

	PRESERFLO	Trabéculéctomie	HR
Taux d'échec	41,6% IC _{95%} [36,4 ; 46,3]	29,9% IC _{95%} [21,5 ; 37,5]	1,53 IC _{95%} [1,08 ; 2,18]
PIO moyenne diurne	14,3 mmHg ± 4,3 (n=332)	11,1 mmHg ± 4,3 (n=114)	-
Ttt médicamenteux anti-glaucomeux	0,6 ± 1,1 (n=384) Aucun ttt : 71,6%	0,3 ± 0,9 (n=125) Aucun ttt : 84,8%	-
Développement ou progression de la cataracte dans les yeux phaqes	Résultats chiffrés non disponibles		
Taux de récupération de la meilleure acuité visuelle corrigée par rapport à l'état basal	0,74 IC _{95%} [0,69 ; 0,78]	0,70 IC _{95%} [0,61 ; 0,77]	1,06 IC _{95%} [0,84 ; 1,34]
Densité de cellules endothéliales	2199,7 cellules / mm ² ± 443,5 (n=394)	2188,4 cellules / mm ² ± 470,4 (n=116)	-

Effets indésirables

Interventions post-opératoires à 1 an :

	PRESERFLO (n=395)			Trabéculéctomie (n=132)		
	M1	M3	M12	M1	M3	M12
Réintervention	5,6% (22)	18% (71)	40,5% (161)	48,5% (64)	60,6% (80)	67,4% (89)
Lyse de suture	0	0	0	44,7% (59)	51,5% (68)	52,3% (69)
Médicaments	4,3% (17)	15,2% (60)	37,2% (147)	14,4% (19)	23,5% (31)	31,8% (42)
Ponction de bulle	0,8% (3)	6,3% (25)	19% (75)	0	4,5% (6)	8,3% (11)
Réopération	1,5% (6)	5,3% (21)	14,9% (59)	1,5% (2)	3,8% (5)	11,4% (15)
Autre	0,5% (2)	1,5% (6)	3,3% (13)	0,8% (1)	1,5% (2)	1,5% (2)

Autres évènements indésirables :

	PRESERFLO(n=395)	Trabéculéctomie (n=132)
Précoces		
PIO augmentée nécessitant un traitement	25,3% (100)	49,6% (65)
Hypotonie (PIO < 6 mmHg)	26,3% (104)	48,1% (63)
Hémorragie sous-conjonctivale, hyphéma ou microhyphéma	16,7% (66)	16,8% (22)
Fuite au niveau de la bulle	6,6% (26)	13% (17)

Chambre antérieure peu profonde	4,6% (18)	8,4% (11)
Cellules dans la chambre antérieure	6,8% (27)	7,6% (10)
Sensation de corps étranger	4,3% (17)	6,9% (9)
Décollement choroïdien	4,6% (18)	6,1% (8)
Complications liées à l'hémotase	3,8% (15)	6,1% (8)
Douleur	3,3% (13)	6,1% (8)
Tardives (> 3 mois)		
PIO augmentée nécessitant un traitement	32,9% (130)	13,7% (18)
Aggravation confirmée du champ visuel	10,4% (41)	15,3% (20)
Hypotonie (PIO < 6 mmHg)	6,1% (24)	13,7% (18)
Perte d'au moins 2 lignes de la meilleure acuité visuelle corrigée	6,1% (24)	10,7% (14)
Hémorragie sous-conjonctivale, hyphéma ou microhyphéma	6,1% (24)	2,3% (3)

Commentaires

- Etude financée par InnFocus
- Randomisation déséquilibrée (3:1) permettant de prendre en compte la courbe d'apprentissage. Cependant, la justification clinique ou statistique de l'utilisation d'un tel ratio de randomisation déséquilibré n'est pas fournie.
- Etude réalisée dans des indications autres que celles revendiquées (étude : GPAO léger à sévère, revendiquées : GPAO modéré à sévère chez des patients à haut risque chirurgical ou en échec d'une première chirurgie filtrante).
- Inclusion d'yeux pseudophaques sans savoir si la lentille intraoculaire (LIO) se situe dans la chambre antérieure ou la chambre postérieure (la notice CE stipule que la présence d'une LIO dans la chambre antérieure de l'œil contre-indique la pose d'un PRESERFLO).
- Justification clinique des hypothèses pour le calcul du nombre de sujets nécessaires non retrouvée.
- Analyse en non-infériorité rapportée seulement sur la population en intention de traiter et non sur la population en per protocole.
- Etude non concluante sur le critère de jugement principal (taux de répondeurs) *versus* la trabéculéctomie.
- Analyses post-hocs non rapportées (inflation du risque alpha).

PRESERFLO MICROSHUNT, 31 janvier 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr