

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****XEN****Système de drainage de l'humeur aqueuse**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 21 novembre 2023

Faisant suite à l'examen du 7 novembre 2023, la CNEDiMETS a adopté l'avis le 21 novembre 2023.

Demandeur : ABBVIE (France)**Fabricant** : ALLERGAN SALES, LLC (Etats-Unis)


XEN 45 µm, référence 5507-001

L'essentiel

Indications revendiquées	« Traitement des patients atteints d'un 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 »
Service attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	<p>Ont été retenus les éléments de preuve spécifiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- Deux méta-analyses :<ul style="list-style-type: none">• L'une visant à comparer XEN à la trabéculéctomie mais également visant à comparer XEN seul à XEN couplé à la phacoémulsification ;• L'autre visant à décrire l'évolution de la pression intraoculaire et du nombre de traitements médicamenteux après implantation d'un XEN.- L'étude pivot GPS, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée de non-infériorité en ouvert comparant l'efficacité et la tolérance de XEN à 1 an de suivi par rapport à celles de la trabéculéctomie chez 158 yeux avec un glaucome primaire à angle ouvert insuffisamment contrôlé par un traitement médicamenteux.- Une étude observationnelle, prospective, monocentrique, à simple bras visant à évaluer la perte de cellules endothéliales après la mise en place d'un dispositif XEN jusqu'à 5 ans de suivi chez 129 patients.

Sommaire

1. Objet de la demande	3
1.1 Qualification de la demande	3
1.2 Modèles et références	3
1.3 Conditionnement	3
1.4 Revendications du demandeur	3
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	4
3.1 Marquage CE	4
3.2 Description	4
3.3 Fonctions assurées	4
3.4 Actes associés	4
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	15
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	16
Annexe – Données cliniques	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 – novembre 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
XEN 45 µm	Système de drainage de l'humeur aqueuse	5507-001

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Un implant de gel XEN est préchargé sur un injecteur. L'ensemble est fourni sur un plateau scellé stérile et apyrogène. Chaque plateau est placé dans une boîte unitaire. Stérilisation de l'implant et de l'injecteur par rayonnement.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« *traitement des patients atteints d'un 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* ».

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Les comparateurs revendiqués sont :

- Les chirurgies filtrantes conventionnelles (trabéculéctomie, sclérectomie) ;
- Le système de drainage de l'humeur aqueuse PRESERFLO MICROSHUNT pour lequel la Commission a rendu un avis suffisant le 31 janvier 2023 dans les indications revendiquées.

1.4.3 ASA revendiquées

Comparateurs	ASA
Chirurgies filtrantes conventionnelles (trabéculéctomie, sclérectomie)	IV (mineure)
PRESERFLO MICROSHUNT	Partage d'ASA

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 III.

Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE (notification par BSI (n°2797), Pays-Bas) dont l'échéance initiale était le 05/08/2023.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues à l'amendement (EU) 2023/607 au règlement (EU) 2017/745, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745.

3.2 Description

XEN est un dispositif de drainage de l'humeur aqueuse composé de gélatine dérivée de peau de porc. Il est prémonté sur un injecteur. Il s'agit d'un tube, réticulé par du glutaraldéhyde. L'implant est rigide à l'état sec. Après réhydratation, la gélatine se dilate et l'implant s'assouplit et devient flexible. Les dimensions de l'implant sont les suivantes :

- Longueur : 6 mm
- Diamètre extérieur : 150 µm
- Diamètre intérieur : 45 µm

XEN est conçu pour être implanté dans l'espace sous-conjonctival par voie *ab interno*.

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 73.10, 14/09/2023), l'acte associé à la pose d'un implant de drainage de l'humeur aqueuse est référencé sous le chapitre « Œil et annexes » :

BEJB004

Drainage de l'humeur aqueuse de l'œil

Cependant, cet acte n'est pas adapté à la pose de XEN car une note de facturation prévoit que cet acte « *ne peut pas être facturé pour le drainage de l'humeur aqueuse par voie ab interno* », voie d'abord utilisée pour l'implantation de XEN.

Il conviendrait de créer un nouvel acte spécifique pour l'implantation de XEN par voie *ab interno*. Dans le cadre de la révision de la CCAM, il est envisagé de créer à la CCAM deux actes génériques pour la chirurgie mini-invasive du glaucome dont l'intitulé de l'un d'eux serait : « *Pose d'un dispositif de drainage de l'humeur aqueuse avec une bulle de filtration* » stipulant une action mécanique sur la paroi de l'œil destinée à drainer l'humeur aqueuse sous la conjonctive bulbaire, avec ou sans administration locale d'agent pharmacologique antimittotique et à l'exclusion de l'acte BEJB004 précédemment cité. Ce nouvel acte conviendrait à l'implantation du dispositif XEN.

La description de l'acte d'implantation du dispositif XEN est la suivante :

Description de l'acte	<p>Acte pouvant être réalisé en chirurgie isolée du glaucome ou combinée à une chirurgie de la cataracte. En cas de chirurgie combinée, l'implantation de XEN est réalisée après la mise en place de l'implant de chambre postérieure et après injection de myotique.</p> <p>Aucun geste associé en pré ou per opératoire. Aucun examen anatomo-cytopathologique extemporané durant l'acte.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anesthésie : en majorité, anesthésie locale topique. – Voie sous-conjonctivale sans nécessité de guidage. – Incision cornéenne inférieure à 2 mm. – Remplissage de la chambre antérieure avec du gel viscoélastique pour maintenir le tonus du globe oculaire. – Introduction du dispositif XEN sous contrôle gonioscopique dans l'angle irido-cornéen puis à travers la sclère jusqu'à son émergence sous la conjonctive. Mise en place de XEN à l'aide de l'injecteur puis retrait de l'injecteur. – Nettoyage de la chambre antérieure et formation d'une fine bulle de filtration sous la conjonctive. – Possibilité d'administration locale d'antimitotiques. – Equipe : – En salle : chirurgien ophtalmologiste formé à la chirurgie du glaucome, infirmier ou aide opératoire pendant l'intervention. – Sur site : médecin anesthésiste-réanimateur. – Durée de l'acte, selon les données disponibles : – Entre 8 et 38 minutes pour une chirurgie isolée, – Entre 14 et 51 minutes pour une chirurgie combinée à celle de la cataracte.
Description du plateau technique	Pas de plateau technique particulier et semblable à celui d'une intervention ambulatoire de la cataracte. Utilisation d'un verre à gonioscopie et d'un microscope opératoire par le chirurgien.
Autres actes associés	Aucun
Type de prise en charge	Chirurgie ambulatoire
Suivi	Suivi recommandé à J1, J8, M1, M3 puis tous les 6 mois. Aucune rééducation / réadaptation nécessaire
Formation initiale Seuil d'activité	Ophtalmologistes formés à la chirurgie du glaucome. Organisation de sessions de formation par le fabricant pour la pose de XEN dans des centres experts. Formation composée de trois phases : <ul style="list-style-type: none"> – Possibilité d'assister à des interventions (avant, pendant et après la formation pratique). Démarche sur la base du volontariat et à la discrétion de chacun. – Formation pratique d'entraînement sur des yeux artificiels. – Formation pratique avec des sessions d'accompagnement qui se prolongent tant que l'opérateur le souhaite.

Le demandeur précise qu'aucun acte d'ablation ou de remplacement ne doit être envisagé. Néanmoins, il conviendrait de prévoir un acte d'explantation.

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

Une revue systématique de la littérature non publiée a été fournie¹. Elle a été réalisée par un cabinet de conseil à la demande du laboratoire. Elle visait à décrire l'efficacité, la sécurité et la qualité de vie des patients glaucomateux après la mise en place d'un dispositif mini-invasif pour la prise en charge de cette pathologie en chirurgie isolée ou combinée avec celle de la cataracte. Cette revue n'a pas été retenue au motif qu'elle est descriptive, que la méthode ne s'appuie sur aucun critère de jugement principal prédéfini, que les résultats ne sont pas présentés de façon poolée et qu'il est impossible de comparer les dispositifs entre eux.

4.1.1.2 Données spécifiques

Ont été fournies et retenues :

- Deux méta-analyses : une méta-analyse visant à comparer XEN à la trabéculéctomie mais également visant à comparer XEN seul à XEN couplé à la phacoémulsification (Wang *et al.* 2020²), la seconde, visant à décrire l'évolution de la pression intraoculaire et du nombre de traitements médicamenteux après implantation d'un XEN (Chen *et al.* 2022³).
- L'étude pivot GPS⁴, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée de non-infériorité en ouvert comparant l'efficacité et la tolérance de XEN à 1 an de suivi par rapport à celles de la trabéculéctomie chez des patients avec un glaucome primaire à angle ouvert insuffisamment contrôlé par un traitement médicamenteux.
- L'étude observationnelle, prospective, monocentrique, à simple bras de Lenzhofer *et al.* 2023⁵ visant à évaluer la perte de cellules endothéliales après la mise en place d'un dispositif XEN jusqu'à 5 ans de suivi. Cette étude est décrite dans le paragraphe 4.1.1.3. Evénements indésirables.

N'ont pas été retenues :

- La revue systématique de Buffault *et al.* 2019⁶ qui visait à décrire l'effet de XEN en procédure isolée ou en chirurgie combinée à celle de la cataracte sur la pression intraoculaire et le nombre de traitements hypotonisants chez des patients avec glaucome chronique à angle ouvert. Cette revue de la littérature n'a pas été retenue au motif qu'elle est descriptive, que la méthode est insuffisamment décrite et que les résultats ne sont pas présentés de façon poolée.

¹ Systematic literature review for minimally invasive and micro-incisional glaucoma surgeries. Version 2 en date du 20/04/2023.

² Wang B, Leng X, An X, Zhang X, Liu X, Lu X. XEN gel implant with or without phacoemulsification for glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8(20):1309.

³ Chen X, Liang Z, Yang K, Lv K, Ma Y, Li M, *et al.* The outcomes of XEN gel stent implantation: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:804847.

⁴ Sheybani A, Vera V, Grover D, Vold S, Cotter F, Bedrood S, *et al.* Gel stent versus trabeculectomy: the randomized, multicenter, gold-standard pathway study (GPS) of effectiveness and safety at 12 months. *Am J Ophthalmol.* 2023;252:306-325.

⁵ Lenzhofer M, Motaabbed A, Colvin H, Hohensinn M, Steiner V, Hitzl W, *et al.* Five-year follow-up of corneal endothelial cell density after transscleral ab interno glaucoma gel stent implantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;261(4):1073-1082.

⁶ Buffault J, Baudoin C, Labbé A. XEN Gel stent for management of chronic open angle glaucoma: a review of the literature (French translation of the article). *J Fr Ophtalmol.* 2019;42(4):391-403.

- L'étude de Grover *et al.* 2017⁷, prospective, multicentrique, à simple bras visant à évaluer les performances de XEN à 1 an de suivi chez des patients avec glaucome réfractaire recrutés dans 12 centres aux Etats-Unis. Cette étude n'a pas été retenue car elle était incluse dans la méta-analyse de Chen *et al.* 2022³ retenue par ailleurs.
- L'étude observationnelle APEX⁸, prospective, multicentrique, non comparative réalisée chez 185 patients ayant un glaucome réfractaire (conformément aux critères d'inclusion) et recevant le dispositif XEN. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de XEN soit en chirurgie isolée, soit en chirurgie combinée avec celle de la cataracte à 2 ans de suivi. Cette étude n'a pas été retenue car elle était incluse dans les méta-analyses de Wang *et al.* 2020² et Chen *et al.* 2022³ retenues par ailleurs.
- L'étude de Bormann *et al.* 2022⁹ avec collecte rétrospective des données réalisées chez des patients en échec de trabéculéctomie. Cette étude n'a pas été retenue car elle était incluse dans la méta-analyse de Chen *et al.* 2022³ retenue par ailleurs.
- L'étude de Karimi *et al.* 2018¹⁰ avec collecte rétrospective des données réalisées chez des patients en échec de trabéculéctomie. Cette étude n'a pas été retenue car elle était incluse dans la méta-analyse de Wang *et al.* 2020² retenue par ailleurs.

META-ANALYSES

Wang *et al.* 2020²

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer les résultats obtenus avec XEN *versus* la trabéculéctomie mais également de comparer XEN en chirurgie isolée *versus* XEN en chirurgie combinée avec celle de la cataracte. Par conséquent, une revue systématique de la littérature a été réalisée sans que la méthode ne soit décrite. Ont été recherchées jusqu'à juillet 2020, les études prospectives ou rétrospectives comparatives, portant sur au moins 10 yeux avec diagnostic de glaucome confirmé et rapportant des résultats sur la pression intra-oculaire et le nombre de traitements médicamenteux utilisés pour le traitement du glaucome. La sélection des articles a été réalisée par deux investigateurs. Un troisième pouvait être impliqué en cas de désaccord. Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effet aléatoire lorsqu'une importante hétérogénéité était constatée. Les analyses de sensibilité ont également été réalisées.

Cette méta-analyse a permis de retenir 13 publications de langue anglaise : 5 comparant XEN (en chirurgie isolée ou combinée avec celle de la cataracte) *versus* la trabéculéctomie et 8 comparant la pose de XEN en chirurgie isolée *versus* la pose de XEN en chirurgie combinée à celle de la cataracte. Les résultats sont les suivants :

⁷ Grover D, Flynn W, Bashford K, Lewis R, Duh Y, Nangia R, *et al.* Performance and safety of a new ab interno gelatin stent in refractory glaucoma at 12 months. *Am J Ophthalmol.* 2017;183:25-36.

⁸ Reitsamer H, Sng C, Vera V, Lenzhofer M, Barton K, Stalmans I, *et al.* Two-year results of a multicenter study of the ab interno gelatin implant in medically uncontrolled primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(5):983-996.

⁹ Bormann C, Schmidt M, Busch C, Rehak M, Scharenberg C, Unterlauff J. Implantation of XEN after failed trabeculectomy: an efficient therapy? *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022;239(1):86-93.

¹⁰ Karimi A, Hopes M, Martin K, Lindfield D. Efficacy and safety of the ab-interno XEN gel stent after failed trabeculectomy. *J Glaucoma.* 2018;27(10):864-868.

	XEN versus trabéculéctomie*		XEN + chir. cataracte versus XEN isolé**	
Réduction de la pression intraoculaire	Diff. moy. 0,30 IC _{95%} [0 ; 0,60], I ² =60%	Analyse de sensibilité avec retrait d'une étude rétrospective → résultats en faveur de la trabéculéctomie	Diff. moy. 0,22 IC _{95%} [0,05 ; 0,40], I ² =38%	Précision dans la publication que cette différence est à court-terme, au-delà de 3 mois → pas de différence
Nombre de traitements hypotonisants	Diff. moy. 0,01 IC _{95%} [-0,16 ; 0,17], I ² =0%	Analyse de sensibilité avec retrait d'une étude rétrospective → résultats inchangés	Diff. moy. 0,20 IC _{95%} [-0,06 ; 0,45], I ² =62%	-

* résultats positifs en faveur de la trabéculéctomie

** résultats positifs en faveur de l'implantation de XEN en chirurgie isolée

Il s'agit d'une méta-analyse de faible niveau de preuve. Il n'est pas précisé toutes les bases de données consultées, si une restriction de langage a été appliquée pour la recherche de la littérature et la littérature grise n'a pas été recherchée. Aucun funnel plot n'a été retrouvé dans la publication pour discuter de la qualité des études qui est par ailleurs discutée (randomisation non systématique, collecte rétrospective des données). Enfin, certains critères de jugement sont grevés d'une forte hétérogénéité et les analyses de sensibilité initialement prévues ne sont pas rapportées exhaustivement. En conséquence, les résultats des différentes analyses doivent être interprétés avec précaution. Enfin, au regard des indications revendiquées, il convient de souligner que quatre des études sur les treize retenues dans la méta-analyse ne portent pas uniquement sur des glaucomes primitifs à angle ouvert.

Chen et al. 2022³

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer les résultats obtenus avec XEN sur la réduction de la pression intraoculaire, le nombre de traitements hypotonisants et le profil de sécurité de l'implant (évaluation avant / après). Une revue systématique de la littérature a été réalisée en consultant les bases de données PUBMED, COCHRANE et EMBASE qui a été complétée par une recherche manuelle. Ont été recherchées les études publiées entre septembre 2015 et décembre 2021. Les critères de sélection des études étaient les suivants : séries ou cohortes avec collecte prospective ou rétrospective des données, implantation de XEN en chirurgie isolée ou combinée avec celle de la cataracte, études évaluant la réduction de la pression intraoculaire, le nombre de traitements médicamenteux, les taux de succès ou d'échec, les réopérations et les complications. Seules les études avec les plus longs suivis ont été sélectionnées pour éviter les chevauchements de populations d'étude. La sélection des articles a été réalisée par deux investigateurs. Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effet aléatoire.

Cette méta-analyse a permis de retenir 56 publications pour un total de 4 410 yeux. Les résultats sont les suivants :

	XEN seul*	XEN en chir. combinée*
Réduction de la pression intraoculaire	Diff. moy. -7,8 IC _{95%} [-8,21 ; -7,38], I ² =90%	Diff. moy. -8,35 IC _{95%} [-9,82 ; -6,88], I ² =90%
Réduction du nombre de traitements hypotonisants	Diff. moy. -1,97 IC _{95%} [-2,19 ; -1,75], I ² =78%	Diff. moy. -1,86 IC _{95%} [-2,11 ; -1,60], I ² =86%

* résultats positifs en faveur de l'état basal, résultats négatifs en faveur des suivis après l'implantation de XEN

Trois publications rapportent également des résultats comparant la trabéculéctomie à l'implantation de XEN, en faveur de la trabéculéctomie : -3,04 IC_{95%}[-5,38 ; -0,70], I²=25%.

Il s'agit d'une méta-analyse montrant l'intérêt de l'implantation de XEN sur la réduction de la pression intraoculaire et la réduction du nombre de traitements hypotonisants pris par les patients avec glaucome à angle ouvert par rapport à l'état basal. Néanmoins, ces résultats doivent être discutés au regard de la forte hétérogénéité constatée. Les résultats comparant XEN à la trabéculéctomie sont en faveur de la trabéculéctomie avec une hétérogénéité acceptable. Quelques points de méthode peuvent être discutés notamment si une restriction de langage a été appliquée pour la recherche de la littérature et l'absence de funnel plot pour évaluer le biais de publication. Enfin, les indications de cette méta-analyse ne sont pas superposables à l'indication revendiquée, des glaucomes à angle ouvert secondaires ayant été inclus dans l'analyse (75,8% de la cohorte avait un glaucome primitif à angle ouvert).

ETUDE CONTRÔLÉE RANDOMISÉE

Etude pivot GPS⁴

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

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée (2:1) visant à comparer l'efficacité et la sécurité de XEN par rapport à la trabéculéctomie sur un critère composite d'efficacité et de sécurité défini à 12 mois comme étant le taux de répondeurs. Ce critère associe la réduction de la pression intraoculaire d'au moins 20% par rapport à l'état basal sans augmentation du traitement hypotonisant, sans hypotonie, sans perte de vision (réduite au comptage de doigts) et/ou de réintervention secondaire pour le glaucome. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un glaucome à angle ouvert (y compris les glaucomes pseudoexfoliatifs et les glaucomes pigmentaires) réfractaire aux traitements hypotonisants (pression intraoculaire comprise entre 15 et 40 mmHg et déviation moyenne du champ visuel au maximum de -18 dB).

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé a priori et recalculé au cours de l'étude en raison des difficultés de recrutement liée à la pandémie de COVID-19. Il était initialement prévu d'inclure 285 patients (avec une perte d'efficacité consentie de 18%). Au final, le calcul se basait sur les hypothèses suivantes :

- Objectif sur le taux de répondeurs : 70%
- Perte d'efficacité consentie : 24%
- Randomisation 2:1
- Risque de première espèce : 5% en bilatéral
- Puissance : 80%
- Taux d'attrition attendu : 10%
- ➔ Taille de l'échantillon à 12 mois de 102 patients avec prévision d'inclure 114 patients.

Cent-cinquante-huit yeux ont été randomisés (107 dans le groupe XEN et 51 dans le groupe trabéculéctomie) et 95 yeux ont été traités dans le groupe XEN et 44 dans le groupe trabéculéctomie. Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont les suivantes :

Principales caractéristiques	XEN (n=95)	Trabéculéctomie (n=44)
Age (ans)	69,5 ± 9,6	69,4 ± 9,7
Hommes / Femmes	54 (56,8%) / 41 (43,2%)	25 (56,8%) / 19 (43,2%)
Diagnostic		
Glaucome à angle ouvert	88 (92,6%)	42 (95,5%)

Principales caractéristiques	XEN (n=95)	Trabéculéctomie (n=44)
Glaucome pseudoexfoliatif	4 (4,2%)	0
Glaucome pigmentaire	4 (4,2%)	0
Autre	3 (3,2%)	2 (4,5%)
Œil pseudophaque	65 (68,4%)	25 (56,8%)
Antécédent de chirurgie du glaucome	51 (53,7%)	18 (40,9%)
Laser	39 (41,1%)	14 (31,8%)
Cycloablation	2 (2,1%)	1 (2,3%)
Autres DM mini-invasifs	23 (24,2%)	10 (22,7%)
Trabéculéctomie	1 (1,1%)	3 (6,8%)
Pression intraoculaire moyenne (mmHg)	23,1 ± 5,8	22,6 ± 5,7
< 18 mmHg	14 (14,7%)	5 (11,4%)
≥ 18 mmHg et < 21 mmHg	27 (28,4%)	16 (36,4%)
≥ 21 mmHg	54 (56,8%)	23 (52,3%)
Nombre moyen de traitements hypotonisants	2,8 ± 1,2	2,5 ± 1,3
Classification de sévérité du glaucome		
Normal (> -2,99 dB)	19 (20%)	8 (18,2%)
Léger (-3,00 à -6,00 dB)	30 (31,6%)	12 (27,3%)
Modéré (-6,01 à -12,00 dB)	26 (27,4%)	12 (27,3%)
Avancé (-12,01 à -20 dB)	20 (21,1%)	12 (27,3%)
Sévère (≤ -20,01 dB)	0	0
Meilleure acuité visuelle corrigée (avec lunettes) (LogMAR)	0,14	0,09

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

	XEN	Trabéculéctomie	Différence
N	95	44	-
Nombre de patients suivis	78	38	
Nombre de répondeurs	59	30	
Taux de répondeurs	62,1% (59/95)	68,2% (30/44)	-6,1 IC _{95%} [-22,9 ; 10,8]

Commentaires : Il s'agit d'une étude qui portent sur des indications plus larges que celles revendiquées (inclusion de patients avec glaucome secondaire, moins de 50% des patients avec un glaucome modéré à sévère, peu de patients en échec de chirurgie filtrante...). Par ailleurs, cette étude est grevée de nombreuses faiblesses méthodologiques qui sont de nature à remettre en cause les conclusions de cette étude. En effet, le nombre de sujets nécessaires a été recalculé au décours de l'étude alors que ce n'était pas prévu au protocole. La perte d'efficacité consentie est élevée et trouve une partie de justification a posteriori. Enfin, la pertinence du critère de jugement principal peut être interrogée et la

non-infériorité est annoncée sur la population en intention de traiter alors qu'elle doit être réalisée sur la population en per protocole en première intention. Et même l'intention de traiter annoncée n'est pas exacte puisque les analyses fournies ne portent pas sur l'intégralité des patients randomisés.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Wang *et al.* 2020²

La nature des événements indésirables rapportés dans tous les articles retenus spécifiques à XEN sont les suivants (descriptif) : hyphéma (mentionné dans 5 articles / 8), hypotonie (mentionnée dans 4 articles / 8), maculopathie hypotonique (mentionnée dans 3 articles / 8), exposition de XEN (mentionnée dans 3 articles / 8), blocage de XEN (mentionné dans 2 articles / 8), perte de vision (mentionnée dans 2 articles / 8), hémorragie sous-conjonctivale (mentionnée dans 2 articles / 8), atteinte de l'iris (mentionnée dans 2 articles / 8), détachement choroïdal (mentionné dans 2 articles / 8), effusion choroïdale (mentionné dans 2 articles / 8), atteinte rétinienne (mentionné dans 2 articles / 8).

Chen *et al.* 2022³

Les complications rapportées après l'implantation de XEN chez les 4 410 yeux des 56 publications sont les suivantes : hypotonie transitoire (9,59%), hyphéma (5,53%), pic de pression intraoculaire (2,11%), effusion choroïdale (1,31%), occlusion de l'implant (0,93%), œdème maculaire (0,91%), mauvais positionnement de l'implant (0,88%), gonflement de la chambre antérieure (0,88%), maculopathie hypotonique (0,86%), rupture de bulle (0,68%), exposition de l'implant (0,57%), perte de vision d'au moins 2 lignes de Snellen à plus d'un mois de suivi (0,34%), œdème cornéen (0,29%), endophtalmie (0,15%).

Lenzhofer *et al.* 2023⁵

Cette étude monocentrique (Allemagne) non comparative réalisée dans un centre tertiaire de prise en charge du glaucome visait à décrire la perte de cellules endothéliales de 129 patients ayant été implantés avec un dispositif XEN en chirurgie isolée (n=61) ou combinée à celle de la cataracte (n=68) jusqu'à 5 ans de suivi. Dans le groupe chirurgie isolée, 22 patients avaient un antécédent de chirurgie de la cataracte. Les patients étaient âgés en moyenne de 71,4 ans ± 10,5 au moment de la pose de XEN. Les résultats de comptage de cellules endothéliales (au niveau central) au cours du temps sont les suivants (n rapporté correspondant au nombre d'yeux traités et non au nombre de patients) :

Médiane / nombre de cellules	XEN en chirurgie isolée	XEN en chirurgie combinée
Etat basal	2 534 [2 375 ; 2 584] (n=69)	2 532 [2 457 ; 2 577] (n=86)
1 an	2 555 [2 252 ; 2 639] (n=16)	2 485 [2 331 ; 2 523] (n=20)
2 ans	2 523 [2 445 ; 2 591] (n=30)	2 433 [2 331 ; 2 519] (n=40)
3 ans	2 571 [2 488 ; 2 646] (n=31)	2 469 [2 345 ; 2 593] (n=29)
4 ans	2 430 [2 325 ; 2 494] (n=28)	2 442 [2 292 ; 2 494] (n=32)
5 ans	2 485 [2 165 ; 2 551] (n=18)	2 451 [2 347 ; 2 525] (n=20)

Les résultats liés à la perte de cellules endothéliales sont les suivants :

Perte > 20% / perte > 30%	XEN en chirurgie isolée	XEN en chirurgie combinée
1 an	0 / 0 (n=16)	5% / 0 (n=20)
2 ans	7% / 3% (n=31)	3% / 0 (n=40)
3 ans	0 / 0 (n=32)	3% / 0 (n=29)
4 ans	4% / 4% (n=28)	13% / 9% (n=32)
5 ans	11% / 6% (n=19)	5% / 5% (n=20)

Ces résultats sont issus d'une étude monocentrique avec de nombreuses données manquantes et sont à interpréter avec précaution.

Etude pivot GPS⁴

Les événements indésirables recensés dans l'étude pivot GPS sont décrits ci-dessous :

	XEN (n=95)	Trabéculéctomie (n=44)
Complications chirurgicales		
Hémorragie dans la chambre antérieure	1 (1,1%)	2 (4,5%)
Boutonnière conjonctivale	0	1 (2,3%)
Atteinte de l'iris	0	1 (2,3%)
Autre	1 (1,1%)	1 (2,3%)
Complications postopératoires		
Fibrose de la bulle de filtration	4 (4,2%)	0
Rupture de la bulle de filtration	0	7 (15,9%)
Progression de la cataracte	3 (3,2%)	1 (2,3%)
Effusion choroïdale	2 (2,1%)	4 (9,1%)
Extrusion du dispositif	3 (3,2%)	Non applicable
Progression du glaucome	0	3 (6,8%)
Hyphema	6 (6,3%)	3 (6,8%)
Hypotonie (pression intraoculaire < 6 mmHg)	22 (23,2%)	22 (50%)
Augmentation de la pression intraoculaire ≥ 10 mmHg vs l'état basal	20 (21,1%)	5 (11,4%)
Adhésions au niveau de l'iris	3 (3,2%)	2 (4,5%)
Baisse de l'acuité visuelle (≥ 2 lignes)	37 (38,9%)	24 (54,5%)
Interventions postopératoires		
En cabinet de ville	33 (34,7%)	28 (63,6%)
Lentille de contact de protection	2 (2,1%)	8 (18,2%)
Injection de 5-fluorouracil	15 (15,8%)	8 (18,2%)
Lyse de suture au laser	0	14 (31,8%)
Needling	22 (23,2%)	8 (18,2%)
Autre	10 (10,5%)	5 (11,4%)

	XEN (n=95)	Trabéculéctomie (n=44)
En bloc opératoire	13 (13,7%)	8 (18,2%)
Reprise de la bulle de filtration	5 (5,3%)	2 (4,5%)
Intervention secondaire de chirurgie du glaucome	7 (7,4%)	1 (2,3%)
Autre	4 (4,2%)	5 (11,4%)

Par ailleurs, durant le suivi ont été recensés :

- **XEN** : 5 événements indésirables oculaires graves chez 4 patients (4,2%) dont un cas d'endophtalmie (résolu sans séquelle), 1 (1,1%) extrusion du dispositif, 1 (1,1%) augmentation de la pression intraoculaire ≥ 10 mmHg et 1 (1,1%) baisse d'acuité visuelle (en lien avec l'endophtalmie).
- Les événements indésirables ont mené à l'arrêt de l'étude pour 3 patients (3,2%) dont 2 patients avec un événement grave.
- **Trabéculéctomie** : aucun événement indésirable oculaire grave. Aucun arrêt d'étude.

Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur concernent la période 2017 à fin août 2023 :

- France : incidence de 1,72%. Les principales occurrences observées concernent : des endommagements du dispositif (n=20), des blessures graves / maladies / déficiences (nature non décrite) (n=15), des hypertensions oculaires (n=14), des migrations du dispositif (n=13) et des érosions de tissu (n=12).
- Europe (dont France) : incidence de 0,75%. Les principales occurrences observées concernent : des hypertensions oculaires (n=184), des endommagements du dispositif (n=127), des fibroses (n=120), des dommages à l'œil (n=79), des diminutions de la pression oculaire (n=77), des déplacements de dispositif (n=75), des hyphémas (n=57) et des fissures totales ou partielles du dispositif (n=52).
- Monde (dont Europe) : incidence de 2,63%. Les principales occurrences observées concernent : des positionnements difficiles ou retardés du dispositif (n=1965), des endommagements du dispositif (n=848), des iritis (n=536), des séparations partielles du dispositif (n=444), des écoulements de liquide (n=351), des décollements de rétine (n=288), des problèmes de retrait du dispositif (n=257), des problèmes mécaniques du dispositif (n=222), des blessures graves / maladies / déficiences (nature non décrite) (n=219) et des piégeages de l'appareil (n=200).

4.1.1.4 Bilan des données

La demande s'appuie sur deux méta-analyses, une étude contrôlée randomisée et une étude observationnelle. Après l'implantation d'un dispositif XEN, les résultats des études sont convergents sur la réduction de la pression intraoculaire ainsi que sur la réduction du nombre de traitements hypotonisants et ce, avec des complications moindres que celles pouvant être observées avec la trabéculéctomie. Cependant, les résultats fournis sont peu robustes car de nombreuses faiblesses méthodologiques sont de nature à biaiser les résultats. Par ailleurs, l'étude observationnelle portant sur la perte des cellules endothéliales fournit des résultats préliminaires qui nécessitent d'être confirmés avec des études multicentriques de plus grande ampleur.

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).

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

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.

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 cycloaffectif 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}.

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)¹². La HAS souligne que des études complémentaires comparatives sont nécessaires pour établir leur place dans la stratégie thérapeutique / chirurgicale du glaucome.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les éléments de preuve transmis sont insuffisants pour se prononcer sur l'intérêt de XEN dans les indications revendiquées.

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'âge¹³. 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 2006¹⁴, la fréquence observée du glaucome était estimée à 3 % sur l'ensemble de la population française et à

¹³ INSERM. Glaucome – Mieux dépister pour lutter contre une cause majeure de cécité. <https://www.inserm.fr/dossier/glaucome/> [consulté le 02/11/2022]

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Saint-Denis La Plaine, 2006.

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.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique de XEN ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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 insuffisant pour l'inscription de XEN sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Annexe – Données cliniques

Référence	<p>Étude GPS Sheybani A, Vera V, Grover D, Vold S, Cotter F, Bedrood S, et al. Gel stent versus trabeculectomy: the randomized, multicenter, gold-standard pathway study (GPS) of effectiveness and safety at 12 months. <i>Am J Ophthalmol.</i> 2023;252:306-325.</p> <p>Protocole, rapport d'étude et plan d'analyse statistique fournis.</p> <p>Identifiant Clinicaltrials.gov : NCT03654885</p>
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée (2:1), en ouvert, de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Etude réalisée entre octobre 2018 et mai 2021.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité de XEN par rapport à la trabéculéctomie.
Méthode	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patient âgé d'au moins 18 ans. – Patient avec glaucome à angle ouvert (y compris les glaucomes pseudoexfoliatifs et les glaucomes pigmentaires). – Pression intraoculaire non contrôlée sous traitements hypotonisants et comprise entre 15 et 44 mmHg. – Meilleure acuité visuelle corrigée : 20/100 Snellen ou meilleure. – Déviation moyenne du champ visuel au maximum de -18 dB. <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Glaucome néovasculaire actif, uvéitique ou tout glaucome associé à des troubles vasculaires. – Antécédent de chirurgie du glaucome par incision ab externo, chirurgie filtrante, procédures cryoablatives transsclérales ou chirurgie conjonctivale majeure antérieure. – Présence d'une cicatrice conjonctivale ou d'une chirurgie conjonctivale antérieure ou d'autres pathologies conjonctivales dans la zone cible. – Antécédents de chirurgie cornéenne, d'opacités cornéennes ou de maladies cornéennes. – Epaisseur de la cornée centrale comprise entre 490 et 620 µm. – Antécédent de chirurgie de la cataracte compliquée.
Cadre et lieu de l'étude	30 centres actifs.
Produits étudiés	<p>XEN 45 µm implanté par voie <i>ab interno</i> dans le cadre d'une chirurgie isolée <i>versus</i> trabéculéctomie. 1 œil par patient inclus dans l'étude (si 2 yeux éligibles, l'œil avec le plus mauvais champ visuel était inclus).</p> <p>De 1 à 4 semaines avant l'intervention : possibilité d'arrêter, de réduire ou de remplacer les traitements hypotonisants en utilisant des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale et/ou de commencer des traitements préopératoires pour préparer la surface oculaire à un geste chirurgical.</p> <p>Utilisation de mitomycine C à la discrétion de l'opérateur (utilisation pour la plupart d'une injection sous-conjonctivale de 40 µg) quel que soit le groupe de traitement.</p> <p>En post-opératoire, utilisation d'antifibrotiques à la discrétion des opérateurs.</p>
Critère de jugement principal	Critère composite d'efficacité et de sécurité défini à 12 mois comme étant le taux de répondeurs : réduction de la pression intraoculaire d'au moins 20% par rapport à l'état basal sans augmentation du traitement hypotonisant, sans hypotonie, sans perte de vision (réduite au comptage de doigts) et/ou de réintervention secondaire pour le glaucome.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> – Pression intraoculaire. – Nombre de traitements hypotonisants. – Changement à 12 mois par rapport à l'état basal de la pression intraoculaire et du nombre moyen de traitements hypotonisants. – Taux de succès complet défini comme une pression intraoculaire ≤ 18 mmHg (en excluant les yeux avec hypotonie) et une baisse d'au moins 20% de la pression intraoculaire sans traitement hypotonisant par rapport à l'état basal. – Taux de succès qualifié défini comme une pression intraoculaire ≤ 18 mmHg (en excluant les yeux avec hypotonie) et une baisse d'au moins 20% de la pression intraoculaire avec traitement hypotonisant par rapport à l'état basal.

	<ul style="list-style-type: none"> – Proportion d'yeux atteignant ≤ 18, ≤ 17, ≤ 16, ≤ 15, ≤ 14, ≤ 13 et ≤ 12 mmHg à M12. – Interventions postopératoires et taux de needling. – Evaluation de l'acuité visuelle (selon des PROMs) – Evénements indésirables, évolution de l'épaisseur cornéenne et du champ visuel au cours du temps.
Taille de l'échantillon	<p>Premier calcul du nombre de sujets nécessaires dans la version initiale du protocole : 285 patients requis basé sur l'équivalence des deux traitements, risque de première espèce en bilatéral 5%, puissance 80% et perte d'efficacité consentie de 18%</p> <p>En mars 2020, au regard de l'impact de la pandémie de COVID-19 pour ne pas retarder l'étude malgré le faible recrutement → perte d'efficacité consentie de 24% (en amont du gel de la base). Hypothèses : objectif → performance de 70%, randomisation 2:1, risque de première espèce en bilatéral de 5%, puissance de 80%, taux d'attrition anticipé de 10%, taille d'échantillon de 102 patients à 12 mois (68 dans le groupe XEN et 34 dans le groupe trabéculéctomie) avec prévision d'inclure 114 patients.</p>
Méthode de randomisation	Randomisation 2:1. Description de la méthode de randomisation non retrouvée dans le protocole ou le plan d'analyse statistique mais dans la publication et le rapport d'étude : randomisation par site utilisant l'application Medidata Rave Randomization and Trial Supply Management.
Méthode d'analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> – Analyse sur la population en ITT pour l'analyse des caractéristiques démographiques et basales, des critères d'efficacité et des PROMs – Analyse sur la population de sécurité pour l'analyse des événements indésirables, des antécédents médicaux des patients et des traitements concomitants. – Le protocole prévoyait de ne pas gérer les données manquantes.

Résultats

Nombre de sujets analysés	<p>158 yeux inclus randomisés : 107 dans le groupe XEN et 51 dans le groupe trabéculéctomie. 95 yeux traités dans le groupe XEN et 44 dans le groupe trabéculéctomie. 94/95 des yeux XEN ont eu une injection de mitomycine 77 (81,1%) yeux traités dans le groupe XEN ayant terminé l'étude (18 arrêts d'étude : 7 chirurgies secondaires du glaucome, 3 perdus de vue, 3 événements indésirables dans l'œil étudié, 3 décès, 1 retrait de consentement, 1 chirurgie oculaire non liée à la pression intraoculaire) vs 38 (86,4%) yeux dans le groupe trabéculéctomie (3 perdus de vue, 1 chirurgie secondaire du glaucome, 1 décès, 1 inéligibilité).</p>																																																	
Durée du suivi	Suivi prévisionnel : J1, S1, S2, M1, M3, M6, M9 et M12.																																																	
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Principales caractéristiques</th> <th>XEN (n=95)</th> <th>Trabéculéctomie (n=44)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (ans)</td> <td>69,5 ± 9,6</td> <td>69,4 ± 9,7</td> </tr> <tr> <td>Hommes / Femmes</td> <td>54 (56,8%) / 41 (43,2%)</td> <td>25 (56,8%) / 19 (43,2%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Diagnostic</td> </tr> <tr> <td>Glaucome primitif à angle ouvert</td> <td>88 (92,6%)</td> <td>42 (95,5%)</td> </tr> <tr> <td>Glaucome pseudoexfoliatif</td> <td>4 (4,2%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Glaucome pigmentaire</td> <td>4 (4,2%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Autre</td> <td>3 (3,2%)</td> <td>2 (4,5%)</td> </tr> <tr> <td>Œil pseudophaque</td> <td>65 (68,4%)</td> <td>25 (56,8%)</td> </tr> <tr> <td>Antécédent de chirurgie du glaucome</td> <td>51 (53,7%)</td> <td>18 (40,9%)</td> </tr> <tr> <td> Laser</td> <td>39 (41,1%)</td> <td>14 (31,8%)</td> </tr> <tr> <td> Cycloablation</td> <td>2 (2,1%)</td> <td>1 (2,3%)</td> </tr> <tr> <td> Autres DM mini-invasifs</td> <td>23 (24,2%)</td> <td>10 (22,7%)</td> </tr> <tr> <td> Trabéculéctomie</td> <td>1 (1,1%)</td> <td>3 (6,8%)</td> </tr> <tr> <td>Pression intraoculaire moyenne (mmHg)</td> <td>23,1 ± 5,8</td> <td>22,6 ± 5,7</td> </tr> <tr> <td>< 18 mmHg</td> <td>14 (14,7%)</td> <td>5 (11,4%)</td> </tr> </tbody> </table>		Principales caractéristiques	XEN (n=95)	Trabéculéctomie (n=44)	Age (ans)	69,5 ± 9,6	69,4 ± 9,7	Hommes / Femmes	54 (56,8%) / 41 (43,2%)	25 (56,8%) / 19 (43,2%)	Diagnostic			Glaucome primitif à angle ouvert	88 (92,6%)	42 (95,5%)	Glaucome pseudoexfoliatif	4 (4,2%)	0	Glaucome pigmentaire	4 (4,2%)	0	Autre	3 (3,2%)	2 (4,5%)	Œil pseudophaque	65 (68,4%)	25 (56,8%)	Antécédent de chirurgie du glaucome	51 (53,7%)	18 (40,9%)	Laser	39 (41,1%)	14 (31,8%)	Cycloablation	2 (2,1%)	1 (2,3%)	Autres DM mini-invasifs	23 (24,2%)	10 (22,7%)	Trabéculéctomie	1 (1,1%)	3 (6,8%)	Pression intraoculaire moyenne (mmHg)	23,1 ± 5,8	22,6 ± 5,7	< 18 mmHg	14 (14,7%)	5 (11,4%)
Principales caractéristiques	XEN (n=95)	Trabéculéctomie (n=44)																																																
Age (ans)	69,5 ± 9,6	69,4 ± 9,7																																																
Hommes / Femmes	54 (56,8%) / 41 (43,2%)	25 (56,8%) / 19 (43,2%)																																																
Diagnostic																																																		
Glaucome primitif à angle ouvert	88 (92,6%)	42 (95,5%)																																																
Glaucome pseudoexfoliatif	4 (4,2%)	0																																																
Glaucome pigmentaire	4 (4,2%)	0																																																
Autre	3 (3,2%)	2 (4,5%)																																																
Œil pseudophaque	65 (68,4%)	25 (56,8%)																																																
Antécédent de chirurgie du glaucome	51 (53,7%)	18 (40,9%)																																																
Laser	39 (41,1%)	14 (31,8%)																																																
Cycloablation	2 (2,1%)	1 (2,3%)																																																
Autres DM mini-invasifs	23 (24,2%)	10 (22,7%)																																																
Trabéculéctomie	1 (1,1%)	3 (6,8%)																																																
Pression intraoculaire moyenne (mmHg)	23,1 ± 5,8	22,6 ± 5,7																																																
< 18 mmHg	14 (14,7%)	5 (11,4%)																																																

≥ 18 mmHg et < 21 mmHg	27 (28,4%)	16 (36,4%)
≥ 21 mmHg	54 (56,8%)	23 (52,3%)
Nombre moyen de traitements hypotonisants	2,8 ± 1,2	2,5 ± 1,3
Classification de sévérité du glaucome		
Normal (> -2,99 dB)	19 (20%)	8 (18,2%)
Léger (-3,00 à -6,00 dB)	30 (31,6%)	12 (27,3%)
Modéré (-6,01 à -12,00 dB)	26 (27,4%)	12 (27,3%)
Avancé (-12,01 à -20 dB)	20 (21,1%)	12 (27,3%)
Sévère (≤ -20,01 dB)	0	0
Meilleure acuité visuelle corrigée (avec lunettes) (LogMAR)	0,14	0,09

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Critère composite d'efficacité et de sécurité défini à 12 mois comme étant le taux de répondeurs : réduction de la pression intraoculaire d'au moins 20% par rapport à l'état basal sans augmentation du traitement hypotonisant, sans hypotonie, sans perte de vision (réduite au comptage de doigts) et/ou de réintervention secondaire pour le glaucome :

	XEN	Trabéculéctomie	Différence
N	95	44	-
Nombre de patients suivis	78	38	
Nombre de répondeurs	59	30	
Taux de répondeurs	62,1% (59/95)	68,2% (30/44)	-6,1 IC _{95%} [-22,9 ; 10,8]

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

A 12 mois :

	XEN	Trabéculéctomie
Nombre de patients suivis / n	78/95	38/44
Pression intraoculaire moyenne (mmHg)	14,4 ± 4,1	11,8 ± 3,5
Nombre moyen de traitements hypotonisants	0,6 ± 1,1	0,3 ± 0,6
Changement du nombre de traitements hypotonisants / état basal	-2,1 ± 1,4	-2,2 ± 1,3
Taux de succès complet	42/95 (44,2%)	26/44 (59,1%)
	Différence -14,9% IC _{95%} [-32,2 ; 3,1]	
Taux de succès qualifié	59/95 (62,1%)	32/44 (72,7%)
	Différence -10,6% IC _{95%} [-28 ; 7,3]	
Proportion d'yeux atteignant la PIO cible		
≤ 18 mmHg	65/95 (68,4%)	37/44 (84,1%)
≤ 16 mmHg	59/95 (62,1%)	35/44 (79,5%)
≤ 14 mmHg	48/95 (50,5%)	28/44 (63,6%)
≤ 12 mmHg	29/95 (30,5%)	19/44 (43,2%)
Meilleure acuité visuelle corrigée (avec lunettes) (LogMAR)	0,12 (n=74)	0,16 (n=36)

Résultats liés aux PROMs non rapportés car nombreuses données manquantes.

Effets indésirables

Complications chirurgicales :

	XEN (n=95)	Trabéculéctomie (n=44)
Hémorragie dans la chambre antérieure	1 (1,1%)	2 (4,5%)
Boutonnière conjonctivale	0	1 (2,3%)
Atteinte de l'iris	0	1 (2,3%)
Autre	1 (1,1%)	1 (2,3%)

Complications postopératoires :

	XEN (n=95)	Trabéculéctomie (n=44)
Fibrose de la bulle de filtration	4 (4,2%)	0
Rupture de la bulle de filtration	0	7 (15,9%)
Progression de la cataracte	3 (3,2%)	1 (2,3%)
Effusion choroïdale	2 (2,1%)	4 (9,1%)
Extrusion du dispositif	3 (3,2%)	Non applicable
Progression du glaucome	0	3 (6,8%)
Hyphema	6 (6,3%)	3 (6,8%)
Hypotonie (pression intraoculaire < 6 mmHg)	22 (23,2%)	22 (50%)
Augmentation de la pression intraoculaire ≥ 10 mmHg vs l'état basal	20 (21,1%)	5 (11,4%)
Adhésions au niveau de l'iris	3 (3,2%)	2 (4,5%)
Baisse de l'acuité visuelle (≥ 2 lignes)	37 (38,9%)	24 (54,5%)

Autres complications durant le suivi :

- **XEN** : 5 événements indésirables oculaires graves chez 4 patients (4,2%) dont un cas d'endophtalmie (résolu sans séquelle), 1 (1,1%) extrusion du dispositif, 1 (1,1%) augmentation de la pression intraoculaire ≥ 10 mmHg et 1 (1,1%) baisse d'acuité visuelle (en lien avec l'endophtalmie).
- Les événements indésirables ont mené à l'arrêt de l'étude pour 3 patients (3,2%) dont 2 patients avec un événement grave.
- **Trabéculéctomie** : aucun événement indésirable oculaire grave. Aucun arrêt d'étude.

Interventions post-opératoires :

	XEN (n=95)	Trabéculéctomie (n=44)
En cabinet de ville	33 (34,7%)	28 (63,6%)
Lentille de contact de protection	2 (2,1%)	8 (18,2%)
Injection de 5-fluorouracil	15 (15,8%)	8 (18,2%)
Lyse de suture au laser	0	14 (31,8%)
Needling	22 (23,2%)	8 (18,2%)
Autre	10 (10,5%)	5 (11,4%)
En bloc opératoire	13 (13,7%)	8 (18,2%)
Reprise de la bulle de filtration	5 (5,3%)	2 (4,5%)
Intervention secondaire de chirurgie du glaucome	7 (7,4%)	1 (2,3%)
Autre	4 (4,2%)	5 (11,4%)

Commentaires

- Indications plus larges que celles revendiquées : inclusion de patients avec glaucome secondaire, < 30% de glaucome de grade modéré à sévère, peu de patients en échec de chirurgie filtrante et aucune documentation du risque des patients à la chirurgie filtrante.
- Calcul du nombre de sujets nécessaires ayant été modifié au cours de l'étude sans que cela n'ait été prévu au protocole initial de l'étude. Il était simplement détaillé qu'une analyse intermédiaire pouvait être réalisée sans plus de détail. Finalement, aucune analyse intermédiaire n'a été réalisée compte tenu de la décision de modifier le calcul de l'effectif au cours de l'étude. Effectif limité dans les deux groupes de traitement, randomisation 2:1 déséquilibrée non justifiée et perte d'efficacité consentie très importante (25%) et non justifiée (justification retrouvée dans la publication et le rapport d'étude au regard des résultats constatés pour PRESERFLO dans l'étude NCT01881425 mais justification non retrouvée dans le protocole ou le plan d'analyse statistique).
- Interrogation sur la pertinence du critère de jugement principal associant à la fois de l'efficacité et de la sécurité.
- Aucune gestion des données manquantes et aucune analyse de sensibilité prévue au protocole. Biais d'attrition possible. Cependant, les résultats en ITT sont rapportés en considérant les données manquantes comme étant des échecs.
- Etude de non-infériorité annoncée sur la seule population en intention de traiter alors que la population d'intérêt en premier lieu pour ce type d'étude est la population per protocole. De plus, il ne s'agit pas d'une réelle analyse en ITT car les résultats ne sont pas rapportés sur toute la population randomisée.

XEN, 21 novembre 2023

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