

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

AVIS DE LA CNEDiMts

12 juin 2018

Faisant suite à l'examen du 29/05/2018, la CNEDiMts a adopté le projet d'avis le 12/06/2018.

CONCLUSIONS

iSTENT INJECT, micro-stent de pontage trabéculaire

Demandeur : GLAUKOS FRANCE (France)

Fabricant : GLAUKOS CORPORATION (Etats-Unis)

Système ISTENT INJECT G2-M-IS

Indication retenue :	<p>Patients ayant une cataracte éligible à la phacoémulsification et un glaucome chronique à angle ouvert de grade léger à modéré mal équilibré par les traitements médicamenteux hypotonisants (bi- ou trithérapie) ou y étant intolérants.</p> <p>Les contre-indications à la pose du dispositif iSTENT INJECT concernent les :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients atteints d'un glaucome primaire à angle fermé ou d'un glaucome secondaire à angle fermé, notamment un glaucome néovasculaire, - patients atteints d'une tumeur rétrobulbaire, d'une affection oculaire thyroïdienne, du syndrome de Sturge-Weber ou de tout autre état susceptible d'entraîner une forte pression épisclérale.
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'intérêt thérapeutique du dispositif iSTENT INJECT dans le rétablissement du drainage de l'humeur aqueuse - l'intérêt de santé publique au vu du caractère de gravité du glaucome ainsi que des limites ou des complications des traitements conventionnels de première intention.
Comparateur retenu :	Chirurgie de la cataracte isolée associée à la reprise d'un traitement médicamenteux hypotonisant optimal.
Amélioration du SA :	ASA de niveau III.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	L'étude GC-008 prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée a été retenue. Elle visait à comparer la réduction pressionnelle intraoculaire à 2 ans de suivi par rapport à l'état basal consécutive à l'implantation de 2 iSTENT INJECT au cours d'une chirurgie de la cataracte <i>versus</i> à la chirurgie de la cataracte isolée. Les patients inclus dans l'étude étaient des patients avec une cataracte sénile opérable et un glaucome de grade léger à modéré bien équilibré par des traitements hypotonisants.
---------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>La Commission recommande que l'implantation du dispositif iSTENT INJECT soit pratiquée uniquement par des chirurgiens spécialisés dans la chirurgie du glaucome ainsi que dans la chirurgie de la cataracte par phacoémulsification et recevant une formation spécifique à la technique.</p> <p>La prise en charge doit être assurée dans la limite de deux micro-stents par intervention de chirurgie de cataracte associée.</p>
Conditions du renouvellement :	<p>La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des résultats définitifs à 3 ans de suivi de l'étude GC-008 ; – des résultats d'efficacité (réduction pressionnelle) et de sécurité (avec documentation du taux d'obstruction du dispositif) d'une étude à 5 ans de suivi de l'implantation du dispositif iSTENT INJECT en chirurgie combinée avec celle de la cataracte. <p>L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du dispositif iSTENT INJECT.</p>
Population cible :	3000 à 4500 patients par an au maximum (fourchette haute car concernant également les patients dont le glaucome est bien équilibré par les traitements hypotonisants).

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELE ET REFERENCE

La référence faisant l'objet de la demande est la suivante :

- Système iSTENT INJECT G2-M-IS (2 dispositifs pré-chargés dans le système d'insertion).

01.2. CONDITIONNEMENT

Le dispositif est fourni de façon unitaire et stérile (rayons gamma) déjà assemblé sur le système d'insertion à usage unique.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée par le fabricant concerne « *les patients souffrant de glaucome à angle ouvert de sévérité légère à modérée mais nécessitant une intervention car mal équilibré par les traitements médicamenteux (pression intraoculaire mal maîtrisée ou effets secondaires des traitements médicamenteux non tolérables ou observance insuffisante). L'iSTENT INJECT est implanté au cours d'une chirurgie combinée traitant à la fois la cataracte et le glaucome* ».

Les contre-indications figurant au marquage CE du dispositif sont les suivantes :

- patients atteints d'un glaucome primaire à angle fermé ou d'un glaucome secondaire à angle fermé, notamment un glaucome néovasculaire,
- patients atteints d'une tumeur rétrobulbaire, d'une affection oculaire thyroïdienne, du syndrome de Sturge-Weber ou de tout autre état susceptible d'entraîner une forte pression épiscclérale.

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est l'absence de traitement efficace.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

La première évaluation par la Commission date du [21 juillet 2015](#). La Commission avait attribué un service attendu insuffisant dans l'indication de la chirurgie isolée du glaucome ou combinée du glaucome et de la cataracte : « *patients souffrant de glaucome à angle ouvert, ou pigmentaire ou pseudoexfoliatif, de sévérité légère à modérée, c'est-à-dire aux stades précoces du glaucome, et qui sont mal équilibrés par les traitements médicamenteux. iSTENT INJECT peut être utilisé au cours d'une chirurgie isolée du glaucome, ou au cours d'une chirurgie combinée traitant à la fois la cataracte et le glaucome.* »

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par la BSI, British Standards Institution (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

L'iSTENT INJECT est un stent de micro-pontage trabéculaire. Il peut être utilisé indifféremment dans l'œil droit ou gauche. Un dispositif iSTENT INJECT peut être implanté mais ne peut pas être repositionné.

Il est en titane non ferreux de grade chirurgical et revêtu d'héparine. Il est destiné à être posé par voie *ab interno* (ie au travers de la cornée). Les orifices de sortie laissent passer un flux maximal d'humeur aqueuse de 2,5 µL / minute.

Les principales caractéristiques techniques de ce dispositif sont les suivantes :

- hauteur : 360 µm ;
- diamètre interne base : 230 µm ;
- diamètre interne collecteur : 80 µm + 4 x 50 µm ;
- poids : 30 µg.

Le système est pré-chargé de 2 dispositifs implantés par injection directe dans le canal de Schlemm (bouton de déclenchement). L'inserteur possède une capacité de réaliser 4 poussées pour délivrer les stents.

Le dispositif est IRM compatible sous conditions dont les conditions sont énoncées dans le tableau suivant :

Champ magnétique statique ≤ 3 T Gradient spatial ≤ 4 000 gauss/cm DAS maximal moyenné sur l'ensemble du corps de 4 W/kg Mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau	Champ magnétique statique = 7 T (uniquement) Gradient spatial ≤ 10 000 gauss/cm DAS maximal moyenné sur l'ensemble du corps de 4 W/kg Mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau Utilisation d'antenne RF d'émission/réception de tête (uniquement)
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Le système iSTENT INJECT est une évolution du dispositif iSTENT de précédente génération. Les différences entre les deux systèmes sont les suivantes :

- 1 seul iSTENT sur le trocart contre 2 iSTENT INJECT ;
- iSTENT existait en deux versions « débit gauche » et « débit droit ».

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le dispositif iSTENT INJECT vise à créer une ouverture perméable dans le trabéculum cornéoscléral dans le but de rétablir le drainage de l'humeur aqueuse pour réduire la pression intraoculaire. Le revêtement d'héparine permettrait de faciliter l'écoulement dès l'implantation.

03.4. ACTES ASSOCIES

L'évaluation des actes d'implantation et de retrait de micro-stent de montage trabéculaire en vue de leur inscription à la CCAM ont fait l'objet d'un avis favorable de [la HAS en 2015](#) mais n'ont pas été à ce jour inscrits à la CCAM.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

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

Dans le cadre de la chirurgie combinée avec celle de la cataracte (indication faisant l'objet de la demande) aucune donnée spécifique n'avait été transmise.

Dans le cadre de la chirurgie isolée du glaucome (indication ne faisant pas l'objet de cette nouvelle demande) avaient été fournies :

- une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, ouverte, sur 192 patients suivis 12 mois ;
- les données intermédiaires non comparatives et spécifiques de l'iSTENT INJECT, extraites d'une étude contrôlée, randomisée, monocentrique, ouverte, sur 111 patients suivis 25 mois (résultats disponibles sur 55 patients à 12 mois) ;
- une série de cas prospective, multicentrique sur 99 patients suivis 12 mois.

Les données de l'étude comparative rapportaient la faisabilité de l'utilisation de l'iSTENT INJECT mais ne permettaient pas de conclure sur son efficacité en chirurgie isolée, compte tenu de sa méthodologie (notamment l'absence de critère de jugement principal) et du suivi à court terme (12 mois).

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Deux études spécifiques sont fournies :

- L'étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée en ouvert, non publiée GC-008 visant à comparer la chirurgie de la cataracte associée à l'implantation d'iSTENT INJECT à la chirurgie de la cataracte seule sur une période de 24 mois. Cette étude a été retenue et les résultats sont décrits en suivant.
- L'étude rétrospective de Gonnermann *et al.*¹ (27 patients, 54 yeux) visant à comparer la chirurgie de la cataracte associée à l'implantation d'iSTENT INJECT ou à la réalisation d'une trabéculéctomie *ab interno* par TRABECTOME. Considérant le caractère rétrospectif de l'étude, l'absence de critère de jugement principal ainsi que d'hypothèses formulées a priori, cette étude n'a pas été retenue.

L'étude GC-008 est une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée en simple insu visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la chirurgie combinée de la cataracte associant l'implantation de 2 iSTENT INJECT à la chirurgie de la cataracte isolée chez des patients ayant un glaucome primitif à angle ouvert de grade léger à modéré et bien équilibré par des traitements hypotonisants. Le suivi des patients était de 36 mois.

Le critère de jugement principal était l'évaluation en supériorité de la réduction d'au moins 20% de la PIO diurne à 24 mois de suivi par rapport à l'état basal avec la chirurgie combinée *versus* la chirurgie isolée. Il était également prévu de comparer le taux obtenu dans le groupe chirurgie combinée à la valeur cible de 50% si le taux dans le groupe contrôlé atteignait au moins 35%. Le critère de jugement secondaire d'efficacité était la réduction de la PIO diurne à 24 mois par rapport à l'état basal. Un patient était répondeur si toutes les conditions suivantes étaient réunies :

- visite de suivi à 24 mois \pm 4 semaines ;

¹ Gonnermann J, Bertelmann E, Pahlitzsch M, Maier-Wenzel AB, Torun N, Klamann MK. Contralateral eye comparison study in MICS & MIGS: Trabectome vs iSTENT INJECT. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017;255(2):359-65.

- absence d'utilisation de traitements médicamenteux visant à réduire la PIO depuis au moins 4 semaines avant la visite des 24 mois ;
- absence d'hypotonie (PIO < 6 mmHg) ;
- absence de perte de perception de la lumière ;
- absence d'intervention chirurgicale visant à contrôler la PIO avant la visite des 24 mois ;
- absence de procédure chirurgicale visant à retirer ou repositionner l'iSTENT INJECT.

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur la population en intention de traiter modifiée en considérant les patients non répondeurs comme étant des données manquantes. Une analyse de sensibilité était prévue au protocole. Pour le critère de jugement secondaire, en l'absence de PIO à 24 mois, la valeur à l'état basal était imputée. L'unité statistique considérée était l'œil (1 œil par patient). Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé et permet de tester les deux critères précités.

Les critères de jugement secondaires de sécurité visaient à décrire les complications.

A 23 mois (soit un mois avant la visite d'évaluation du critère de jugement principal), il était prévu un washout vis-à-vis des traitements médicamenteux hypotonisants jusqu'à la visite des 24 mois.

Au total, 505 yeux ont été randomisés (3:1) avec 387 dans le groupe chirurgie combinée versus 118 dans le groupe chirurgie isolée. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables. Les consommations médicamenteuses à l'inclusion sont reprises en suivant :

	iSTENT INJECT + chir. cataracte	Chir. cataracte
n	387	118
1 traitement hypotonisant	58,1% (225)	60,2% (71)
2 traitements hypotonisants	25,1% (97)	25,4% (30)
3 traitements hypotonisants	16,3% (16,3%)	3 – 14,4% (17)
4 traitements hypotonisants	0,5% (2)	4 – 0% (0)

Les résultats inhérents au critère de jugement principal (cliniquement pertinent) sont décrits dans le tableau suivant :

	iSTENT INJECT + chir. cataracte n/N (%) IC _{95%} p pour \geq PIO > 50%	Chir. cataracte n/N (%) IC _{95%}	Différence IC _{95%}	p
% de réduction de PIO \geq 20% à 24 mois sans ttt	286/380 (75,3%) [70,6% - 79,5%] <0,001	73/118 (61,9%) [52,5%-70,6%]	13,4% [3,6%-23,2%]	0,004

	iSTENT INJECT + chir. cataracte	Chir. cataracte
Total de non répondeurs		
Crit. Principal non atteint		
Autres raisons		

Les résultats inhérents au critère de jugement secondaire sont décrits dans le tableau suivant :

	iSTENT INJECT + chir. cataracte n/N (%) IC _{95%}	Chir. cataracte n/N (%) IC _{95%}	Différence IC _{95%}	p
\geq PIO diurne à 24 mois / état basal	n=380 -6,9 mmHg \pm 4,0 [-7,4 ; -6,5]	n=118 -5,4 mmHg \pm 3,7 [-6,1 ; -4,8]	-1,5 mmHg [-2,3 ; -0,7]	<0,001

Les consommations médicamenteuses à la visite de 23 mois (avant le washout) sont reprises en suivant :

	iSTENT INJECT + chir. cataracte	Chir. cataracte
n		
Aucun		
1 traitement hypotonisant		
2 traitements hypotonisants		
3 traitements hypotonisants		
\geq 4 traitements hypotonisants		
Nombre moyen de traitements		

Au total, il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée randomisée qui a commencé en septembre 2011 avec un recueil du critère de jugement principal en novembre 2017. Il s'agit d'une étude réalisée dans des indications différentes de celles revendiquées. Les patients de l'étude ont un glaucome à angle ouvert bien équilibré de sévérité légère à modérée lorsque les revendications concernent les patients mal équilibrés. Il est noté une activité très variable des centres implanteur et l'effet centre n'a pas été recherché. Il est noté que la randomisation n'est pas centralisée et que l'aveugle des investigateurs n'est pas garanti. Par ailleurs, l'analyse sur le critère de jugement principal n'a pas été réalisée sur la véritable population en intention de traiter.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables recensés dans l'étude pivot sont décrits en suivant.

Événements peropératoires (population de sécurité) :

	iSTENT INJECT + chir. cataracte (n=386)	Chir. cataracte (n=119)
Pendant la chirurgie de la cataracte	1 rapport chez 1 patient (0,3%)	Aucun rapport
Abrasion cornéenne	0,3% (1)	0
Pendant l'implantation d'iSTENT INJECT	11 rapports chez 11 patients	Non applicable
1 stent implanté	0,5% (2)	
2 stents implantées au même endroit	0,3% (1)	
3 stents implantés	1% (4)	
Abrasion cornéenne	0,8% (3)	
Stent implanté dans le corps ciliaire	0,3% (1)	

Principaux événements postopératoires :

	iSTENT INJECT + chir. cataracte (n=386)	Chir. cataracte (n=119)
Total	434 rapports chez 209 patients (54,1%)	170 rapports chez 74 patients
Inflammation oculaire	5,7% (22)	4,2% (5)
Perte de meilleure acuité visuelle après correction		
1 à < 2 lignes (5 à 9 lettres selon l'échelle ETDRS)	5,2% (20)	4,2% (5)
2 lignes ou plus (≥ 1à lettres selon l'échelle ETDRS)	2,6% (10)	4,2% (5)
Obstruction du stent, partielle ou complète	6,2% (24)	Non applicable
Implantation profonde du stent (non visible aux trois dernières visites de suivi)	1% (4)	Non applicable
Augmentation de la PIO ≥ 10 mmHg		
Entre J0 et J1	10,6% (41)	30,3% (36)
De J1 à S1	3,6% (14)	0
De S1 à M1	1,3% (5)	0,8% (1)
≥ M1	2,1% (8)	0,8% (1)
Œdème cornéen < J30	0,5% (2)	0
PIO élevée	2,6% (10)	5% (6)
Membrane épithéliale	2,3% (9)	2,5% (3)
Sensation de corps étranger	9 (2,3%)	0
Hyperémie	0,8% (3)	5,9% (7)
Irritation oculaire	1,6% (6)	1,7% (2)
Pathologie de la surface oculaire	16,1% (62)	16,8% (20)
Perte de champ visuel < 2,5 dB	0,3% (1)	0
Douleur périopératoire dans les 14 premiers jours	2,1% (8)	0,8% (1)

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Sur la période du 1^{er} janvier 2011 au 30 novembre 2017, 30 285 systèmes iSTENT INJECT ont été distribués dans le monde (Union Européenne, Arménie, Australie, Brésil, Canada, Hong Kong, Singapour et Afrique du Sud). Les incidents de matériovigilance rapportés sont décrits dans le tableau suivant :

Nature de l'incident	Nombre
Injecteur ne délivrant pas les stents	99
Difficulté de rétraction du manchon de protection	30
Un seul stent implanté	14
Autres problèmes liés à l'injecteur	12
Implantation des stents impossible	11
Force d'injection perçue comme trop élevée ou trop faible (subjectif)	10
Stent implanté trop profondément	8
Deux stents implantés au même endroit	6
Stent non positionné dans le trabéculum	5
Visualisation post opératoire des stents impossible	5
Expiration de la date de conservation	4
Problème au niveau du packaging	3
Œdème de cornée	2
Implant endommagé	2
Hémorragie vitreuse	2
Stent délogé	2
Stent mal positionné	2
Cornée touchée	1
Cyclodialyse	1
Perte de vision	1
Endophtalmie	1
Explantation	1
Mésusage	1
Douleur	1

Aucun rappel de produits, d'avis de sécurité ou de retraits de produits n'a été réalisé consécutivement aux incidents de matériovigilance rapportés.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Des données exploitables sur l'efficacité et la sécurité du dispositif iSTENT INJECT à long terme restent manquantes dans le cadre de la chirurgie combinée avec celle de la cataracte.

Au total, une étude contrôlée randomisée avec des limites méthodologiques identifiées est fournie. Elle montre une réduction pressionnelle plus importante et plus durable sans consommation de traitement médicamenteux pour les patients bénéficiant d'une chirurgie combinée de la cataracte et du glaucome avec l'implantation de 2 iSTENT INJECT par rapport à la chirurgie de la cataracte isolée. L'implantation de 2 iSTENT INJECT permettrait de s'affranchir de la mauvaise observance de la prise chronique de traitements hypotonisants et en exposant moins les patients aux conservateurs et aux contraintes d'instillation. Chez les patients ayant une cataracte et un glaucome à angle ouvert de sévérité légère à modérée, l'implantation du dispositif iSTENT INJECT sur le même temps opératoire permet de retarder la progression du glaucome au moyen d'une chirurgie mini-invasive à bas risque, la chirurgie de la cataracte et l'implantation d'iSTENT INJECT partageant les mêmes conditions opératoires en termes de plateau technique, de composition des équipes et de certains gestes peropératoires communs.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de l'European Glaucoma Society (EGS)², le traitement du glaucome doit répondre aux objectifs suivants :

- adapter la thérapeutique sur les yeux à risque en évitant de traiter uniquement et trop largement toutes les hypertonies intraoculaires ;
- s'efforcer de diminuer au mieux la pression intraoculaire chez les patients ayant une altération importante du nerf optique et/ou une progression rapide de leur glaucome afin de maintenir la fonction visuelle et la qualité de vie du patient ;

² European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for glaucoma. 4th edition, 2014

- les options thérapeutiques doivent être adaptées de façon individuelle, en fonction de l'environnement socio-économique, des ressources médicales et de l'état des connaissances.

Ainsi, le traitement du glaucome à angle ouvert repose sur l'abaissement de la pression intraoculaire. La stratégie thérapeutique présentée concerne les glaucomes :

- primitif à angle ouvert ;
- secondaire à angle ouvert pseudoexfoliatif ;
- secondaire à angle ouvert pigmentaire.

En première intention, la stratégie thérapeutique du glaucome à angle ouvert repose sur un traitement médicamenteux. Il consiste généralement en l'instillation de collyres mais peut faire intervenir ponctuellement l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique *per os* ou par voie intraveineuse en perfusion^{2,3}.

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

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

Les principes actifs peuvent être associés combinant ainsi des actions complémentaires. Cependant, la multiplication du nombre de spécialités et les événements indésirables locaux liés aux traitements rendent compte d'une mauvaise observance des patients.

En outre, la chirurgie au laser peut être utilisée dans le cadre de la prise en charge des glaucomes à angle ouvert. La trabéculoplastie au laser Argon ou au laser sélectif consiste à réaliser une photocoagulation soit au niveau du trabéculum, soit au niveau de l'angle irido-cornéen dans le but de perméabiliser le trabéculum pour favoriser l'écoulement de l'humeur aqueuse. Cette technique peut être proposée en première intention ou lorsque le traitement médicamenteux ne suffit pas^{2,3}.

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^{2,3} :

- la chirurgie pénétrante perforante avec la trabéculectomie qui consiste à créer une fistule protégée entre la chambre antérieure de l'œil et les espaces sous-conjonctivaux.
- La chirurgie filtrante non perforante :
 - la sclérectomie profonde consistant à réséquer les murs interne et externe du canal de Schlemm. Un implant de collagène ou d'acide hyaluronique est souvent placé pour créer une bulle de filtration ;
 - la viscocanalostomie avec injection d'acide hyaluronique dans le canal de Schlemm et excision de la lamelle profonde pour élargir le canal de Schlemm et les canaux collecteurs.

Les cas de glaucomes compliqués après échec de chirurgie filtrante préalable nécessitent d'autres traitements comme l'utilisation d'implants de drainage (implants valvés ou non, drains). La cytophotocoagulation par laser diode peut également être indiquée et consiste à

³ Haute Autorité de Santé. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Saint-Denis La Plaine, 2006.

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^{2,3}.

Une dernière alternative pour le glaucome secondaire à angle ouvert pigmentaire est l'iridotomie qui consiste à perforer au laser YAG l'iris pour permettre à l'humeur aqueuse de circuler dans la chambre antérieure.

Pour les patients ayant un glaucome primitif à angle ouvert associé à une cataracte, l'EGS² indique que la chirurgie du glaucome et de la cataracte peuvent être réalisées en association ou séquentiellement. Il est indiqué que la chirurgie de la cataracte a un effet hypotonisant modeste qui semble lié aux valeurs de pression intraoculaires préopératoires. L'effet semble plus important dans les angles fermés ou étroits en étant proportionnel au degré de l'ouverture de l'angle. Par rapport à la phacoémulsification isolée, les chirurgies combinées permettent une meilleure réduction de la pression intraoculaire et moins de pics d'hypertonie dans la phase postopératoire immédiate². Les dernières recommandations de l'American Academy of Ophthalmology apportent des précisions sur les alternatives thérapeutiques pouvant être proposées aux patients avec glaucome primitif à angle ouvert et cataracte. Si le contrôle pressionnel est satisfaisant avec un ou deux traitements médicamenteux hypotonisants, la chirurgie de la cataracte seule peut être adéquate. La chirurgie de la cataracte avec implantation de lentille intraoculaire entraîne en moyenne une baisse pressionnelle maximale de 2 mmHg. En général, la chirurgie combinée de la cataracte et du glaucome n'est pas aussi efficace que la chirurgie du glaucome seule sur la réduction de la pression intraoculaire. Ainsi, les patients nécessitant une chirurgie filtrante et qui ont une cataracte modérée devraient être orientés vers la chirurgie du glaucome dans un premier temps puis vers la chirurgie de la cataracte dans un second temps. Néanmoins, les avantages attendus d'une chirurgie combinée seraient la protection contre l'augmentation de la pression intraoculaire (complication potentielle de la chirurgie de la cataracte seule), la possibilité de contrôler l'évolution du glaucome sur le long-terme en un seul temps opératoire et de s'affranchir de la complication relative à la rupture de la bulle de filtration avec une chirurgie de la cataracte faisant suite à celle du glaucome. Les autres types de chirurgie du glaucome comme d'implantation de shunts, de dispositifs mini-invasifs et la cytophotocoagulation peuvent être proposés en association avec la chirurgie de la cataracte⁴.

Concernant les dispositifs mini-invasifs pour la prise en charge du glaucome, l'EGS note que l'objectif est de limiter la manipulation des tissus oculaires par rapport à la chirurgie filtrante afin d'obtenir un taux de complications moins importants et des résultats de pression intraoculaire moins aléatoires. Aucune étude de bon niveau de preuve ne permet de comparer ces techniques mini-invasives à la chirurgie filtrante. Elles sont actuellement utilisées chez certains patients glaucomateux ayant une maladie débutante ou modérée et de préférence en combinaison avec une chirurgie de la cataracte [II, D *ie* selon les critères de l'EGS : force de la recommandation : faible, qualité de la preuve : très faible]². Conjointement, la Société Française du Glaucome et la Société Française d'Ophtalmologie rejoignent cette position en notant que par manque d'études comparatives avec la chirurgie filtrante, les techniques faisant appel à des dispositifs mini-invasifs sont pour l'instant réservées au glaucome primaire à angle ouvert débutant ou modéré, volontiers en combinaison avec une chirurgie de la cataracte⁵. L'American Academy of Ophthalmology souligne également que les preuves cliniques à long terme restent limitées. Les études disponibles mettent en évidence une réduction pressionnelle modeste et moins importante

⁴ Prum BE Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern guidelines. *Ophthalmology*. 2016 ;123(1) :41-111.

⁵ Recommandations SFG/SFO : prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert, 2014

<http://www.leglaucome.fr/2014/recommandations-sfgsfo-prise-en-charge-du-glaucome-primitif-a-angle-ouvert/> [consulté le 26/04/2018]

que la trabéculéctomie ou les shunts. Néanmoins, les dispositifs mini-invasifs, souvent associés à la phacoémulsification, montrent un meilleur profil de sécurité sur le court terme⁴.

Concernant l'implantation d'un stent de micro-pontage trabéculaire associée à la phacoémulsification pour des patients avec glaucome primitif à angle ouvert, l'American Academy of Ophthalmology rappelle que plusieurs études ont rapportés une légère réduction de la pression intraoculaire et de l'instillation de collyres hypotonisants par rapport à la phacoémulsification seule. Des études plus récentes suggèrent que l'implantation de plusieurs stents peut améliorer la réduction pressionnelle par rapport à l'implantation d'un seul stent. Peu de complications lors de la procédure sont rapportées, les plus communes étant une malposition de l'implant ou son obstruction. Aucune recommandation formelle n'a été formulée par l'American Academy of Ophthalmology concernant l'utilisation de ce type de dispositif⁴.

Au vu des données, la Commission estime que le dispositif iSTENT INJECT a un intérêt dans la prise en charge de patients glaucomateux (de stade léger à modéré) ayant concomitamment une cataracte opérable.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données fournies, la Commission estime que le dispositif iSTENT INJECT a un intérêt thérapeutique dans l'indication de glaucome chronique à angle ouvert dès lors que le patient à une cataracte opérable. Son utilisation a un intérêt lorsqu'elle est combinée avec la chirurgie de la cataracte, compte tenu des conditions opératoires identiques et du caractère mini-invasif du micropontage trabéculaire.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le glaucome à angle ouvert est une neuropathie optique d'évolution chronique, associée ou non à une hypertension oculaire et caractérisée par l'altération du nerf optique. Cette neuropathie aboutit à la perte du champ visuel pouvant, à terme, aller jusqu'à la cécité. Le glaucome touche plus de un million de personnes en France et il représente la deuxième cause de cécité après la dégénérescence maculaire liée à l'âge⁶. Lorsqu'il devient symptomatique, le glaucome est en développement depuis plusieurs années. Le traitement permet de ralentir son évolution.

La cécité, qui est la conséquence à long terme du glaucome, est à l'origine d'un handicap lourd et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'incidence du glaucome et de la cataracte augmentent fortement avec l'âge. Concernant le glaucome, selon le rapport de la HAS de 2006⁷, 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

⁶ Organisation pour la Prévention de la Cécité (OPC). Le Glaucome. <http://www.opc.asso.fr/?Le-glaucome,801> [consulté le 25/04/2015]

⁷ Haute Autorité de Santé. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Saint-Denis La Plaine, 2006.

0,4 à 8,7 % avant 60 ans à 3,1 à 23,2 % à partir de 80 ans. Aucune de ces études ne montrait une différence de prévalence entre les femmes et les hommes.

Les principales données épidémiologiques disponibles pour la cataracte proviennent d'études américaines rapportées dans l'évaluation du traitement chirurgical de la cataracte réalisée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en 2000⁸.

La prévalence de la cataracte est :

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

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

04.2.3. 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.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu du caractère de gravité du glaucome, ainsi que des limites ou des complications des traitements conventionnels de première intention, le micro-stent de pontage trabéculaire iSTENT INJECT a un intérêt pour la santé publique en chirurgie combinée avec celle de la cataracte.

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

La Commission retient l'indication suivante : Patients ayant une cataracte éligible à la phacoémulsification et un glaucome chronique à angle ouvert de grade léger à modéré mal équilibré par les traitements médicamenteux hypotonisants (bi- ou trithérapie) ou y étant intolérants.

Les contre-indications à la pose du dispositif iSTENT INJECT concernent les :

- ▶ **patients atteints d'un glaucome primaire à angle fermé ou d'un glaucome secondaire à angle fermé, notamment un glaucome néovasculaire,**
- ▶ **patients atteints d'une tumeur rétrobulbaire, d'une affection oculaire thyroïdienne, du syndrome de Sturge-Weber ou de tout autre état susceptible d'entraîner une forte pression épisclérale.**

⁸ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte. Paris : ANAES; 2000.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

La prise en charge doit être assurée dans la limite de deux micro-stents par intervention de chirurgie de cataracte associée.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

Au regard :

- du groupe contrôle de l'étude clinique retenue,
- de l'absence de donnée clinique probante sur la reprise de traitements hypotonisants et de la réduction pressionnelle induite par la chirurgie de la cataracte isolée chez des patients ayant une cataracte opérable et un glaucome à angle ouvert de grade léger à modéré mal équilibré par les traitements hypotonisants,
- le comparateur retenu est **la chirurgie de la cataracte isolée associée à la reprise d'un traitement médicamenteux hypotonisant optimal**.

06.2. NIVEAU D'ASA

Considérant :

- une réduction pressionnelle plus importante et plus durable sans consommation de traitement médicamenteux,
- l'affranchissement de la mauvaise observance de la prise chronique de traitements hypotonisants,
- de la moindre exposition des patients aux conservateurs et aux contraintes d'instillation des collyres,
- le bas risque opératoire de l'implantation du dispositif iSTENT INJECT :

la Commission s'est prononcée pour une l'amélioration importante (ASA III) par rapport à la chirurgie de la cataracte isolée associée à la reprise d'un traitement médicamenteux hypotonisant optimal.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission :

- des résultats définitifs à 3 ans de suivi de l'étude GC-008 ;
- des résultats d'efficacité (réduction pressionnelle) et de sécurité (avec documentation du taux d'obstruction du dispositif, du taux d'événements indésirables menaçant la vue...)

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

d'une étude avec un suivi prévisionnel à 5 ans de l'implantation du dispositif iSTENT INJECT en chirurgie combinée avec celle de la cataracte.

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du dispositif iSTENT INJECT.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible des micros-stents de pontage trabéculaire correspond aux patients opérés de la cataracte, ayant un glaucome à angle ouvert léger à modéré, mal équilibré par les traitements médicamenteux optimisés (bithérapie ou trithérapie).

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de connaître la proportion de patients atteint de glaucome de sévérité modérée, mal équilibré par les traitements médicamenteux. Les seules données disponibles concernent la prévalence du glaucome et de la cataracte.

Aucune donnée épidémiologique ne permet par ailleurs de connaître la proportion de patients atteints simultanément de cataracte et de glaucome léger à modéré mal équilibré par les traitements médicamenteux. En France, les seules données disponibles reposent sur une analyse de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) au travers de l'ensemble des soins de court séjour nécessitant une hospitalisation (activités de Médecine Chirurgie et Obstétrique MCO) dans les établissements publics et privés. Ainsi, les séjours au cours desquels :

– une opération de la cataracte a été réalisée (codes BFGA002, BFGA004, BFGA006 et BFGA008) ;

et

– un diagnostic de glaucome à angle ouvert a été posé (code H401) ;

on dénombre en 2016, 3324 patients répondant à ces critères.

L'évolution de cette analyse depuis 2013 est reprise dans le tableau suivant :

2013	2015	2016
4453	3484	3324

La population cible du dispositif iSTENT INJECT est de l'ordre de 3000 à 4500 patients par an au maximum. Cette estimation concerne une fourchette haute dans la mesure où tous ces patients ne sont pas mal équilibrés ou intolérants aux traitements hypotonisants.

Référence	<p>Etude GC-008</p> <p>A prospective, randomized, single-masked, controlled, parallel groups, multicenter clinical investigation of the Glaukos trabecular micro-bypass stent model GTS400 using the G2-M-IS injector system in conjunction with cataract surgery</p> <p>Etude non publiée, protocole et rapport d'étude fournis</p>
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple insu (patient aveugle).
Date et durée de l'étude	Septembre 2011 – novembre 2017.
Objectif de l'étude	Suivre la sécurité et l'efficacité d'iSTENT INJECT combinée à la chirurgie de la cataracte sur la réduction de la pression intraoculaire chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert de grade léger à modéré par rapport à la chirurgie isolée de la cataracte.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion à la première visite :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ âge ≥ 45 ans ; ▶ glaucome à angle ouvert de grade léger à modéré défini comme suit : <ul style="list-style-type: none"> • champ visuel dégradé ; ou • anomalie nerveuse caractéristique du glaucome ; ▶ glaucome stabilisé au moment de l'inclusion par 1 à 3 traitements médicamenteux ; ▶ pression intraoculaire (PIO) ≤ 24 mmHg à l'inclusion (avec traitements médicamenteux hypotonisants) ; ▶ cataracte sénile éligible à la phacoémulsification et acuité visuelle de 20/40 ou moins objectivée par l'échelle BCVA. <p><u>Principaux critères d'inclusion suite à la période de washout :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ PIO diurne comprise entre 22 et 36 mmHg ; ▶ PIO diurne ≥ 3 mmHg par rapport à la PIO diurne avec traitement(s) médicamenteux. <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ échec de la chirurgie de la cataracte ; ▶ glaucome pigmentaire ou pseudoexfoliatif ; ▶ glaucome traumatique, uvéitique, néovasculaire ou à angle fermé ; ▶ glaucome associé à des troubles vasculaires ; ▶ antécédent de chirurgie du glaucome.
Cadre et lieu de l'étude	41 centres actifs aux Etats-Unis. Patients hospitalisés ou en ambulatoire (en fonction des protocoles des centres). L'intervention portait sur un seul œil.
Produits étudiés	Implantation de 2 iSTENT INJECT en combinaison avec la chirurgie de la cataracte <i>versus</i> chirurgie de la cataracte isolée.
Critère de jugement principal	<p>Réduction d'au moins 20% de la PIO diurne à 24 mois de suivi par rapport à l'état basal. Un patient était répondeur si toutes les conditions suivantes étaient réunies :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ visite de suivi à 24 mois ± 4 semaines ; ▶ absence d'utilisation de traitements médicamenteux visant à réduire la PIO depuis au moins 4 semaines avant la visite des 24 mois ; ▶ absence d'hypotonie (PIO < 6 mmHg) ▶ absence de perte de perception de la lumière ▶ absence d'intervention chirurgicale visant à contrôler la PIO avant la visite des 24 mois ▶ absence de procédure chirurgicale visant à retirer ou repositionner l'iSTENT INJECT.

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critère de jugement secondaire d'efficacité :</u> Réduction de la PIO diurne à 24 mois par rapport à l'état basal. Un patient était répondeur selon les mêmes conditions que le critère de jugement principal.</p> <p>Critères de jugement secondaires de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ complications /événements indésirables ; ▶ examens oculaires : meilleure acuité visuelle corrigée, examen à la lampe à fente ; examen du fond de l'œil ; gonioscopie ; pachymétrie ; microscopie spéculaire ; champ visuel.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Calcul du nombre de sujets nécessaire réalisé <i>a priori</i>. Estimation de 376 patients (282 dans le groupe iSTENT INJECT + chir. cataracte et 94 dans le groupe chir. cataracte).</p> <p>Hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ taux de répondeurs dans le groupe iSTENT INJECT + chir. cataracte = 60% ; ▶ taux de répondeurs dans le groupe chir. cataracte = 40% ; ▶ erreur de type I (en bilatéral) : $\alpha = 5\%$; ▶ puissance : $(1-\beta) = 90\%$; ▶ randomisation 3:1. <p>Prise en compte de 10% de perdus de vue potentiels : randomisation de 500 patients (375 dans le groupe iSTENT INJECT + chir. cataracte et 125 dans le groupe chir. cataracte).</p> <p>Il était prévu :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ de démontrer la supériorité d'iSTENT INJECT + chir. cataracte par rapport à la chir. cataracte seule ; ▶ de démontrer que le taux de réponse dans le groupe iSTENT INJECT + chir. cataracte était supérieur à 50% (test possible si le taux de réponse dans le groupe chir. cataracte était d'au moins 35%). <p>Le calcul du nombre de sujets nécessaire permettait également de tester en supériorité le critère de jugement secondaire d'efficacité. Avec un échantillon de 400 patients (300 dans le groupe iSTENT INJECT + chir. cataracte et 100 dans le groupe chir. cataracte) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ différence moyenne : 1,5 mmHg ; ▶ déviation standard 4 mmHg ; ▶ erreur de type I (en bilatéral) : $\alpha = 5\%$; ▶ puissance : $(1-\beta) = 94\%$.
<p>Méthode de randomisation</p>	<p>Randomisation 3:1.</p> <p>Chaque site recevait un set de boîtes de randomisation avec une liste numérotée. Chaque boîte contenait la désignation du traitement et le cas échéant le dispositif iSTENT INJECT associé à son système d'insertion. Suite à la réalisation avec succès d'une chirurgie de la cataracte, l'investigateur choisissait la boîte avec le numéro le plus faible</p> <p>Chaque investigateur devait randomiser au moins 10 patients devant recevoir l'iSTENT INJECT. Interdiction de randomiser plus de 25% des patients pour un investigateur. Si plusieurs investigateurs appartenait à un même site, interdiction de randomiser plus de 33% des patients.</p>

Méthode d'analyse des résultats	<p>Unité statistique : l'œil</p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ intention de traitée modifiée : patients randomisés dans le groupe iSTENT INJECT + chir. cataracte recevant 2 stents ou patients randomisés dans le groupe chir. cataracte ; ▶ per protocole : population en intention de traiter modifiée en retirant les patients ayant eu une déviation au protocole caractérisée comme étant majeure. ▶ sécurité : tous les patients analysés avec le traitement réellement reçu. <p><u>Tests statistiques utilisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ critère de jugement principal : <ul style="list-style-type: none"> • test exact de Fisher pour le test en supériorité et test binomial pour le test vis-à-vis de l'objectif de performance ; • les non-répondeurs étaient considérés comme des données manquantes ; • analyses sur la population ITT modifiée et la population per protocole ; • analyse de sensibilité prévue au protocole (analyse de type tipping point) ; ▶ critère de jugement secondaire : <ul style="list-style-type: none"> • test t apparié ; • dans l'hypothèse où les patients échouaient à un critère d'éligibilité, la valeur de PIO basale était imputée à la valeur des 24 mois ; ▶ seuil de significativité : $\alpha = 5\%$. 																														
RESULTATS																															
Nombre de sujets analysés	<p>868 yeux inclus, 505 yeux randomisés (387 dans le groupe iSTENT INJECT + chir. cataracte et 118 dans le groupe chir. cataracte isolée).</p> <p>Volume d'inclusion des centres :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 3 centres ont inclus 24,4% de la population ; ▶ 8 centres ont eu un taux d'inclusion variant de 3 à 6% ; ▶ 30 centres ont eu un taux d'inclusion < 3%. <p>Deux périodes de washout (arrêt des traitements médicamenteux hypotonisants) étaient prévus au protocole aux visites des 11 et 23 mois de suivi.</p>																														
Durée du suivi	Préopératoire (visite d'inclusion puis visite pour déterminer l'état basal), suivi opératoire, suivi postopératoire à 6h ± 4, 1-2 jours et 1 semaine puis, visites de suivi à 1, 3, 6, 11, 12, 18, 23, 24 et 36 mois.																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Groupes comparables sur les caractéristiques des patients à l'inclusion (population en intention de traiter) :</p> <table border="1" data-bbox="443 1556 1418 2016"> <thead> <tr> <th></th> <th>iSTENT INJECT + chir. cataracte (n=387)</th> <th>Chir. cataracte (n=118)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age moyen (ans)</td> <td>69 ± 8,2</td> <td>70,1 ± 7,7</td> </tr> <tr> <td>Genre féminin</td> <td>58,1%</td> <td>54,2%</td> </tr> <tr> <td>Nombre de traitement médicamenteux hypotonisants</td> <td>1 – 58,1% (225) 2 – 25,1% (97) 3 – 16,3% (16,3%) 4 – 0,5% (2)</td> <td>1 – 60,2% (71) 2 – 25,4% (30) 3 – 14,4% (17) 4 – 0% (0)</td> </tr> <tr> <td>Champ visuel (dB)</td> <td>-3,392 ± 3,285</td> <td>-3,357 ± 3,143</td> </tr> <tr> <td>Epaisseur de la cornée (µm)</td> <td>546,49 ± 36,16</td> <td>546,06 ± 35,74</td> </tr> <tr> <td>PIO à la visite d'inclusion avec traitement (mmHg)</td> <td>17,54 ± 2,99</td> <td>17,54 ± 2,78</td> </tr> <tr> <td>PIO à l'état basal après washout (mmHg)</td> <td>24,83 ± 3,34</td> <td>24,50 ± 3,08</td> </tr> <tr> <td>Meilleure acuité visuelle corrigée à l'état basal (LogMAR)</td> <td>0,234 ± 0,168</td> <td>0,232 ± 0,161</td> </tr> <tr> <td>Classification de Shaffer avec degré d'ouverture de l'angle</td> <td>III (25°-35°) – 36,7% IV (> 35°) – 63,3%</td> <td>III (25°-35°) – 33,9% IV (> 35°) – 66,1%</td> </tr> </tbody> </table>		iSTENT INJECT + chir. cataracte (n=387)	Chir. cataracte (n=118)	Age moyen (ans)	69 ± 8,2	70,1 ± 7,7	Genre féminin	58,1%	54,2%	Nombre de traitement médicamenteux hypotonisants	1 – 58,1% (225) 2 – 25,1% (97) 3 – 16,3% (16,3%) 4 – 0,5% (2)	1 – 60,2% (71) 2 – 25,4% (30) 3 – 14,4% (17) 4 – 0% (0)	Champ visuel (dB)	-3,392 ± 3,285	-3,357 ± 3,143	Epaisseur de la cornée (µm)	546,49 ± 36,16	546,06 ± 35,74	PIO à la visite d'inclusion avec traitement (mmHg)	17,54 ± 2,99	17,54 ± 2,78	PIO à l'état basal après washout (mmHg)	24,83 ± 3,34	24,50 ± 3,08	Meilleure acuité visuelle corrigée à l'état basal (LogMAR)	0,234 ± 0,168	0,232 ± 0,161	Classification de Shaffer avec degré d'ouverture de l'angle	III (25°-35°) – 36,7% IV (> 35°) – 63,3%	III (25°-35°) – 33,9% IV (> 35°) – 66,1%
	iSTENT INJECT + chir. cataracte (n=387)	Chir. cataracte (n=118)																													
Age moyen (ans)	69 ± 8,2	70,1 ± 7,7																													
Genre féminin	58,1%	54,2%																													
Nombre de traitement médicamenteux hypotonisants	1 – 58,1% (225) 2 – 25,1% (97) 3 – 16,3% (16,3%) 4 – 0,5% (2)	1 – 60,2% (71) 2 – 25,4% (30) 3 – 14,4% (17) 4 – 0% (0)																													
Champ visuel (dB)	-3,392 ± 3,285	-3,357 ± 3,143																													
Epaisseur de la cornée (µm)	546,49 ± 36,16	546,06 ± 35,74																													
PIO à la visite d'inclusion avec traitement (mmHg)	17,54 ± 2,99	17,54 ± 2,78																													
PIO à l'état basal après washout (mmHg)	24,83 ± 3,34	24,50 ± 3,08																													
Meilleure acuité visuelle corrigée à l'état basal (LogMAR)	0,234 ± 0,168	0,232 ± 0,161																													
Classification de Shaffer avec degré d'ouverture de l'angle	III (25°-35°) – 36,7% IV (> 35°) – 63,3%	III (25°-35°) – 33,9% IV (> 35°) – 66,1%																													

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

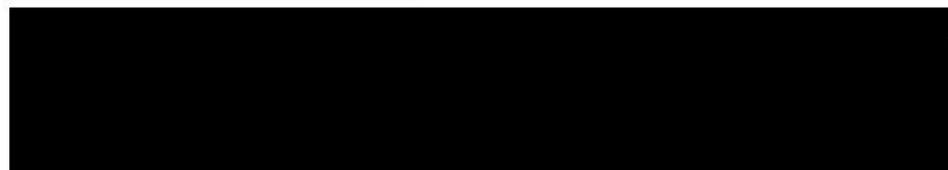
L'analyse porte sur la population en ITT modifiée : n=380 (retrait des données de 4 patients avec 3 stents, 2 patients avec 1 stent et 1 patient sans stent). Pour rappel, les non répondeurs sont considérés comme étant des données manquantes.

	ISTENT INJECT + chir. cataracte n/N (%) IC _{95%} p pour ∇ PIO > 50%	Chir. cataracte n/N (%) IC _{95%}	Différence IC _{95%}	p
% de réduction de PIO \geq 20% à 24 mois sans ttt	286/380 (75,3%) [70,6% - 79,5%] <0,001	73/118 (61,9%) [52,5%-70,6%]	13,4% [3,6%-23,2%]	0,004

Résultats inhérents au critère de jugement principal

	ISTENT INJECT + chir. cataracte	Chir. cataracte
Total de non répondeurs		
Crit. Principal non atteint		
Autres raisons		

Analyse de sensibilité complémentaire prévue au protocole sur le critère de jugement principal (tipping point) :



Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

	ISTENT INJECT + chir. cataracte n/N (%) IC _{95%}	Chir. cataracte n/N (%) IC _{95%}	Différence IC _{95%}	p
∇ PIO diurne à 24 mois / état basal	n=380 -6,9 mmHg \pm 4,0 [-7,4 ; -6,5]	n=118 -5,4 mmHg \pm 3,7 [-6,1 ; -4,8]	-1,5 mmHg [-2,3 ; -0,7]	<0,001

Imputabilité de la PIO basale si échec.

Nombre de traitements hypotonisants à 23 mois de suivi (ie avant la période de washout de 4 semaines pour l'évaluation du critère de jugement principal) :

	ISTENT INJECT + chir. cataracte	Chir. cataracte
n		
Aucun		
1 traitement hypotonisant		
2 traitements hypotonisants		
3 traitements hypotonisants		
\geq 4 traitements hypotonisants		
Nombre moyen de traitements		

Evénements peropératoires (population de sécurité) :

Effets indésirables

	ISTENT INJECT + chir. cataracte (n=386)	Chir. cataracte (n=119)
Pendant la chirurgie de la cataracte	1 rapport chez 1 patient (0,3%)	Aucun rapport
Abrasion cornéenne	0,3% (1)	0
Pendant l'implantation d'ISTENT INJECT	11 rapports chez 11 patients	Non applicable
1 stent implanté	0,5% (2)	
2 stents implantées au même endroit	0,3% (1)	
3 stents implantés	1% (4)	
Abrasion cornéenne	0,8% (3)	
Stent implanté dans le corps ciliaire	0,3% (1)	

<u>Evénements postopératoires (liste non exhaustive) :</u>		
	iSTENT INJECT + chir. cataracte (n=386)	Chir. cataracte (n=119)
Total	434 rapports chez 209 patients (54,1%)	170 rapports chez 74 patients
Inflammation oculaire	5,7% (22)	4,2% (5)
Perte de meilleure acuité visuelle après correction		
1 à < 2 lignes (5 à 9 lettres selon l'échelle ETDRS)	5,2% (20)	4,2% (5)
2 lignes ou plus (≥ 1à lettres selon l'échelle ETDRS)	2,6% (10)	4,2% (5)
Obstruction du stent, partielle ou complète	6,2% (24)	Non applicable
Implantation profonde du stent (non visible aux trois dernières visites de suivi)	1% (4)	Non applicable
Augmentation de la PIO ≥ 10 mmHg		
Entre J0 et J1	10,6% (41)	30,3% (36)
De J1 à S1	3,6% (14)	0
De S1 à M1	1,3% (5)	0,8% (1)
≥ M1	2,1% (8)	0,8% (1)
Œdème cornéen < J30	0,5% (2)	0
PIO élevée	2,6% (10)	5% (6)
Membrane épitréminienne	2,3% (9)	2,5% (3)
Sensation de corps étranger	2,3% (9)	0
Hyperémie	0,8% (3)	5,9% (7)
Irritation oculaire	1,6% (6)	1,7% (2)
Pathologie de la surface oculaire	16,1% (62)	16,8% (20)
Perte de champ visuel < 2,5 dB	0,3% (1)	0
Douleur périopératoire dans les 14 premiers jours	2,1% (8)	0,8% (1)
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Etude financée par GLAUKOS. ▶ Etude réalisée chez des patients à glaucome à angle ouvert équilibré <i>ie</i> différent des indications revendiquées. ▶ Randomisation non centralisée. ▶ L'aveugle des investigateurs n'est pas garantie. ▶ Activité des centres très variable. ▶ Critère de jugement principal cliniquement pertinent. ▶ Absence d'analyse du critère de jugement principal sur la véritable population en intention de traiter. ▶ Analyse de sensibilité prévue au protocole (tipping point). Cinq autres analyses de sensibilité sont décrites dans le rapport d'étude. Dans la mesure où elles n'étaient pas prévues au protocole, les résultats n'ont pas été rapportés. 	