



## Implant intraoculaire iStent® et iStent inject® pour le traitement des patients atteints de glaucome à angle ouvert

### RAPPORT DE VEILLE SCIENTIFIQUE (04-20)

Sylvain L'Espérance, Ph. D.  
Geneviève Asselin, M.Sc., MBA  
Alice Nourissat, M.D., Ph. D.  
Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

#### CONTEXTE

Le glaucome à angle ouvert est une neuropathie optique d'évolution chronique souvent associée à une élévation de la tension intraoculaire (TIO) [1]. Elle se manifeste principalement par un rétrécissement de la vision centrale et une altération du champ visuel. L'objectif principal du traitement du glaucome à angle ouvert est de diminuer la TIO et préserver la fonction visuelle [2]. Différentes stratégies thérapeutiques sont utilisées selon l'évolution de la maladie incluant l'administration de médicaments topiques ou systémiques (p. ex. : gouttes ophtalmiques hypotensives), la trabéculoplastie au laser ainsi que les interventions chirurgicales visant à faciliter l'écoulement de l'humeur aqueuse (chirurgie de filtration) [2, 3]. Les implants iStent® et iStent inject®, dispositifs de première et deuxième génération, respectivement, sont des microdrains placés dans le trabéculum afin de faciliter l'écoulement de l'humeur aqueuse. L'iStent® a été homologué par Santé Canada en 2009 pour le traitement du glaucome à angle ouvert de gravité légère à modérée en combinaison avec une chirurgie de la cataracte chez un patient traité par médication hypotonisante. L'iStent inject® a été homologué en 2015 pour le traitement du glaucome à angle ouvert et du glaucome secondaire pseudo exfoliatif ou par dispersion pigmentaire, combiné ou non avec une chirurgie de la cataracte.

En 2016, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec-Université Laval (ci-après CHU de Québec) a réalisé un rapport d'évaluation portant sur l'implant intraoculaire iStent® pour le traitement des patients atteints de glaucome à angle ouvert [4]. Récemment, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) a publié un avis sur la pertinence d'élargir

l'accès à la couverture publique des ponts trabéculaires iStent® et iStent inject® pour la chirurgie micro-invasive du glaucome [5]. Le contenu du rapport de l'UETMIS de même que les informations issues du document de l'INESSS sont présentés ci-après.

#### LE RAPPORT DE L'UETMIS EN BREF

L'UETMIS a été sollicitée en 2016 par le Centre universitaire d'ophtalmologie du CHU de Québec afin de déterminer si l'implant intraoculaire iStent® devrait être utilisé pour le traitement des patients atteints de glaucome à angle ouvert de gravité légère à modérée. Dans l'ensemble, les données probantes disponibles sur des durées de suivi moyennes de douze mois suggéraient que la mise en place de l'implant iStent® en même temps qu'une chirurgie de la cataracte pourrait réduire la TIO et la prise de médicaments topiques. Toutefois, le nombre et la qualité des données disponibles ne permettaient pas de supporter l'implantation de l'iStent® de façon non concomitante à une chirurgie de la cataracte, de même que l'usage de l'iStent inject®. Il n'était également pas possible de statuer sur le nombre optimal d'implants à insérer par œil ni sur le besoin d'utiliser des gouttes ophtalmiques hypotensives après l'implantation des dispositifs iStent®. L'analyse des résultats issus de la recherche sur l'innocuité et de l'enquête réalisée dans des centres d'ophtalmologie canadiens suggérait que la chirurgie pour implanter le iStent® serait généralement associée à des événements indésirables de faible gravité. Les problèmes les plus fréquemment rapportés dans les études en lien avec la chirurgie étaient la baisse de l'acuité visuelle et l'opacification de la cornée. Le rapport de l'UETMIS fait également état d'autres événements indésirables liés à l'insertion de l'implant dont un mauvais positionnement ou l'obstruction du iStent®. Ces événements indésirables ne semblaient toutefois pas avoir entraîné de conséquences graves pour le patient, bien que certaines publications aient rapporté que des ré-interventions avaient été nécessaires. Les coûts annuels d'achat des dispositifs pour le CHU de Québec, basés sur un scénario de 192 patients à traiter à raison de quatre implants par patient, avaient été estimés à 441 600 \$ pour le iStent® et de 480 000 \$ pour le iStent inject®.

Ainsi, l'UETMIS avait recommandé l'introduction de l'implant intraoculaire iStent® combiné à une chirurgie de la cataracte chez un nombre limité de patients pour le traitement du glaucome à angle ouvert de gravité légère à modérée, et ce, à titre de pratique émergente. Cette introduction était conditionnelle à la documentation adéquate de la pratique et à une révision de l'expérience d'utilisation du iStent® après la deuxième année d'utilisation. Par ailleurs, en raison de la paucité de la preuve disponible lors de la réalisation de



l'évaluation, l'UETMIS avait recommandé de ne pas introduire le dispositif iStent *inject*<sup>®</sup> pour le traitement des patients atteints de glaucome à angle ouvert de gravité légère à modérée.

## LE RAPPORT DE L'INESSS EN BREF

À la demande du Bureau de l'innovation, l'INESSS a publié en février 2020 un rapport portant sur la pertinence d'accroître l'accès à une couverture publique des ponts trabéculaires iStent<sup>®</sup> et iStent *inject*<sup>®</sup>. Une recherche systématique de la littérature associée à une collecte de données contextuelles et expérientielles a été réalisée. Une analyse économique de type coût-utilité et une analyse d'impact budgétaire en contexte québécois a également été menée. Six essais cliniques randomisés (ECR) ayant fait l'objet de neuf publications [6-14] ont été retenus. En plus des études incluses dans le rapport de l'UETMIS, l'INESSS a recensé un nouvel ECR sur l'iStent<sup>®</sup> ayant fait l'objet de deux publications avec des durées de suivi différentes [7, 8] et un nouvel ECR sur l'iStent *inject*<sup>®</sup> [6] qui sont brièvement présentés ci-dessous.

### **Fechtner et al., 2019 et Vold et al., 2016 (États-Unis)**

La publication de Fechtner *et al.* présente le suivi à 5 ans des groupes de l'étude de Vold *et al.*, portant sur 101 patients (101 yeux) qui avaient récemment reçu un diagnostic de glaucome à angle ouvert et n'avaient encore eu aucun traitement [7, 8]. Les patients avaient été répartis aléatoirement entre l'implantation de deux iStent<sup>®</sup> (54 patients) ou une pharmacothérapie au travoprost (47 patients). Les paramètres d'efficacité mesurés étaient la moyenne de la TIO des deux groupes ainsi que le besoin d'une médication hypotonisante apparu en cours de suivi. Alors que les valeurs moyennes de TIO cibles ont été atteintes et maintenues pendant 60 mois dans les deux groupes comparés, les auteurs ont rapporté une proportion moindre de patients ayant nécessité l'ajout d'un médicament dans le groupe iStent<sup>®</sup>, soit une réduction de 16 % (6 patients) (12/54 (22 %) vs 18/47 (38 %),  $p = 0,017$ ). Aucune diminution du champ visuel n'a été rapportée dans les groupes intervention et comparateur lors du suivi à 12 et 60 mois. De plus, aucune diminution du champ visuel n'a été observée entre les valeurs de référence mesurées en prétraitement et les valeurs pendant le suivi.

### **Samuelson et al., 2019 (États-Unis)**

L'ECR de Samuelson *et al.* [6] est à la base des résultats qui ont été présentés à la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis en soutien à la demande d'autorisation de mise en marché des dispositifs iStent *inject*<sup>®</sup> [15]. Il s'agit d'une étude multicentrique effectuée auprès de 505 patients (505 yeux) qui nécessitaient une chirurgie de la cataracte par phacoémulsification en raison d'un glaucome à angle ouvert et qui présentaient une TIO égale ou inférieure à 24 mm Hg avec l'administration d'un à trois médicaments. À la suite d'une phacoémulsification sans événement indésirable, les patients ont été répartis aléatoirement dans une proportion de 3:1 entre un groupe intervention (387 patients) avec deux dispositifs iStent *inject*<sup>®</sup> implantés et un groupe comparateur (118 patients) qui n'avaient reçu aucun implant. En accord avec le guide pour l'industrie produit par la FDA en 2015 [16], l'efficacité du

dispositif a été déterminée en évaluant la proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 20 % de la TIO mesurée après le sevrage thérapeutique d'une médication antiglaucomeuse par rapport aux valeurs préintervention. L'effet de l'intervention sur le nombre de médicaments nécessaires au maintien de la TIO cible a également été rapporté.

Après 24 mois de suivi, une proportion plus élevée de yeux dans le groupe de patients traités à l'aide du iStent *inject*<sup>®</sup> combiné à la chirurgie avait atteint la cible de réduction de 20 % de la TIO diurne sans prise de médicaments comparativement aux yeux dans le groupe des patients traités par chirurgie (75,8 % (288 / 380) versus 61,9 % (73 / 118);  $p = 0,005$ ). Les patients dans les deux groupes ont également eu moins besoin de recourir à une médication pour atteindre et maintenir la TIO cible, soit  $1,2 \pm 1,0$  médicament de moins dans le groupe iStent *inject*<sup>®</sup> comparativement à  $0,8 \pm 1,0$  dans le groupe phacoémulsification seule (0,4 médicament,  $p < 0,001$ ). Une variation du champ visuel inférieure à une plage de  $\pm 2,5$  décibels pour 70 % des yeux lors du suivi final à 24 mois a également été rapportée. Les auteurs ont observé une proportion plus faible d'événements indésirables chez les patients traités à l'aide du dispositif iStent *inject*<sup>®</sup> comparativement aux patients traités par la chirurgie seule (54,1 % vs 62,2 %). Les événements les plus fréquents incluaient une maladie de la surface oculaire (16 %), une obstruction totale ou partielle (6 %) ou une inflammation intraoculaire (6 %).

### **Synthèse de l'appréciation de la valeur thérapeutique**

#### *Efficacité*

Selon les données analysées par l'INESSS, l'implantation de deux dispositifs iStent<sup>®</sup> ou iStent *inject*<sup>®</sup> en combinaison avec une phacoémulsification réduirait significativement la TIO et la prise de médicaments topiques comparativement à la réalisation d'une phacoémulsification seule [6, 14] (niveau de preuve faible). Les résultats des études originales suggèrent également qu'en comparaison avec la pharmacothérapie seule (médicaments de la classe des analogues des prostaglandines), l'implantation de deux dispositifs iStent<sup>®</sup> ou iStent *inject*<sup>®</sup> par œil serait associée à une proportion moindre de patients qui requièrent une pharmacothérapie additionnelle [7, 8, 10] (niveau de preuve très faible à faible). Finalement, les résultats ne suggèrent pas d'effet sur le champ visuel après cinq ans [6-8] et sur l'acuité visuelle [6-8, 10] (niveau de preuve faible).

#### *Innocuité*

Le nombre et la gravité des événements indésirables rapportés étaient similaires à ceux observés lors des chirurgies de phacoémulsification (niveau de preuve de très faible à faible).

#### *Qualité de vie*

La qualité de vie des patients n'a pas été mesurée dans les ECR recensés. Toutefois, selon les données issues de la demande d'autorisation de mise en marché de la FDA [17] et d'une étude



observationnelle [18], l'utilisation de ces dispositifs aurait peu d'impact sur la qualité de vie des patients.

### **Contexte réel de soins au Québec concernant les chirurgies micro-invasives du glaucome**

Les données médico-administratives de la RAMQ portant sur les actes d'implantation de tuteurs trabéculaires effectués entre février 2013 et juin 2019 dans 22 centres québécois ont été analysées par l'INESSS. Les actes médicaux répertoriés portaient sur l'usage des dispositifs iStent® et iStent inject®, mais également d'autres types de dispositifs (Hydrus, Xen ou Cypass) et les procédures par trabéculotomie transluminale assistée par gonioscopie (GATT) ou réalisée à l'aide de la technologie *Kahook dual blade*. Les données extraites pour 1836 patients suggèrent que 89 % et 11 % des patients ont été opérés respectivement avec et sans chirurgie de la cataracte concomitante et que 36 % des patients ont subi un deuxième acte à l'intérieur de 60 jours. De plus, 73 % se sont procurés des analogues de prostaglandines, 56 % des bêta-adrénérgiques, 46 % des agonistes alpha-adrénérgiques et 10 % des patients n'ont jamais consommé de médicaments. Les données extraites indiquent aussi que, pour une cohorte de 1140 patients présentant des données complètes de suivi pendant 2 ans (1 an avant et 1 an après la chirurgie), on trouve des réductions de coûts annuels de médicaments de 69 \$ pour la cohorte de patients qui ont subi un seul acte et de 154 \$ pour la cohorte de patients qui ont subi deux actes à l'intérieur de deux mois.

### **Évaluation économique**

L'efficacité de l'utilisation des dispositifs iStent® et iStent inject® pour le traitement du glaucome à angle ouvert a été évaluée à partir des résultats de trois études de type coût-utilité [19-21], dont deux réalisées dans un contexte de soins de santé canadien [19, 20]. Les auteurs des études de Patel *et al.* [20] et d'Ordonez *et al.* [21] ont conclu que l'utilisation de dispositifs iStent® ou iStent inject® pour traiter des patients atteints de glaucome à angle ouvert serait une stratégie moins coûteuse et plus efficace que la pharmacothérapie seule [20] ou la trabéculoplastie sélective au laser combinée à une pharmacothérapie [21]. L'ACMTS a conclu pour sa part que l'utilisation du iStent inject® pourrait être une mesure efficace si elle est comparée à la pharmacothérapie [19]. L'INESSS a relevé plusieurs limites méthodologiques à ces études dont l'utilisation d'un horizon temporel plus long que la durée des études disponibles et la présence de lacunes concernant l'identification, la quantification et la valorisation des coûts et bénéfices de santé.

Une analyse économique avec un horizon temporel de 15 ans a été effectuée par l'INESSS à partir des données de la littérature, des données médico-administratives québécoises et des données fournies par le fabricant des dispositifs iStent® et iStent inject®. Le ratio coût-utilité différentiel relié à l'implantation de deux dispositifs iStent® combinés à une phacoémulsification comparativement à la phacoémulsification seule est estimé à 112 000\$ CA par année de vie ajustée pour la qualité (QALY).

Ce ratio serait de 26 000\$ CA par QALY lorsque l'utilisation de deux dispositifs sans phacoémulsification est comparée à une pharmacothérapie seule. L'INESSS estime par ailleurs que le ratio coût-utilité différentiel d'une procédure de phacoémulsification avec deux implants intraoculaires pourrait augmenter jusqu'à 503 000\$ CA par QALY dans l'éventualité où l'effet bénéfique escompté de l'iStent® ou de l'iStent inject® sur la TIO et la prise de médicament ne perdurerait pas dans le temps. Selon les conclusions de l'INESSS, étant donné la difficulté à porter un jugement sur l'efficacité de ces deux dispositifs, de nouvelles preuves relativement au maintien à long terme de l'efficacité de l'iStent® et iStent inject® sont nécessaires. Advenant un élargissement de la couverture publique de l'iStent® ou de l'iStent inject®, chez des patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert (débutant ou modéré), des dépenses supplémentaires de l'ordre de 29 M\$ sur trois ans sont estimées par l'INESSS.

### **Recommandations de l'INESSS**

L'INESSS est d'avis que la couverture publique des ponts trabéculaires iStent® et iStent inject® pourrait constituer une décision juste et raisonnable si des mesures importantes d'atténuation du fardeau économique sont mises en œuvre. Ainsi, en plus des indications officielles de Santé Canada concernant l'utilisation des dispositifs iStent® et iStent inject®, l'INESSS ajoute les critères d'encadrement suivants :

- ✓ Patient qui ne répond pas à deux médicaments hypotonisants ou plus ou qui présente une condition médicale documentée empêchant l'administration optimale des gouttes;
- ✓ Mauvais candidat à une chirurgie de filtration.

Compte tenu de l'incertitude relative à la valeur thérapeutique et à l'efficacité, l'INESSS suggère de réévaluer l'offre de services ultérieurement à la lumière des nouvelles données disponibles. Un horizon temporel de trois ans est suggéré. De plus, tout élargissement des critères proposés ne devrait se concrétiser que dans le contexte d'un développement de la preuve avec soutien financier du fabricant.

### **COMMENTAIRES**

Dans son rapport de 2016, l'UETMIS avait identifié certaines limites aux données probantes dont l'absence de données à long terme sur l'efficacité du iStent®, incluant sur des résultats significatifs pour les patients tels que l'arrêt de la prise de la médication topique hypotensive ou l'impact sur la qualité de vie. Bien que prometteurs, les résultats amenaient à considérer l'usage du iStent® comme une pratique émergente dans les établissements de santé. Les données probantes ne permettaient pas de statuer quant à l'efficacité du iStent inject® pour réduire la TIO et la prise de médicaments topiques, plusieurs éléments demeurant inconnus. Au cours de la dernière année (2019-2020), 61 patients avec un glaucome primaire à angle ouvert léger ou modéré (TIO inférieure à 30 mmHg) devant subir une chirurgie de la cataracte ont été





traités à l'aide de deux dispositifs iStent® au CHU de Québec. Le dispositif iStent *inject*® n'a pas été utilisé.

La nouvelle analyse effectuée par l'INESSS est de bonne qualité méthodologique et apporte un éclairage supplémentaire quant à la place de l'iStent® et de l'iStent *inject*® pour la chirurgie micro-invasive du glaucome à angle ouvert. Le rapport intègre notamment des données issues d'un ECR multicentrique portant sur un grand nombre de patients présenté à la FDA en soutien à la demande d'autorisation de mise en marché de l'iStent *inject*®. Des données médico-administratives, contextuelles et expérientielles récentes ont également été analysées pour dresser un portrait de la pratique actuelle et mener une analyse économique. Selon les experts consultés par l'INESSS, l'utilisation du dispositif iStent® serait progressivement en diminution dans la pratique clinique au profit du iStent *inject*®, dispositif de deuxième génération. L'analyse des données contextuelles suggère également qu'une utilisation des ponts trabéculaires sans chirurgie concomitante de la cataracte est possible, notamment dans certains cas peu fréquents où il n'est pas possible de pratiquer la chirurgie de la cataracte ou lorsqu'elle a déjà été réalisée dans le passé. Toutefois, la pratique courante demeure l'implantation de deux dispositifs par œil combinée à une chirurgie de la cataracte, ce qui permettrait notamment une réduction du risque opératoire ainsi que la mobilisation commune et efficiente des ressources médicales. Bien que l'efficacité et l'innocuité aient été jugées acceptables, les résultats des évaluations économiques suggèrent que la technologie serait inefficace. Ainsi, l'INESSS a émis l'avis que la couverture publique des ponts trabéculaires iStent® et iStent *inject*® pourrait constituer une décision juste et raisonnable si des mesures importantes d'atténuation du fardeau économique étaient mises en œuvre et leur utilisation encadrée par les critères précédemment cités. Selon l'INESSS, la place des dispositifs dans le continuum de soins du glaucome primaire à angle ouvert pour un usage optimal devrait être mieux définie au cours des prochaines années et l'offre de services devrait être réévaluée ultérieurement à la lumière des nouvelles données disponibles. Tout élargissement des critères proposés ne devrait se concrétiser que dans le contexte d'un développement de la preuve avec le soutien financier du fabricant.

## CONCLUSION

Depuis la publication du rapport de l'UETMIS en 2016, de nouvelles données portant sur les implants intraoculaire iStent® et iStent *inject*® pour le traitement des patients atteints de glaucome à angle ouvert ont été publiées et récemment analysées par l'INESSS. À la lumière de l'ensemble des données probantes, l'UETMIS recommande de maintenir l'usage de l'implant intraoculaire iStent® combiné à une chirurgie de la cataracte chez un nombre limité de patients pour le traitement du glaucome à angle ouvert de gravité légère à modérée. Compte tenu de l'évolution de la technologie et des nouvelles données disponibles, l'UETMIS est d'avis que l'implant intraoculaire iStent *inject*® pourrait être également utilisé au CHU de Québec en combinaison avec la chirurgie de

la cataracte pour le traitement du glaucome à angle ouvert de gravité légère à modérée. L'UETMIS rappelle également l'importance de poursuivre l'évaluation de la pratique par la mesure d'indicateurs cliniques et organisationnels afin de veiller à une allocation judicieuse de ressources.

## RÉFÉRENCES

- [1] Perruccio AV *et al.* *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie.* 2007; 42(2): 219-26.
- [2] Canadian Ophthalmological Society Glaucoma Clinical Practice Guideline Expert Committee, Canadian Ophthalmological Society. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie.* 2009; 44 Suppl 1: S7-93.
- [3] Prum BE *et al.* *Ophthalmology.* 2016; 123(1): P41-P111.
- [4] UETMIS du CHU de Québec-Université Laval. Évaluation d'un implant intraoculaire iStent® pour le traitement des patients atteints de glaucome à angle ouvert (UETMIS 11-16) Québec, 2016, xiii-52 p.
- [5] INESSS. Ponts trabéculaires iStent® et iStent *inject*® pour la chirurgie micro-invasive du glaucome (CMIG). Québec, Qc : INESSS; 67 p.
- [6] Samuelson TW *et al.* *Ophthalmology.* 2019; 126(6): 811-21.
- [7] Fechtner RD *et al.* *Ophthalmology Glaucoma.* 2019; 2(3): 156-66.
- [8] Vold SD *et al.* *Ophthalmology and therapy.* 2016; 5(2): 161-72.
- [9] Fea AM *et al.* *Journal of ophthalmology.* 2015; 2015: 795357.
- [10] Fea AM *et al.* *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ).* 2014; 8: 875-82.
- [11] Craven ER *et al.* *Journal of cataract and refractive surgery.* 2012; 38(8): 1339-45.
- [12] Samuelson TW *et al.* *Ophthalmology.* 2011; 118(3): 459-67.
- [13] Fea AM *et al.* *Journal of cataract and refractive surgery.* 2010; 36(3): 407-12.
- [14] Fernandez-Barrientos Y *et al.* *Investigative ophthalmology & visual science.* 2010; 51(7): 3327-32.
- [15] Food and Drug Administration (FDA). 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf17/P170043\\_b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170043_b.pdf).
- [16] Food and Drug Administration (FDA). 2015. <https://www.fda.gov/media/90950/download>.
- [17] Food and Drugs Administration. 2018 ([https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf17/P170043b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170043b.pdf)).
- [18] Pahlitzsch M *et al.*, *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2017; 255(2): 351-7.
- [19] CADTH. Optimal Use of Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Recommendations. Ottawa: CADTH; 2019. (<https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/op0532-migs-rec-report.pdf>).
- [20] Patel V *et al.*, *Journal of medical economics.* 2019; 22(4): 390-401.
- [21] Ordóñez JE *et al.* *Current medical research and opinion.* 2019; 35(2): 329-40.

L'UETMIS du CHU de Québec-Université Laval a pour mission de conseiller les décideurs, qu'ils soient gestionnaires, médecins ou professionnels de la santé, quant à l'introduction ou la révision de technologies ou de modes d'intervention en santé. Ses publications sont disponibles au lien suivant : <http://www.chudequebec.ca/professionnels-de-lasante/evaluation/publications.aspx>