





# RESPUESTA RÁPIDA ENDOPRÓTESIS DE GEL AQUESYS XEN®

Título del documento	Endoprótesis de gel AqueSys Xen®
Fecha	10 de agosto de 2018
Tipo de documento	Respuesta rápida
Autoría	Elvira Muslera Canclini, OETSPA
Revisión	Juan Jesús Barbón García, Facultativo especialista del Área de Oftalmología-Hospital de San Agustín
Servicio/Organismo solicitante	Gerencia del Área Sanitaria V y Servicio de oftalmología del Hospital Universitario de Cabueñes







# 1. INTRODUCCIÓN

# **Epidemiología**

El glaucoma se considera la segunda causa de ceguera en el mundo, después de la catarata (1-3). Para el año 2020 se estima que habrá cerca de 80 millones de personas afectadas en el mundo de las cuales más de 11 millones presentarán ceguera bilateral. Afecta entre un 2-4 % de la población mayor de 40 años en el mundo (3). Con estos datos, en Europa se concentra el 27 % del total de personas con glaucoma del mundo. De forma general, en España, el porcentaje se sitúa alrededor de un 2-3 % de la población mayor de 40 años, observándose un incremento anual del 1 % a partir de los 65 años (4).

La prevalencia de la discapacidad visual en Asturias, siguiendo la misma fuente, se sitúa en 2,54 personas por cada 100, algo superior a la media que está en 2,14/100. La prevalencia media del glaucoma está en 2,66 personas por 1000, que junto a Baleares nos sitúa en las más bajas prevalencias del Estado, según la encuesta de discapacidades del INE de 2008.

El término glaucoma define una neuropatía óptica progresiva que puede presentarse en diferentes formas clínicas. Generalmente se asocia a una alteración o elevación sostenida de las cifras de presión intraocular (PIO), que afecta progresivamente de manera estructural a la capa de células ganglionares, a la capa de fibras nerviosas y al nervio óptico, y de manera funcional al campo visual y a la agudeza visual, con carácter irreversible (1, 2).

El glaucoma se puede clasificar según distintos factores:

- la amplitud del ángulo iridocorneal: glaucoma de ángulo abierto (GAA) y glaucoma de ángulo cerrado;
- el origen: glaucoma primario y glaucoma secundario;
- el momento de aparición: congénito, juvenil o adulto;
- la presión ocular: normotensivo y glaucoma con presión intraocular elevada.

Según la European Glaucoma Society, en el 2014 (5) el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o crónico simple es el más frecuente y representa el 80-90 % de todos los casos. Se desconoce la causa pero está producido por una obstrucción de las vías de drenaje del humor acuoso, lo que conduce a un aumento de la PIO, se presenta en ausencia de una anomalía congénita o enfermedad ocular y tiene un componente hereditario. El GPAA se subdivide en GPAA de tensión alta y de tensión normal, esta variante muestras las mismas lesiones pero con PIO en valores normales; en caso de progresión, la actitud terapéutica es similar, es decir, reducir la presión intraocular mediante medicación, trabeculoplastia o cirugía (6). Existen otras formas de glaucoma de ángulo abierto (GAA) llamadas secundarias que están producidas la obstrucción evidente de la malla trabecular, los más frecuentes cuando se acumula material de pseudoexfoliación (glaucoma pseudoexfoliativo) o pigmento (glaucoma pigmentario); en Asturias el glaucoma por pseudoexfoliación es muy frecuente y se han reportado incidencias del 27.5 % en una revisión de trabeculectomías (7). El tratamiento es similar al GPAA y todos constituyen el grupo genérico de los GAA.







La población diana de nuestra revisión son los pacientes diagnosticados con GAA, una neuropatía progresiva crónica cuyo factor de riesgo más importante para la progresión es el aumento de la PIO, que es, además, el único factor modificable (2). Sin embargo, el glaucoma no está asociado de manera estricta al aumento de la PIO, que es un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad, no una condición imprescindible, como demuestra el glaucoma de baja tensión (8). Los factores de riesgos más importantes para desarrollar un GAA son: PIO elevada, presencia miopía, raza negra, antecedentes familiares de glaucoma, edad y diabetes (1, 5).

# Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la determinación del daño anatómico y/o funcional del nervio óptico mediante la medida de la PIO y la evaluación de la papila óptica, capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares y del campo visual. Para evaluar estos aspectos existen distintas técnicas, la recomendación de la guía de práctica clínica (GPC) realizada dentro del marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS) en el 2017 sobre "Glaucoma de Ángulo Abierto", propone como buena práctica clínica para el diagnóstico del paciente con sospecha de GAA realizar como pruebas mínimas: anamnesis completa, tonometría, examen en lámpara de hendidura del fondo de ojo, gonioscopia y evaluación del campo visual (1).

#### **Tratamiento**

El tratamiento del GAA trata de reducir la PIO mediante medicación farmacológica, láser o cirugía incisional. Hasta ahora, no hay evidencia para otras modalidades de tratamiento sugeridas, como la neuroprotección o la modificación del flujo sanguíneo ocular (5).

El tratamiento inicial para prevenir la progresión del glaucoma y reducir la PIO incluye fundamentalmente el uso de medicación tópica (colirios antiglaucomatosos) y, algunas veces, la trabeculoplastia láser. El tratamiento para el glaucoma en el que no se ha conseguido un control adecuado de la PIO con tratamiento médico se basa, en nuestro medio, en la realización de cirugías filtrantes como la trabeculectomia y la esclerectomía profunda no perforante (EPNP). Ambas se suelen asociar durante la cirugía con antimetabolitos como la mitomicina C (MMC) o el 5-Fluorouracilo (5-FU) para reducir la cictrización y aumentar el éxito quirúrgico (bajada efectiva de la PIO). En todos los casos se debe identificar una presión objetivo a conseguir y la elección de la modalidad terapéutica primaria debe individualizarse, dado que existen otras técnicas quirúrgicas alternativas como diversos dispositivos de drenaje. Los intervalos de seguimiento en el glaucoma varían según la etapa de la enfermedad y la tasa de progresión (5).

La trabeculectomía consiste en la creación de una fístula que permite el paso del humor acuso al espacio subconjuntival mediante el tallado de un colgajo escleral superficial y la eliminación de un fragmento corneo-escleral profundo en el que va incluido el trabeculum. Se trata de una intervención efectiva para la reducción de la PIO, pero presenta numerosas complicaciones incluyendo hipotonía, hifema, formación de cataratas, infección, etc. La EPNP, más reciente, es la otra técnica quirúrgica que se realiza y que tiene como aspecto diferente la ausencia de penetración en cámara anterior del ojo, ya que se elimina un colgajo escleral profundo y se deja







una fina membrana trabecular. El humor acuoso debe atravesar esta fina membrana con lo que se reduce la filtración excesiva y la hipotonía postoperatoria. Esta cirugía es más difícil técnicamente, más larga y, en general, la reducción de la PIO menor (6).

En la tabla 1 se recogen las recomendaciones internacionales señaladas en la guía del Consejo Internacional de Oftalmología (ICO) para el abordaje del GAA publicada en 2016 (2).

Tabla 1. Recomendaciones internacionales para el tratamiento del glaucoma de ángulo Abierto

Severidad del glaucoma	Hallazgos	Reducción sugerida de la PIO	Consideraciones de tratamiento
Temprano	Lesión del nervio óptico ± Pérdida de campo visual	Bajar la PIO ≥ 25 %	Medicación o Trabeculoplastía a láser
Moderado - avanzado	Lesión del nervio óptico + Pérdida de campo visual	Bajar la PIO ≥ 25-50 %	Medicación o trabeculoplastía láser o trabeculectomía ± mitomicina C o tubo (± remoción de catarata y lente intraocular (LIO) y/o ciclofotocoagulación (o crioretapia)
Estadio final (glaucoma refractario)	Ojo ciego ± Dolor	Bajar la PIO ≥ 25-50 % s(si es doloroso)	Medicación y/o ciclofotocoagulación (o crioterapia) y servicios de rehabilitación

Fuente: Guías del Consejo Internacional de Oftalmología (ICO) para el glaucoma (2)

Sin embargo, nuevos tratamientos con formato de cirugía microincisional del glaucoma (CMIG) proporcionan un enfoque alternativo de tratamiento. Una de estas CMIG es el uso de implantes de dispositivos de drenaje de glaucoma, como el Gel XEN® Stent (9). Estas técnicas de CMIG deben presentar una serie de características para ser consideradas cirugía microincisional, que según diversos autores incluye (9):

- Un abordaje microincisional del abordaje interno (ab interno).
- Un procedimiento microinvasivo, es decir, mínimamente traumático para el tejido diana con mínima alteración de la anatomía y fisiología y con una buena biocompatibilidad.
- Eficacia moderada en el control de la tensión ocular.
- Un perfil de seguridad máximo con menor tasa de complicaciones (hipotonías, desprendimientos coroideos...).
- Una rápida recuperación con poca repercusión sobre la calidad de vida del paciente.



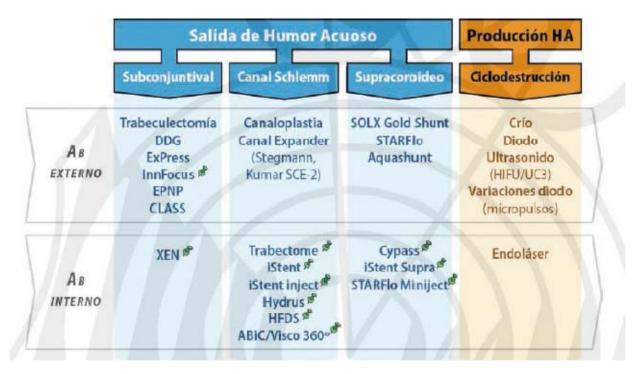




Sin embargo, la *Food and Drugs Administration* (FDA), debido a que la mayoría de las técnicas precisan de algún dispositivo, decidió unir los criterios y ha establecido como definición de técnica CMIG «técnicas para la reducción de la PIO que actúa sobre la salida del humor acuoso mediante un abordaje *ab* interno o *ab* externo, asociado con poca o ninguna disección escleral y mínima o ninguna manipulación conjuntival» (10).

En el gráfico 1 se exponen las distintas opciones posibles para la cirugía del glaucoma en función de la vía de abordaje (el Cypass ha sido suspendido por pérdida de células endoteliales).

Gráfico 1: Opciones para la cirugía de glaucoma



Fuente: Lavín Dapena C. et al (9)

# Descripción de la tecnología

Como señalamos en el gráfico 1, el dispositivo AqueSys Xen® (AqueSys Inc., California, Estados Unidos) es una técnica agrupada dentro de CMIG. El AqueSys Xen® recibió el marcado CE en noviembre de 2013. La ficha técnica del dispositivo señala que el implante Aquesys XEN-45® está indicado para reducir la PIO en pacientes con GPAA, cuando los tratamientos médicos previos hayan fracasado (12). La FDA aprobó en noviembre 2016 el XEN-45® para pacientes con glaucoma refractario que fracasaron en el tratamiento quirúrgico previo o en pacientes con GPAA, glaucoma pseudoexfoliativo (GPEX) o glaucoma pigmentario con ángulos abiertos que no responden al tratamiento médico máximo tolerado (12).

El dispositivo XEN-45® es una endoprótesis (stent) de gel (Aquesys XEN) indicada para crear un canal de drenaje de humor acuoso desde la cámara anterior hacia el espacio subconjuntival a







través de la esclerótica. La implantación se realiza a través de un abordaje ab-interno, mínimamente invasivo y que conserva la integridad de la conjuntiva (11, 13, 14). Tras la implantación se forma una ampolla de filtración subconjuntival debida a la salida del humor acuoso al espacio subconjuntival (13-15). El mecanismo de drenaje es idéntico al de la trabeculectomía y la EPNP (cirugía estándar) (14, 15).

El sistema de tratamiento está formado por dos componentes estériles y ambos de un solo uso (11, 14, 15):

- Un inyector XEN con una aguja retráctil de 27 G que se usa para realizar una esclerotomía ab interno.
- Una endoprótesis de gel XEN que consiste en un tubo hidrofílico de colágeno porcino modificado por crosslinking con glutaraldehido que tiene 6 mm de largo, es aproximadamente del ancho de un cabello humano y está precargado en un inyector.

El procedimiento de implantación se ve en la figura 1 (13). El inyector con una pequeña aguja (calibre 25 o 27 G) se introduce desde la cámara anterior, a través del ángulo irido-corneal, comunicando con el espacio subconjuntival, de 2,5 a 3,5 mm por detrás del limbo. No está especificada la zona de entrada del ángulo para poder tener flexibilidad a la hora de poder utilizar la gonioscopía durante el procedimiento. El implante es duro cuando está seco, pero a medida que los fluidos corporales entran en contacto con él, se hidrata y se vuelve blando, flexible y se expande (aproximadamente a los 2 minutos de su aplicación), asegurando su estabilidad y retención en el lugar deseado (13, 15).

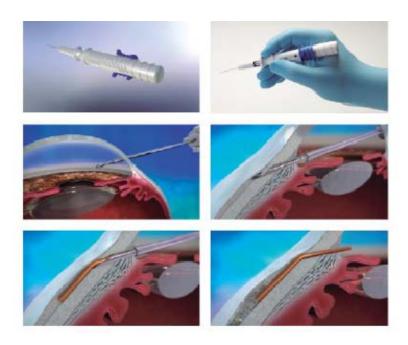


Figura 1. Pasos de implantación del dispositivo AqueSys XEN® Fuente: AqueSys. XEN glaucoma Implant (12)







La implantación del dispositivo es un procedimiento quirúrgico que se puede realizar solo o combinado con la cirugía de catarata.

La ficha de tecnologías emergentes realizada en el marco de Euroscan en febrero de 2015 destaca una serie de beneficios manifestados por la casa comercial como (9):

- Reducción sostenida de la PIO a través de un drenaje subconjuntival vía ab interno, convirtiéndolo en el único procedimiento microinvasivo que evita todas las posibles obstrucciones del flujo de salida.
- Reducción de las complicaciones de la cirugía tradicional al ser un procedimiento rápido (unos 10 minutos) y menos invasivo.
- Reducción del trauma tisular, de las complicaciones postoperatorias y como no requiere disección conjuntival o escleral la recuperación del paciente suele ser más rápida.
- Posibilidad de reintervención en el futuro, al no haber traumatismo ni disección en la conjuntiva. Sin embargo; habría que tener en cuenta que el uso de la MMC en la cirugía del implante Xen, podría traer alteraciones conjuntivales a largo plazo que sí podrían podrían limitar o dificultar futuras cirugías.
- Buena tolerancia del implante, ya que la gelatina AqueSys utilizada es bien tolerada por el cuerpo humano y al ser blando minimiza complicaciones (como la erosión y el daño endotelial corneal) relacionadas con los otros materiales sintéticos utilizados.

Las contraindicaciones descritas en la ficha técnica incluyen (11):

- glaucoma de ángulo cerrado,
- colocación previa de derivación/válvula para el glaucoma en el cuadrante afectado,
- presencia de cicatrización conjuntival,
- intervenciones conjuntivales anteriores u otras patologías conjuntivales en el cuadrante afectado,
- inflamación activa (blefaritis, conjuntivitis, queratitis, uveitis...),
- neovascularización del iris o activa durante los seis meses anteriores a la intervención,
- lente intraocular de cámara anterior,
- presencia de aceite de silicona intraocular,
- presencia de vítreo en la cámara anterior,
- insuficiente drenaje venoso episcleral o alteración del mismo (microftalmia, síndrome de Sturge-Weber...),
- alergia o sensibilidad conocida o sospechada de los fármacos necesarios para el procedimiento quirúrgico o a alguno de los componentes del implante,
- antecedentes de formación de queloides en la piel.

#### 2. ¿ES UNA PRESTACIÓN DE LA CARTERA DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD?

Esta endoprótesis se encontraría dentro del capítulo 6, como dispositivos para la cirugía de glaucoma, aunque en la Cartera de Servicios no se hace mención específica de los diferentes dispositivos.

6. Implantes quirúrgicos







- 6.1 Implantes quirúrgicos terapéuticos:
  - OF Implantes oftalmológicos.
    - o OF 3 Dispositivos para cirugía de glaucoma.

# 3. ¿HAY INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS REALIZADO POR UNA AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TS O REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA LITERATURA?

Sí, hay un informe de evaluación realizado por Avalia-t, Agencia Gallega de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, de 2018. Dada la exhaustividad y actualidad del informe, utilizaremos sus resultados y conclusiones en este documento.

Maceira Rozas MC, Cantero Muñoz P. Endoprótesis de gel AqueSys Xen®. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2018. Consultas Técnicas; CT2018/01

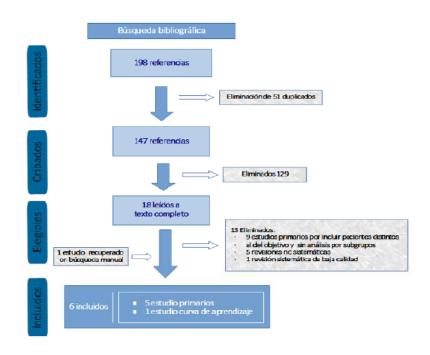
# **Objetivo**

Analizar la eficacia, efectividad y seguridad del implante AqueSys XEN-45® en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto y establecer conclusiones basadas en la evidencia para su utilización en la práctica clínica.

#### **Resultados**

La búsqueda bibliográfica fue exhaustiva, en el Gráfico 2 se resumen los hallazgos de la literatura.

Gráfico 2: Resultados de la búsqueda bibliográfica









# Descripción y calidad de los estudios seleccionados

En la tabla 2 se recogen las principales características de los estudios incluidos. Las principales causas de exclusión de los estudios fueron la inclusión de pacientes con glaucomas distintos a GPAA que no presentan resultados desagregados, y revisiones de carácter no sistemáticas/narrativas.

Para el estudio de la efectividad y seguridad, se han seleccionado 5 estudios primarios todos monocéntricos (16-20). Tres de ellos prospectivos (16-18), uno retrospectivo (19) y otro (20) no lo indica. Los dos últimos (19, 20) incluyen pacientes con distintos tipos de glaucoma, además del GPAA. Ambos estudios se han podido incluir al hacer, uno de ellos, un análisis por subgrupos (20) y en el otro poder realizarlo nosotros mismos (19).

Cuatro estudios (16-19) evalúan la seguridad y efectividad del XEN-45®, y uno (20) solo efectividad. La técnica empleada en cuatro (16-18, 20) de ellos es la realización del implante XEN-45® más MMC, y el estudio de Ozal et al (19) que no emplea MMC. Todos los estudios utilizan el AqueSys XEN-45®. El total de ojos analizados entre los cinco estudios es de 138 (11-72) y el total de pacientes de 122 (10-72) ya que hay pacientes que se operan de ambos ojos.

Todos los estudios incluyen, además, pacientes tratados con facoemulsificación, para el tratamiento de cataratas. Para obtener los valores totales hemos asumido que en el estudio realizado por Hohberger et al 2018 (20) los porcentajes para los pacientes con GPAA son iguales a los de los pacientes totales, debido a que no señala el número de ojos por subgrupos. Así, obtenemos que de los 138 ojos intervenidos, aproximadamente 72 (52.2 %) recibían solo cirugía de glaucoma y 66 ojos (47.8 %) cirugía de glaucoma y cataratas (XEN + FACO). El porcentaje de ojos tratados de glaucoma y cataratas, varía mucho entre los estudios y presentan valores que van desde el 100 % (30/30) del estudio de Pérez-Torregrosa et al (16), al 17 % (2/12) del estudio de Fea et al (18). Los estudios de Pérez-Torregrosa et al (16) y Ozal et al (19) indican que los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva.

Con respecto al sexo, para obtener un valor global hemos asumido, que los pacientes con GPAA analizados por Hohberger et al (20) siguen un patrón igual al descrito en el estudio para el total de pacientes incluidos. A nivel general, no había grandes diferencias entre hombres y mujeres con un 53 % y 47 %, respectivamente. Sin embargo, en el análisis individualizado, en tres de los estudios (17, 18, 20) no existe prácticamente diferencia, y en otros dos sí, por un lado, Pérez-Torregrosa (16) incluye un 72 % de mujeres y Ozal et al (19) un 73 % de hombres.

Todos los estudios presentan una edad media similar, obteniendo un valor medio total de  $70.4 \pm 4.6$  años (63.6-76 rango de medias). Sin embargo, el análisis individualizado de los estudios muestra que dos estudios (19, 20) incluían pacientes más jóvenes. Como en el caso del sexo hemos asumido que en el estudio de Hohberger et al (20) la edad media general es representativa de la edad media del grupo de pacientes con GPAA.

El tiempo de seguimiento fue de 12 meses en cuatro estudios (16-19) y de 6 meses en Hohberger et al (20), obteniendo un tiempo medio de seguimiento de  $10.8 \pm 2.7$ . Uno de los estudios (18)







refleja dos pérdidas, un paciente durante el seguimiento y otro que necesitó una trabeculectomía.

También se ha incluido un estudio primario sobre la curva de aprendizaje de la técnica. Se realizó una encuesta a 30 profesionales canadienses que habían realizado la técnica, al menos una vez. La encuesta se llevó a cabo en 2 meses y respondieron 17/30 profesionales (56.7 %) (21).

Tabla 2: Principales características de los estudios seleccionados

	Pérez-Torregrosa et al 2016 (17)	Galal et al 2017 (18)	Fea et al 2017 (19)	Ozal et al 2017 (20)	Hohberger et al 2018 (21)	Totales (Rango, M ± DE) o %
Tipo de estudio	Estudio prospectivo no aleatorizado	Serie de casos prospectiva	Estudio prospectivo	Estudio retrospectivo de serie de casos	Serie de casos	
País de reclutamiento	España	Alemania	Italia	Turquía	Alemania	
Número de ojos/pac	30 / 18	13 / 10	12 / 11	11 / 11 <sup>†</sup>	72 / 72	138 / 122 138 (11-72) / 122 (10-72)
Edad (años) media ± DS	76 ± 5.8	73.1 ±1 0	71.3 ± 10	63.6 ± 15.7	68 ± 14*	70.4 ± 4.6
Sexo (H / V) (%)	13 / 5 (72 % / 28 %)	4 / 6 (40 % / 60 %)	6 / 5 (55 % / 45 %)	3 / 8 (27 % / 73 %)	30 / 42* (42 % / 58 %)	56 / 66 (47 % / 53 %)
Seguimiento (meses)	12 meses	12 meses	12 meses	12 meses	6 meses	10.8 ± 2.7
Técnica	XEN 45 + MMC XEN: 0 (0 %) XEN + FACO: 30 (100 %)	XEN 45 + MMC XEN: 3 (23 %) XEN + EACO: 10 (77 %)	XEN 45 + MMC XEN: 10 (83 %) XEN + FACO: 2 (17 %)	XEN 45 XEN: 7 (64 %) XEN + FACO: 4 (36 %)	XEN 45 + MMC XEN: 52 (72 %) XEN + FACO: 20 (28 %)	XEN: 72 (52 %) XEN + FACO: 66 (48 %)

<sup>†</sup>Este estudio incluía un total de 15 pacientes, cuatro de ellos presentaban glaucoma distinto al GPAA y se han eliminado del análisis.

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos en la tabla.

Respecto a la declaración de intereses y financiación, los autores de los cinco estudios declaran no tener conflicto de interés. Todos los estudios incluidos para efectividad y seguridad se realizaron en Europa: España (16), Alemania (17, 20), Italia (18) y Turquía (19).

El estudio de Szigiato et al (21), sobre la curva de aprendizaje se desarrolló en Canadá. Todos los estudios son recientes, realizados en los dos últimos años, uno del 2018 (20), cuatro del 2017 (17-19, 21) y otro del 2016 (16).

<sup>\*</sup>Dado que el estudio incluía otros tipos de glaucoma y no era posible obtener el sexo, la edad o el número de cirugías con cataratas de los pacientes con GPAA, se asumió que la edad media para este grupo era la misma que la del total de pacientes incluidos, y se consideró también que los porcentajes de hombres y mujeres y de pacientes intervenidos de glaucoma y cataratas en el grupo de GPAA era igual que en el conjunto de todos los pacientes del estudio.

Abreviaturas: M: media, DE: desviación estándar, GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto, GCAA: glaucoma crónico de ángulo abierto, MMC: mitomicina C, FACO: facoemulsificación H: hembra, V: varón.







Tabla 3: Resultados agrupados de los estudios seleccionados

		Pérez-Torregrosa et al 2016 (17)	Galal et al 2017 (18)	Fea et al 2017 (19)	Ozal et al 2017 (20)	Hohberger et al 2018 (21)
Número de ojos		30	13	12	11	72
Seguimiento (meses)		12	12	12	12	6
PIO	Pre	21.2 ± 3.4	16 ± 4	21.79 ± 2.8	35 ± 3.4	-
	Post (12 meses)	(n = 30) 15.03 ± 2.47	(n = 13) 12 ± 3	(n = 10) 14.9 ± 2.1	(n = 11) 17.5 ± 3.9	
	P	0.001	0.01	0.001	0.000	-
Nº fármacos	Pre	3.07 ± 0.69	1.9 ± 1	2.92 ± 1.16	3.5 ± 0.5	-
tópicos antihipertensivos	Post (12 meses)	$0.17 \pm 0.65$	$0.3 \pm 0.49$	0.5 ± 0.53	0.5 ± 1	-
	р	0.001	0.003	0.001	0.000	-
Agudeza visual	Pre	0.37 ± 0.2	$0.33 \pm 0.34$	6.38 ± 3.23		-
	Post (12 meses)	$0.72 \pm 0.15$	$0.13 \pm 0.11$	7 ± 2.11		
	P	0.001	0.0001	No diferencias		-
Tasa de éxito (%)	Absoluto ≤ 18 mmHg sin Tto	90 % (27/30)		50 % (5/10)	82 % (9/11)	Total: 54 % XEN: 57.4 % (30/52) XEN + FACO: 46.7 % (9/20)
	Reducción ≥ 20% sin Tto		41.7 % (5/13)*			
	Relativo					Total: 3 %
	≤ 18 mmHg con Tto	6.7 % (2/30)		50 % (5/10)		XEN: 2 % (1/52) XEN + FACO: 5.5 % (1/20)
	≤ 21 mmHg con Tto Reducción ≥ 20% con Tto	3.3 % (1/30)	66.7 % (9/13)*			
Fracaso					18 % (2/11)	Total: 42 % XEN: 40.7 % (21/52) XEN + FACO: 44.4 % (9/20)

obtenemos un ojo operado más.

<u>Abreviaturas:</u> PIC: presión intraocular, Pre: antes del implante, post: después del implante, p: probabilidad. <u>Fuente</u>: elaboración propia con datos de los estudios incluidos en la tabla

# Descripción de los resultados de efectividad

Ningún estudio presenta grupo control, esto hace difícil la extracción de conclusiones a la hora de analizar la efectividad comparada. En el presente informe, se procederá a la valoración de los estudios existentes, teniendo en cuenta que el nivel de evidencia disponible es muy bajo al tratarse de estudios sin grupo control y de pequeño tamaño muestral. Podemos ver los resultados agrupados de los estudios en la tabla 3. Cuatro de los cinco estudios (16-19) ofrecen valores de PIO y número medio de fármacos antes y después del implante. Todos ellos presentan una disminución estadísticamente significativa entre los valores pre y postoperatoria en las dos variables. El estudio de Hohberger et al (20) solo ofrece datos de tasa de éxito, sin especificar PIO o número de fármacos antes y después del implante.

Con respecto a la agudeza visual, los estudios de Pérez-Torregrosa et al (16) y Galal et al (17) señalan mejoría significativa en la agudeza visual después del implante, el estudio de Fea et al (18) no señalaba diferencias y los otros dos estudios (19, 20) no ofrecían estos datos.

La tasa de éxito viene determinada por dos definiciones:

- Éxito absoluto: valores de PIO post implante ≤ 18 mmHg sin tratamiento farmacológico en tres de los estudios (16, 18, 20) y el estudio de Galal et al (17) lo definió cuando la PIO pre-implante se reducía en un 20 % post-implante sin tratamiento farmacológico.
- Éxito relativo: valores de PIO post-implante ≤ 18 mmHg con tratamiento farmacológico (16, 18, 20), y el estudio de Galal et al (17) cuando se producía una reducción igual a la del éxito absoluto (> 20 %) pero seguían necesitando algún tratamiento farmacológico.







El estudio de Ozal et al (19) no presenta datos de éxito; sin embargo, al tener los datos de cada uno de los ojos intervenidos y aplicando los valores de éxito absoluto y relativo señalados por Pérez-Torregrosa et al (16), Fea et al (18) y Hohberger et al (20) se han obtenido los datos (tabla 4). El rango de éxito absoluto va desde 90 % (27/30 ojos) en el estudio de Pérez-Torregrosa el al (16) al 41.7 % (5/13) del estudio de Galal et al (17), y el éxito relativo va desde el 3 % (2/72) del estudio de Hohberger et al (20) al 66.7 % (9/13) del estudio de Galal et al (17).

También se han recogido, datos de fracaso, definido como aquellos ojos que no disminuían la PIO lo suficiente, no reducían significativamente el número de fármacos o necesitaban nuevas intervenciones. Solo los estudios, Ozal et al (19) con dos pacientes (18 %, 2/11) y Hohberger et al (20) con valores tan altos de un 42 % (30/72) aproximadamente, ofrecían estos datos.

Todos los estudios, excepto el de Pérez-Torregrosa et al (16), que solo incluía pacientes con glaucoma y cataratas, incluían pacientes con glaucoma o glaucoma y catarata y solo Hohberger et al (20) y Ozal et al (19) presentan resultados diferenciados. En la tabla siguiente (tabla 4) podemos ver la comparativa para la tasa de éxito según sean operados de glaucoma solo o glaucoma y cataratas, mostrando los estudios resultados contradictorios Hohberger et al (20) obtienen ligeras diferencias a favor de pacientes tratados solo de glaucoma en tasas de éxito absoluto (XEN 57 % vs XEN + FACO 46 %), éxito relativo (XEN 2 % vs XEN + FACO 5.5 %) y valores menores de fracaso (XEN 41 % vs XEN + FACO 44 %). Mientras, en el estudio de Ozal et al (19) se obtienen mejores resultados en pacientes con cirugía de glaucoma y cataratas, tasa éxito absoluto (XEN 71 % vs XEN +FACO 100 %), y valores menores de fracaso (XEN 29 % vs XEN +FACO 0 %), no se presentan pacientes con tasa de éxito relativa.

Tabla 4: Comparación de las tasas de éxito de la cirugía de glaucoma y glaucoma y cataratas

		Hohberger et al (21) N° XEN: 52 N° XEN + FACO: 20	Ozal et al (20) N° XEN: 7 N° XEN + FACO: 4
XEN	Tasa éxito absoluto	57 % (30/52)	71 % (5/7)
	Tasa éxito relativo	2 % (1/52)	0 % (0/7)
	Tasa de fracaso	41 % (21/52)	29 % (2/7)
XEN + FACO	Tasa éxito absoluto	46 % (9/20)	100 % (4/4)
	Tasa éxito relativo	5.5 % (1/20)	0 % (0/4)
	Tasa de fracaso	44 % (9/20)	0 % (0/4)

Abreviaturas: FACO: facoemulsificación

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos en la tabla







# Estimación del impacto presupuestario

No se han localizado estudios de coste, pero dada la importancia del tratamiento crónico del glaucoma, los análisis de coste-efectividad son muy importantes para el sistema público de salud. Hay que tener en cuenta, además, el impacto socioeconómico del glaucoma, tanto por coste directo como indirecto, debido a la pérdida de productividad del individuo o de la familia.

La casa comercial del AqueSys XEN® nos ha facilitado diversa documentación, entre ella, un póster (22) presentado en el XII Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma, celebrado en Valencia en 23-25 de marzo de 2017 donde se realiza un "Análisis del impacto presupuestario del implante Gel XEN® para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto en España". El objetivo del estudio es determinar el impacto económico para el SNS de la incorporación del implante XEN®, al conjunto terapéutico empleado para el tratamiento del GAA en España.

Los autores realizaron un análisis a 3 años de una hipotética cohorte de pacientes con glaucoma no controlado con medicación y que se dividió en tres grupos: glaucoma sin cataratas, glaucoma leve con cataratas y glaucoma moderado con cataratas. Las opciones quirúrgicas analizadas y el número pacientes tratados en cada uno, así como el patrón de uso de las alternativas y el consumo de recursos se obtuvieron de un panel de expertos, mientras que la frecuencia de las complicaciones y procedimientos de la literatura publicada. A continuación, referimos el número de pacientes y las alternativas de tratamiento consideradas:

- Glaucoma sin cataratas (n = 35): trabeculectomía, Esclerectomía Profunda No Perforante (EPNP), Excessive Pressure Regulation Shunt System (ExPRESS®) y XEN®.
- Glaucoma leve con cataratas (n = 5): cataratas más iStent® o XEN®.
- Glaucoma moderado con cataratas (n = 95): cataratas combinada con trabeculectomía, EPNP, ExPRESS® o XEN®.

El póster mostraba que el precio medio actual del tratamiento de glaucoma se estimaba en 4655.41 € por paciente/año y la inclusión del implante XEN® dentro de las alternativas de tratamiento generaría un ahorro de 468.24 € el primer año y de 618.82 € el segundo y tercer año. El aumento de ahorro en el segundo y tercer año se debería al aumento de pacientes hipotéticos tratados con el XEN® y a la disminución en las cirugías de trabeculectomía, iStent® y EPNP. Todo ello, en caso de persistir la validez del implante más allá de los 12 meses recogidos en los estudios.

Los precios aportados en el póster son similares a los reflejados en la normativa vigente para las Tasas y precios de la Comunidad Autónoma Gallega publicado en 2017 por la Agencia Tributaria de la Xunta de Galicia, en base al Diario Oficial de Galicia (DOG) del 21 de mayo del 2014, que publica las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias (Decreto 221/2012, 31 de octubre). Dentro del apartado de la cirugía mayor ambulatoria, se encuentra la cirugía de glaucoma con implante con una asignación de 3266.84 € sin especificar la técnica, al que habría que añadir el coste del implante, que según la casa comercial y el peticionario tiene un valor de 650 € + 10 % IVA. El mismo decreto establece que el proceso asistencial de cirugía mayor ambulatoria incluye







la realización de un procedimiento, y un máximo de tres consultas (1ª consulta y dos revisiones) y las pruebas diagnósticas necesarias.

#### 4. OTROS ESTUDIOS RECIENTES Y RELEVANTES NO INCLUIDOS EN EL INFORME ANTERIOR

Los tres estudios que, por su amplitud en cuanto a número de pacientes, merecen un comentario son el de Hengerer et al (23), el de Mansouri et al (24) y el de Widder et al (25), ya que entre todos suman 652 ojos con todas las variables muy coincidentes (Tabla 5).

Hengerer et al (23) presentan 242 ojos intervenidos con Xen de forma consecutiva (solo o asociado a cirugía de catarata) en GAA primarios y secundarios. A los 12 meses la presión media se redujo en un 54.1 %, pasando de 32,6 mm de Hg de media preoperatoria a 14,2 mm Hg, el 80 % de los pacientes quedaron sin tratamiento tópico y en todos los que recibían acetazolamida oral se pudo suspender. Como evento a tener en cuenta, el 27 % necesitaron needling conjuntival (procedimiento de manipulación de la ampolla, que se hace en consulta) en los 3 primeros meses para mejorar la filtración.

Mansouri et al (24) realizan una evaluación del implante en 149 ojos con GAA, sometidos a cirugía combinada (73.8 %) o solo XEN (26.8%). Se obtienen reducciones de PIO desde 20 mm Hg con medicación a 13,9 y una reducción de colirios antiglaucomatosos de 1.9 a 0.5. El needling fue necesario en el 37 %.

Widder et al (25) analizan 261 ojos y 8.5 meses de seguimiento en glaucomas primarios y secundarios de ángulo abierto, tanto con implante XEN aislado como asociado a catarata. La PIO media preoperatoria era de 24.3 mm Hg y con el XEN bajó a 16.8 mm Hg, consiguiendo una reducción media de los colirios hipotensores de 2.6 de a 0.2. El estudio tiene la particularidad de realizar una revisión quirúrgica del 34 % de los casos, en los se consideró que la bajada de la PIO no era suficiente para el estadio de glaucoma (según los criterios de la Asociación Mundial de Glaucoma), tras la cual la tasa de éxitos del 66 % subió al 90 %.

Tabla 5: Características principales de los últimos estudios

Artículo	Tipo Glauco ma	Ojos	Tiempo	PIO media basal	PIO media final	Descenso % PIO	Nº Ttos basal	Nº Ttos final
Hengerer et al (23) Glaucoma 2017	GAA	242	12 meses	32	14	54 %	3.13	0.3
Mansouri et al (24) Glaucoma 2018	GAA	149	12 meses	20	13.9	31 %	1.9	0.5
Widder et al (25) Graefe 2018	GAA	234	8.5 meses	24.3	16.8	30.5 %	2.6	0.2







## **5. PRINCIPALES CONCLUSIONES**

- En un principio las técnicas microincisionales como el AqueSys XEN-45® no están diseñadas para sustituir la cirugía filtrante sino para ocupar un hueco terapéutico entre el tratamiento médico y las técnicas quirúrgicas más agresivas.
- Los estudios incluidos en esta revisión solo proporcionan un marco temporal en la ayuda de toma de decisiones hasta que no se disponga de estudios de mayor nivel de evidencia y más tiempo de seguimiento.
- La evidencia científica disponible sobre la efectividad del implante AqueSys XEN-45® nos muestra que su realización reduce significativamente la PIO preoperatoria, así como, el número de tratamientos farmacológicos, por lo que podría considerarse una terapia efectiva a corto plazo. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para determinar si el implante AqueSys XEN-45® es más o menos efectivo que otros tratamientos en el GPAA dado que no existen estudios comparativos.
- La evidencia encontrada para determinar la seguridad del implante AqueSys XEN-45® sugieren que es una terapia segura a corto plazo. Los efectos adversos intra y postoperatorios son similares o inferiores a los de la trabeculectomía (*gold standar*).
- No existen estudios que permitan el análisis económico. Sin embargo, parece que el coste del implante AqueSys XEN-45® puede verse compensado por la reducción de la carga de medicación, el menor tiempo quirúrgico y el tiempo de recuperación más rápido.
- Como cualquier técnica intervencionista requiere la necesidad de una curva de aprendizaje, que se estima en un mínimo de 6-10 intervenciones.
- La intervención parece que resulta muy adecuada para asociarla a la cirugía de la catarata, pues supone un pequeño aumento del tiempo quirúrgico.
- Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados o estudios comparativos multicéntricos que comparen la seguridad y eficacia del implante AqueSys XEN-45® con el tratamiento médico estándar (trabeculectomía) en pacientes con GPAA, tal y como está aprobado en la ficha técnica del producto.

## 6. CONSIDERACIONES PARA NUESTRA COMUNIDAD

Aún no hay resultados a más de un año, por tanto la consideración de esta tecnología sanitaria (TS) como práctica habitual no resultaría adecuada.

La Guía de práctica clínica (GPC) sobre el glaucoma de ángulo abierto elaborada por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el Centro Cochrane Iberoamericano recientemente (2017), no incluye la endoprótesis de gel Xen entre sus alternativas terapéuticas (este documento se realizó al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).







En el apartado 7.4.4. Uso de técnicas microinvasivas en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto de dicha GPC explica que no se identificaron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran las técnicas microinvasivas respecto a la trabeculectomía y hace una recomendación de investigación: Se sugiere realizar ensayos clínicos aleatorizados que comparen las técnicas microinvasivas frente a la trabeculectomía.

Considerando el coste del implante, sobre unos 715 €, respecto al coste de los colirios antiglaucomatosos, se pueden hacer algunas consideraciones. Los glaucomas subsidiarios de cirugía llevan habitualmente 2 o 3 fármacos, que en la mayor parte de los casos no son necesarios tras la cirugía con XEN-45® a los 12 meses de estudio (23, 25). El coste mensual del tratamiento con dos fármacos oscila entre los 15 y 30 € (según se utilicen preparaciones con/sin conservantes) lo que igualaría el precio del implante entre 2 y 4 años. En caso de instilar tres fármacos, lo que suponen entre 26 y 48 € al mes, el implante se compensaría entre dos años y medio y 15 meses. La práctica clínica real, que tiende a los colirios sin conservantes, nos sugiere por tanto que estaría en torno a los dos años la compensación del coste implante, a lo que hay que añadir los beneficios para el paciente de reducción de la terapia y para el sistema de salud al disminuir las exploraciones y revisiones de los glaucomas bien controlados.

Es muy recomendable que la utilización de esta TS se realice en Asturias bajo un diseño de estudio clínico, en el que se precisen las indicaciones y el seguimiento de los pacientes a quienes se aplicará, de forma que los resultados en la región puedan contribuir a mejorar el conocimiento científico sobre la terapéutica del glaucoma.

Sería necesario diseñar el proceso asistencial para acotar sus indicaciones, considerando a los centros sanitarios en los que se hace esta técnica quirúrgica (actualmente Hospital de Cabueñes de Gijón y Hospital San Agustín de Avilés) y a aquellos que se pueden sumar en un futuro inmediato. Asimismo, el análisis del impacto económico debería realizarse para nuestra comunidad incluyendo el convenio singular con el Hospital de la Cruz Roja y siguiendo la metodología del estudio presentado en este informe. Ateniéndonos a las indicaciones de la FDA para el XEN-45® estaría indicado en pacientes con GPAA, glaucoma pseudoexfoliativo (GPEX) o glaucoma pigmentario con ángulos abiertos que no responden al tratamiento médico máximo y en aquellos en los que fracasó el tratamiento quirúrgico previo (12).

Sugerimos se estudie en la Comisión de evaluación de tecnologías sanitarias del Principado de Asturias.







# 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCIb); 2017. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC 568 Glaucoma AQUAS compl.pdf.
- 2. Gupta N, Aung T, Congdon N, Dada T, Lerner F, Olawoye S, et al. Guías Clínicas del Consejo Internacional de Oftalmología (ICO) para el cuidado del Glaucoma. 2016. Disponible en: http://www.icoph.org/downloads/ICOGlaucomaGuidelines-Spanish.pdf.
- 3. Romo Arpio C, García Luna E, Sámano Guerrero A, Barradas Cervantes A, Martínez Ibarra A, Villarreal Guerra P, et al. Prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes mayores de 40 años de edad en un simulacro de campañaa diagnóstica. Rev Mex Oftalmol. 2017;91(6):279-85.
- 4. Informe sobre la ceguera en España. Ernest & Young; 2012.
- 5. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation. Br JOphthalmol. 2017;101:73-127.
- 6. JJ Kansky, B, Bowling. Oftalmología clínica. 7º ed. Barcelona: Ed. Elsevier; 2012
- 7. Viña Escalar C, Cuetos García M, Junceda Avello JM. Resultados de la trabeculectomía. Arch soc Esp Oftalmol 1989;56: 83-88.
- 8. Maceira-Rozas M, de la Fuente Cid R. Canaloplastia en el glaucoma de ángulo abierto. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2013. Informe Nº: CT2013/01.
- 9. National Institute for Health Research. Horizon Scanning Centre. XEN gel stent for glaucoma treatment. [Internet]. Birmingham: National for Health Research 2015 [citado 11 abril 2018]. Disponible

  en: http://www.io.nihr.ac.uk/wpcontent/uploads/migrated/2735.37ddd3f7.XENgelstentFINALedit.p
- 10. Lavín Dapena C, Alcocer Yuste P, Vila Arteaga J. Clasificación de las técnicas. ¿Qué es MIGS? ¿Qué no es MIGS? En: Sociedad Española de Oftalmología, editor. Cirugía microincisional del glaucoma. Málaga: Sociedad Española de Oftalmología; 2016. p. 21-2.
- 11. AqueSys Inc. Directions for use for the XEN·45 glaucoma treatment system [pdf]. California: AqueSys, Inc. REF 5507-001 [citado 22 marzo 2018]. Disponible en: <a href="https://allergan-web-cdnprod">https://allergan-web-cdnprod</a>. azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actaviscanadaspecialty/en/products/pms/xen-45-dfu-english-3037-004-rev-a.pdf.







- 12. Food and Drug Administration. [Notification Xen Glaucoma Treatment System]. [Internet] Re: K161457 Maryland: FDA; 2016 [citado 2 abril 2018]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf16/K161457.pdf.
- 13. AqueSys I. XEN glaucoma Implant. Implante mínimamente invasivo para el tratamiento del glaucoma [Internet]. Paterna (Valencia): IMEX 2015 [citado 27 marzo 2018]. Disponible en: http://www.imex.es/wpcontent/uploads/2015/05/Ficha tecnica XEN esp.pdf.
- 14. Lavín Dapena C, Cordero Ros R, Ramos Castrillo A, Langa Hontoria R, D'Anna O, Romera M. Vía subconjuntival ab interno: Implante XENR. En: Sociedad Española de Oftalmología, editor. Cirugía microincisional del glaucoma,. Málaga: Sociedad Española de Oftalmología; 2016. p. 73-80.
- 15. Lavín Dapena C, Cordero Ros R. Cirugía filtrante de glaucoma vía ab interno con implante de colágeno XEN(TM). Revista Española de Glaucoma e Hipertensión Ocular. 2015;5(3):350-7.
- 16. Pérez-Torregrosa VT, Olate-Perez A, Cerda-Ibanez M, Gargallo-Benedicto A, Osorio-Alayo V, Barreiro-Rego A, et al. Combined phacoemulsification and XEN45 surgery from a temporal approach and 2 incisions. Arch Soc Esp Oftalmol. 2016;91(9):415-21. PubMed PMID: 26995503.
- 17. Galal A, Bilgic A, Eltanamly R, Osman A. XEN Glaucoma Implant with Mitomycin C 1-Year Follow-Up: Result and Complications. Journal of ophthalmology. 2017;2017:5457246. PubMed PMID: 28348884.
- 18. Fea AM, Spinetta R, Cannizzo PML, Consolandi G, Lavia C, Aragno V, et al. Evaluation of Bleb Morphology and Reduction in IOP and Glaucoma Medication following Implantation of a Novel Gel Stent. Journal of ophthalmology. 2017:9364910. PubMed PMID: 28751986.
- 19. Ozal S, Kaplaner O, Basar B, Guclu H, Ozal E. An innovation in glaucoma surgery: XEN 45 gel stent implantation. Arg Bras Oftalmol. 2017;80(6):382-5.
- 20. Hohberger B, Welge-Lussen UC, Lammer R. MIGS: therapeutic success of combined Xen Gel Stent implantation with cataract surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018. PubMed PMID: 29335776.
- 21. Szigiato AA, Sandhu S, Ratnarajan G, Dorey MW, Ahmed IIK. Surgeon perspectives on learning ab-interno gelatin microstent implantation. Can J Ophthalmol. 2017.
- 22. Martínez de la Casa J, Amaro-Barra A, Teus M, Vila Arteaga J, Oyagüez I, Martínez C. Análisis de impacto presupuestario del implante de Gel XEN para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto en España [Póster]. En: DISCUSIÓN PÓSTER SESIÓN I. Pruebas Diagnósticas, editor. XII Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma; Valencia: Sociedad Española de Glaucoma; 23-25 marzo 2017.







- 23. Hengerer FH, Kohnen T, Mueller M, Conrad- Hengerer I. Ab interno gel implant for the treatment of glaucoma patients with or without prior glaucoma surgery: 1-year results. J Glaucoma 2017; 26: 2017-26
- 24. Mansouri K, Guidotti J, Rao HL, Ouabas A, D´Alessandro E, Roy S, Mermoud A. Prospective evaluation of standalone XEN implant and combined phacoemulsification-XEN gel implant surgery: 1 year Results. J Glaucoma 2018, 27(2): 140-7
- 25. Widder RA, Dietlein TS, Dinslege S, Kühnrich P,Donnigs C, Röslen G. The XEN45 gel stent as a minimally invasive procedure in glaucoma surgery: succes rates, risk profile and rates of resurgery after 261 surgeries. Graefes Clin Arch Exp Ophthalmol 2018; 256 (4):765-71