

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA CNEDIMTS

9 avril 2013

CONCLUSIONS

NEURX DPS RA/4, stimulateur phrénique intradiaphragmatique

Demandeur : SYNAPSE BIOMEDICAL Europe (France)

Fabricant : SYNAPSE BIOMEDICAL INC. (États-Unis)

*Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)***Indications
revendiquées :**

Patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) ayant un diaphragme stimuable (à la fois du côté gauche et du côté droit), ce qui peut être démontré par une contraction volontaire ou par des études de conduction du nerf phrénique, et qui sont atteints d'une hypoventilation alvéolaire, mais n'ayant pas atteint un seuil de capacité vitale forcée (CV) inférieur à 45% de la valeur prédite.

Les critères qui permettent d'identifier une hypoventilation alvéolaire sont :

- CV < 50% de la valeur prédite, ou
- P_Imax et SNIP < 60% de la valeur prédite, ou
- PaCO₂ > 45 mm Hg, ou
- SpO₂ < 90% plus de 5% de la nuit

**Service Attendu
(SA) :****Insuffisant.**

Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt du dispositif NeuRx DPS RA/4 par rapport à la ventilation non invasive seule chez les patients atteints de SLA en hypoventilation alvéolaire avec un critère objectif de mise en place d'une ventilation mécanique.

L'intérêt thérapeutique de ce stimulateur phrénique intradiaphragmatique n'est pas établi dans les indications revendiquées.

Données
analysées :

Les données disponibles sont spécifiques au système de stimulation du diaphragme NeuRx DPS RA/4 et issues :

- d'un rapport d'étude clinique portant sur l'étude pivot NCT00420719. Le rapport porte sur un sous-groupe de patients constitué *a posteriori* à partir de la cohorte de l'étude pivot suivie sur 12 mois. L'objectif était de démontrer que le dispositif NeuRx DPS RA/4 remplit les conditions pour obtenir auprès de la Food and Drug Administration (FDA) le statut Humanitarian Device Exemption (HDE) chez les patients atteints de SLA en hypoventilation alvéolaire avec un critère objectif de mise en place de la ventilation mécanique. Les données de 88 patients avec hypoventilation alvéolaire associée à un critère objectif de mise en place d'une ventilation mécanique ont été analysées. L'analyse d'efficacité a porté sur 84 patients, l'analyse de sécurité sur 86 patients.
- d'une étude publiée en 2012 par Gonzalez-Bermejo *et al.* Il s'agit d'une étude ancillaire à l'étude pivot précédente. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'impact de la stimulation phrénique sur le sommeil des patients atteints de SLA. L'étude a été menée dans le centre Français. Les patients ont eu une évaluation de leur sommeil à l'inclusion puis à 3 et 7 mois post-implantation. L'analyse a porté sur 18 patients.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Référence	Nom	Description
20-0031	NeuRx DPS ALS System	Système complet de stimulation du diaphragme (kit stérile de chirurgie réf. 20-0018 + kit patient réf. 20-0046)
23-0001	Stimulateur	Stimulateur DPS patient de remplacement
22-0011	Câble patient	Câble de connexion entre le porte-connecteur et le stimulateur du patient
22-0004	Porte-connecteur (boite de 30)	Constitué de 30 bases de connexion auto-adhésives pour assurer la connexion électrique entre l'électrode implantée et le câble patient
29-0007	Pile au lithium	Pile de remplacement pour le stimulateur du patient

01.2. CONDITIONNEMENT

Chaque composant du système NeuRx DPS RA/4 est conditionné individuellement. Tous les composants implantables sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène dans un emballage double.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) ayant un diaphragme stimuable (à la fois du côté gauche et du côté droit), ce qui peut être démontré par une contraction volontaire ou par des études de conduction du nerf phrénique, et qui sont atteints d'une hypoventilation alvéolaire, mais n'ayant pas atteint un seuil de capacité vitale forcée (CV) inférieur à 45% de la valeur prédite.

Les critères qui permettent d'identifier une hypoventilation alvéolaire sont :

- CV < 50% de la valeur prédite, ou
- P_Imax et SNIP < 60% de la valeur prédite, ou
- PaCO₂ > 45 mm Hg, ou
- SpO₂ < 90% plus de 5% de la nuit

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur proposé est la ventilation mécanique non invasive (VNI) recommandée pour tous les malades en hypoventilation alvéolaire.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stimulateur phrénique intradiaphragmatique NeuRx DPS RA/4 a été évalué par la Commission le 14 avril 2009¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 23 février 2010 (Journal officiel du 12 mars 2010). Elle est

¹ Avis de la Commission du 14/04/2009 relatif à NeuRx DPS RA4, stimulateur phrénique intradiaphragmatique. HAS ; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

² Arrêté du 23 février 2010 relatif à l'inscription du stimulateur phrénique intradiaphragmatique NEURX DPS RA/4 de la société Synapse Biomedical Europe au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.

assurée dans le : « *Traitement des patients dépendant d'une ventilation mécanique externe dans les indications suivantes : **lésions spinales hautes traumatiques (strictement au-dessus de C4) ou hypoventilations alvéolaires centrales congénitales ou acquises.*** »

03. CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.2. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par British Standards Institution (n°0086), Royaume-Uni.

03.3. DESCRIPTION

NEURX DPS RA/4 est un dispositif intradiaphragmatique de stimulation phrénique. La stimulation est délivrée au point moteur du nerf phrénique (emplacement du diaphragme situé à proximité du point d'entrée des axones du nerf phrénique) par 4 électrodes intramusculaires implantées dans le diaphragme. Chaque électrode est reliée à un générateur externe qui fournit une stimulation biphasique couplée avec une électrode commune indifférente tunnalisée jusqu'au site de sortie percutané. Le système est mis en place par des techniques chirurgicales laparoscopiques standards.

Les électrodes vont stimuler les nerfs phréniques afin de provoquer des contractions diaphragmatiques.

Composants implantés :

- 4 électrodes intramusculaires (au niveau des points moteurs du nerf phrénique) : sondes à double hélice, dotées d'une surface de stimulation exposée en acier inoxydable, d'un nœud et de barbillons en polypropylène renforcé. Le corps de la sonde est isolé par un revêtement de fluoropolymère PFA (perfluoroalkoxy) et se termine par une fiche en acier inoxydable couverte d'un manchon en silicone renforcé

Longueur : 50-60 cm (extrémité de stimulation : 9mm)

Diamètre : 0,75 mm ;

- 1 électrode indifférente sous-cutanée : en acier inoxydable, elle se termine par une fiche en acier inoxydable d'un côté et par une extrémité non isolée de 7 cm de l'autre.

Longueur totale : 14 cm

Diamètre : 0,75 mm

Composants externes :

- 1 stimulateur externe contenu dans un boîtier
 - Type d'impulsion : biphasée à courant réglé*
 - Amplitude d'impulsion : 5-25 mA*
 - Durée d'impulsion : 10-200 µs*
 - Période d'impulsion : 20-250 ms*
 - Intervalle d'inspiration : 0,8 – 1,5 s*
 - Fréquence d'inspiration : 8-18 /minutes*
- 1 câble

Alimentation : pile au lithium 3.6V (autonomie : 500 heures, soit 3 semaines en fonctionnement continu) + pile rechargeable secondaire permettant de prolonger l'utilisation pendant 8 heures après épuisement de la pile principale (une alarme sonore de 85 dB se déclenche en cas d'anomalie).

03.4. FONCTIONS ASSUREES

Les dispositifs de stimulation phrénique visent à assurer la contraction du diaphragme. L'objectif chez les patients atteints de SLA est d'électrostimuler le muscle du diaphragme afin d'améliorer sa fonction tout en ralentissant son atrophie.

03.5. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 29, 14/12/2012), les actes associés à l'implantation d'un stimulateur diaphragmatique sont référencés sous les chapitres « Électromyographie [EMG] du cou et du tronc et mesure de pression sur le tronc », « Actes thérapeutiques sur le nerf phrénique », « Plastie du diaphragme pour éventration ».

AHQP005	Électromyographie du diaphragme par électrodes de surface, avec épreuve de stimulation du nerf phrénique
LLQD001	Mesure de la pression transdiaphragmatique par double ballonnet, par voie œsophagienne
AHLA002	Implantation d'électrode de stimulation du nerf phrénique par thoracotomie, avec pose d'un stimulateur externe
AHGA001	Ablation d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par thoracotomie
AHKA001	Changement d'électrode de stimulation du nerf phrénique, par thoracotomie
LLMC019	Plastie d'une coupole du diaphragme pour éventration, par coelioscopie

04. SERVICE ATTENDU

04.2. INTERET DU PRODUIT

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

04.2.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve retenus s'appuient sur :

- Un rapport d'étude clinique du 22 février 2011 sur l'étude pivot NCT00420719
- Une étude publiée en 2012 par Gonzalez-Bermejo *et al.*³

Deux études publiées en 2008 et 2009 par Onders *et al.*^{4,5} ainsi qu'une publication de 2010 par Schmiesing *et al.*⁶ n'ont pas été retenues. La publication de 2008 ne concernait pas exclusivement les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique avec hypoventilation alvéolaire, celle de 2009 reprenait des données préliminaires de l'étude pivot, enfin la publication de 2010 constituait un revue de cas cliniques. Pour ces raisons, ces éléments n'ont pas été retenus par la Commission.

³ Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Salachas F, Redolfi S, Straus C, Becquemin MH, Arnulf I, Pradat PF, Bruneteau G et al. Amyotroph Lateral Scler. 2012;13:44-54

⁴ Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, Bowman B, Yee J, Road J, et al. Complete worldwide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients. Surg Endosc 2008

⁵ Onders RP, Carlin AM, Elmo M, Sivashankaran S, Katirji B, Schilz R. Amyotrophic lateral sclerosis: the Midwestern surgical experience with the diaphragm pacing stimulation system shows that general anesthesia can be safely performed. Am J Surg. 2009;386-90

⁶ Schmiesing CA, Lee J, Morton JM, Brock-Utne JG. Laparoscopic diaphragmatic pacer placement--a potential new treatment for ALS patients: a brief description of the device and anesthetic issues. J Clin Anesth. 2010;549-52

L'étude pivot NCT00420719 est une étude multicentrique, contrôlée, non randomisée où le patient est son propre témoin, avec phase initiale de 3 mois. L'objectif initial était de démontrer un ralentissement de la dégradation fonctionnelle respiratoire des patients atteints de SLA, augmentant ainsi leur durée de vie, par la stimulation du diaphragme avec des électrodes placées par laparoscopie.

L'étude a été initiée en 2 phases. La première phase dite pilote a concerné 1 centre aux Etats-Unis puis une deuxième phase dite d'extension a concerné 8 centres supplémentaires

(7 centres aux États-Unis et 1 centre en France). Au total, 144 patients ont été inclus entre 2005 et 2009 et 106 ont été implantés avec le stimulateur NeuRx DPS RA/4. Une fois implantés, il était demandé au patient d'utiliser le stimulateur par sessions de 30 minutes, 3 à 5 fois par jour au minimum. Les patients étaient autorisés à l'utiliser plus s'ils le désiraient. Un suivi de 12 mois était prévu au protocole.

Le calcul initial du nombre de sujets avait évalué à 70 le nombre de patients sans VNI nécessaires pour répondre à l'objectif de la recherche. Cependant la pratique clinique ayant évolué au cours de l'étude (publications sur l'impact de la VNI sur les patients atteints de SLA) seulement 22 patients sans VNI étaient inclus dans la première phase de l'étude. Suite à l'expansion à la phase multicentrique plus de 78% des patients utilisaient la VNI. En raison de ce changement, le calcul de sujets initial basé sur la variation du taux de dégradation fonctionnelle respiratoire entre la phase initiale et la phase de traitement avec des patients n'utilisant pas la VNI ne devenait pas réalisable et l'objectif principal de l'étude n'a pas pu être atteint.

Les analyses rétrospectives décrites dans le **rapport clinique du 22 février 2011** avaient pour but de démontrer que le dispositif NeuRx DPS RA/4 remplit les conditions pour obtenir auprès de la Food and Drug Administration (FDA) le statut Humanitarian Device Exemption (HDE) chez les patients atteints de SLA et ayant une hypoventilation alvéolaire. Ces analyses ont été menées de façon rétrospective sur un sous-groupe de patients (sous-groupe HUD) remplissant les critères suivants : patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique avec un nerf phrénique considéré comme fonctionnel, jugé sur une contraction visible volontaire du diaphragme ou par une analyse de la conduction phrénique par une exploration électrophysiologique, et avec une hypoventilation alvéolaire.

Le critère de jugement principal de sécurité était défini par les événements indésirables, celui d'efficacité était défini par la survenue du décès ou le recours à la trachéotomie avec ventilation mécanique externe.

L'analyse de sécurité a concerné 86 patients de l'étude. L'analyse d'efficacité a concerné 84 patients de l'étude (2 exclusions : 1 perdu de vue et 1 inclusion à tort, absence des critères de nerf phénique fonctionnel).

Au total, concernant le critère de sécurité, 61 événements indésirables graves (autre que les décès et les trachéotomies avec ventilations mécaniques externes) ont été rapportés chez 36 patients.

Trois de ces événements indésirables graves ont été considérés comme liés ou probablement liés à la procédure d'implantation. Il s'agissait de deux capnothorax et d'un épisode d'insuffisance respiratoire aigue.

Une réaction à l'anesthésie a été notifiée chez un sujet inclus mais non implanté.

Concernant la survie des patients de l'étude, aucun patient n'est décédé dans les 30 jours post-implantation. Au cours des 12 mois de suivis prévus au protocole, 14 patients sont décédés et 5 ont eu une trachéotomie avec initiation d'une ventilation mécanique externe.

Après les 12 mois de suivis, 26 patients sont décédés et 8 ont eu une trachéotomie avec ventilation mécanique externe. Au total, 53 patients ont atteint le critère de survie de l'étude (40 décès et 13 trachéotomies avec instauration d'une ventilation mécanique

externe). La médiane de survie (courbe de Kaplan-Meier) des 53 patients ayant atteint le critère de survie de l'étude était de 56 mois (4,7 ans).

L'un des critères secondaires était une comparaison historique. Le groupe de comparaison avec VNI seule a été celui de l'étude Lechtzin *et coll.* Celui-ci était constitué de 43 patients atteints de SLA avec une CVF prédite $\geq 45\%$ lors de l'initiation de la VNI.

Les patients du sous-groupe HUD retenus pour la comparaison historique avec le groupe standard de Lechtzin ont été les patients qui avaient utilisé la VNI (avant ou après implantation) et qui avaient une CV $< 65\%$ au moment de l'implantation (n=43).

Des différences significatives entre les deux groupes ont été retrouvées, notamment sur les critères d'âge, de genre, de prescription de Riluzole et de score de l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA, ALSFRS-r⁷.

Cette comparaison rend compte d'une amélioration significative de la survie sans trachéotomie depuis le diagnostic et de la survie sans trachéotomie depuis la mise en route de la VNI (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Résultats comparaison historique Sous-groupe HUD versus Groupe Lechtzin

	Sous-groupe HUD VNI associée à NeuRx (n=43)	Groupe Lechtzin VNI seule (n=43)	Test
Survie sans trachéotomie depuis le diagnostic (mois)	37,5 $\pm$ 3,5	21,4 $\pm$ 5,8	<0,001
Survie sans trachéotomie depuis la mise en route de la VNI (mois)	20,9 $\pm$ 4,9	11,9 $\pm$ 2,2	<0,001

L'étude pivot comporte des limites notamment en raison de l'objectif principal qui n'a pas été atteint.

Le rapport clinique comporte également des limites, notamment en raison des analyses menées rétrospectivement sur un sous-groupe de patients constitué *a posteriori* et de la comparaison historique de faible niveau de preuve.

La publication Gonzalez-Bermejo *et al.*³ de 2012 rapporte les résultats d'une étude ancillaire à l'étude pivot NCT00420719. Son objectif était d'évaluer l'impact de la stimulation phrénique sur le sommeil des patients atteints de SLA. Cette étude a été menée uniquement dans le centre Français. Les patients ont eu une évaluation de leur sommeil à 3 puis 7 mois post-implantation, incluant un score mesuré sur l'échelle « Epworth sleepiness » et un enregistrement polysomnographique nocturne en laboratoire. Les principaux critères d'évaluation étaient le score « Epworth sleepiness », le temps total de sommeil, l'efficacité du sommeil, la latence d'endormissement, les mouvements oculaires rapides, la durée des stades du sommeil, le recensement des temps d'éveils et l'indice apnée-hypopnée pendant le sommeil et le sommeil paradoxal. Au total, sur les 24 patients répondant aux critères de l'étude ancillaire, seuls 18 patients disposaient des données permettant l'analyse comparative.

Les résultats montrent entre 3 et 7 mois une amélioration significative de l'efficacité du sommeil (+8% $\pm$ 12%, $p < 0,05$) avec une diminution des temps d'éveil au cours de la nuit d'enregistrement (-6h $\pm$ 7h, $p < 0,01$) et des réveils après endormissement (-59 min $\pm$ 73, $p < 0,01$).

Il n'a pas été observé d'enrichissement du sommeil profond et des mouvements oculaires rapides (sommeil paradoxal).

Cette étude comporte des limites notamment du fait de son effectif faible et de l'absence des résultats des examens de sommeil à 7 mois pour tous les patients.

⁷ Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R)

04.2.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Au cours de l'étude pivot NCT00420719, les événements indésirables suivants ont été rapportés :

- **Capnothorax** : cet événement indésirable est lié à la procédure d'implantation des électrodes, le gaz carbonique utilisé pendant la laparoscopie pour gonfler l'abdomen peut diffuser dans le thorax et conduire à un capnothorax. Dans le sous-groupe HUD, 16 patients ont été concernés par cet événement indésirable. Deux de ces événements ont été classés comme grave.
- **Insuffisance respiratoire** : un patient a eu une insuffisance respiratoire suite à des complications post-chirurgicales (migration du tube de gastrostomie à l'extérieur de l'estomac). Le patient a été placé sous ventilation mécanique et après échec de sevrage a été trachéotomisé. Ce patient n'a pas été inclus dans l'analyse d'efficacité.
- **Réaction à l'anesthésie** : un patient a eu une réaction grave à l'anesthésie (bradycardie et hypotension) avant la réalisation des incisions. Un événement vasovagal a été suspecté. Ce patient a été exclu de l'étude.
- **Infection au site de sortie percutanée** : une infection au site de sortie percutanée d'intensité légère à modérée a été rapportée chez 8 patients. Trois patients ont eu une récurrence d'infection 1 à 3 mois après le premier événement. Ces infections ont été traitées par antibiotiques. Aucun cas n'a nécessité l'explantation du stimulateur.
- **Gêne à la stimulation** : une gêne a été rapportée chez 22 patients d'intensité (légère pour 20 patients et modérée pour 2 patients). Ce problème a été résolu en ajustant les paramètres de stimulation dans la plupart des cas. Il n'a pas été résolu chez 2 patients mais ces derniers ont toléré la gêne et continué à utiliser le stimulateur.
- **Dysfonctionnement des composants de l'appareil** : 18 rapports de rupture d'anodes externes chez 18 patients et 44 rapports de rupture d'électrode externe chez 28 patients ont été recensés. Huit anodes sont sorties du corps chez 6 patients nécessitant un remplacement. Au total, 6 stimulateurs et 4 câbles ont été cassés. Aucun délogement de l'électrode de la membrane n'a été rapporté. Tous les rapports de dysfonctionnement de l'appareil ont pu être résolus et aucune reprise chirurgicale n'a été nécessaire. Les stimulateurs cassés ou les câbles des patients ont pu être remplacés par des pièces de rechange. Les dysfonctionnements des électrodes ont été résolus grâce à la réparation des connexions externes. Les dysfonctionnements des anodes ont également été résolus.

Au total, les résultats des études analysés ne démontrent pas d'impact clinique significatif du dispositif sur la survie et déclin de la capacité vitale forcée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique. L'intérêt thérapeutique doit être confirmé par des essais contrôlés randomisés bien menés chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique recevant une ventilation mécanique externe.

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt du système de stimulation du diaphragme NeuRx DPS RA/4 dans les indications revendiquées, à savoir chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique en hypoventilation alvéolaire avec un critère objectif de mise en place de la ventilation mécanique. Une étude, de méthodologie robuste, comparant la stimulation phrénique associée à la VNI versus VNI seule est nécessaire pour pouvoir conclure à une quelconque modification (amélioration ou aggravation) de la survie des patients traités par le dispositif analysé dans les indications revendiquées.

Deux études en cours ont été identifiées.

· Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) RESPISTIM-SLA.

L'étude pose l'hypothèse suivante : « l'utilisation de la stimulation phrénique intradiaphragmatique à faible intensité dans la SLA, au début de l'atteinte diaphragmatique

et chez les malades présentant un nerf phrénique fonctionnel, ralentirait la dégradation du diaphragme et retarderait le recours à l'assistance respiratoire ». Ce PHRC est en cours dans les 17 centres français.

Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée contrôlée en double aveugle sur 36 mois. L'objectif principal est de démontrer que la stimulation phrénique intradiaphragmatique retarde le recours à la VNI dans la SLA et le critère principal de jugement est la survie sans VNI. Les critères posant l'indication de la VNI seront ceux issus du consensus national sur la prise en charge de la SLA de 2006.

Le protocole prévoit l'inclusion de 37 patients par groupe (taux de survie sans VNI à 2 ans estimé à 2,5% dans le groupe non stimulé et à 15% dans le groupe stimulé – puissance 80% et risque alpha 5%).

Sont exclus de cette recherche les patients qui présentent un des critères objectif de mise en place de VNI (CV <50% ou PImax et SNIP <60% ou désaturations nocturnes plus de 5% du temps en dessous de 90% en l'absence de SAOS ou PaCO₂ > 45 mm Hg).

· L'étude DiPALS, Diaphragm pacing in motor neuron disease

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique randomisée contrôlée en ouvert dont l'objectif est d'évaluer l'effet de la stimulation phrénique intradiaphragmatique sur la survie des patients atteints de SLA avec une faiblesse des muscles respiratoires.

Le protocole prévoit l'inclusion de 108 patients dans 5 centres au Royaume-Uni. Les patients seront répartis aléatoirement dans 2 groupes, 1) un groupe recevant le VNI seule et 2) un groupe recevant la VNI couplée au dispositif de stimulation phrénique intradiaphragmatique.

D'après les données du UK Clinical Research Network⁸, la fin des inclusions est prévue au 30 août 2013 et 34% du recrutement serait atteint.

Les données de l'étude DiPALS (Diaphragm pacing in motor neuron disease) mise en place en 2012 pourraient apporter des éléments de réponse sur la survie des patients atteints de SLA avec insuffisance respiratoire traités par stimulation intradiaphragmatique.

D'autre part, les données du PHRC RESPISTIM-SLA mis en place en France en 2012, devraient permettre de mieux définir la place du dispositif dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de SLA.

04.2.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'existe aucun traitement curatif de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA).

En 2006, la HAS a publié des recommandations professionnelles pour la prise en charge des personnes atteintes de SLA sur la base d'une conférence de consensus⁹.

La prise en charge doit être multidisciplinaire et avoir pour objectif d'accompagner le patient et son entourage tout au long de l'évolution de la maladie. Elle associe des traitements pharmacologiques (à visée étiologique et à visée symptomatique) et une prise en charge fonctionnelle (kinésithérapie, appareillage), notamment pour suppléer les fonctions vitales.

Le riluzole^{10,11} est le seul médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la SLA. C'est un antiglutamate, toutefois son mode d'action reste un inconnu. Sa prescription est recommandée dès le diagnostic suspecté. Il est indiqué

⁸ <http://public.ukcrn.org.uk/search/StudyDetail.aspx?StudyID=10660> [consulté le 18-01-2013]

⁹ HAS - 2006 Recommandations sur la prise en charge des personnes atteintes de Sclérose Latérale Amyotrophique. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_409014/prise-en-charge-des-personnes-atteintes-de-sclerose-laterale-amyotrophique?xtmc=&xtcr=3

¹⁰ Avis de la Commission de la transparence. 5 mai 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/rilutek_-_ct-7135.pdf

¹¹ Avis de la Commission de la transparence 13 avril 2005. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031829.pdf>

pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée. Il n'a toutefois pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la maladie.

Les thérapeutiques médicamenteuses symptomatiques s'adressent aux symptômes généraux, mais aussi aux signes plus spécifiques d'atteinte de la voie cortico-spinale et de la corne antérieure (douleurs, spasticité, labilité émotionnelle, troubles salivaires, fatigue, dépression et anxiété, troubles du sommeil etc.).

La prise en charge fonctionnelle concerne les traitements physiques, les aides apportées à l'aménagement de l'environnement immédiat, les soins d'hygiène et de confort, les aides à la communication et le soutien psychologique.

Les recommandations indiquent qu'un bilan initial précis doit évaluer les systèmes musculo-squelettique et respiratoire ainsi que les répercussions de leurs altérations.

Les malades atteints de SLA sont ensuite suivis de manière trimestrielle depuis le diagnostic, à la recherche de signes d'hypoventilation alvéolaire.

La ventilation mécanique, notamment la VNI au masque, a montré une efficacité dans la SLA^{12,13} sur l'amélioration de la survie, du sommeil et du confort des patients malgré la progression du handicap physique qui n'est pas modifié par la ventilation.

Il est ainsi recommandé⁹ de proposer une ventilation mécanique en cas de symptômes pouvant être liés à l'hypoventilation alvéolaire (grade B), nocturne ou diurne (dyspnée, orthopnée, fragmentation du sommeil, ronflements, apnées nocturnes, réveil brusque avec sensation d'étouffement, somnolence diurne, fatigue, céphalées matinales, détérioration cognitive inexpliquée), associés à un des critères objectifs suivants :

- PaCO₂ > 45 mmHg,
- CV < 50 % de la théorique,
- SpO₂ < 90 % pendant plus de 5 % du temps d'enregistrement nocturne,
- en l'absence de syndrome d'apnées du sommeil obstructif évident et/ou 5 minutes consécutives avec une SpO₂ < 89 %,
- PI max et SNIP < 60 % de la valeur prédite (grade C).

La durée de la VNI dépend de l'atteinte respiratoire. En général, elle est tout d'abord instaurée la nuit puis un peu au cours de la journée. Il arrive que certains malades en aient besoin 24 h/24h.

En cas d'échec ou d'intolérance à la VNI (3 à 5%) ou en cas d'encombrement bronchique réfractaire aux techniques de drainage bronchique instrumentales (plus fréquemment observé dans les formes bulbaires), la trachéotomie peut-être proposée et discutée⁹. En pratique, le recours à la ventilation invasive par trachéotomie est moins fréquent et fait l'objet de discussions établies le plus précocement possible¹⁴.

La stimulation phrénique vise à assurer la contraction du diaphragme. Dans le cas des patients atteints de SLA, l'objectif est d'électrostimuler le diaphragme afin d'améliorer sa fonction tout en ralentissant son atrophie.

Cette technique serait complémentaire des techniques de prise en charge respiratoire, notamment en adjuvant à la VNI. Elle pourrait également avoir une place potentielle très en amont dans l'organigramme thérapeutique, c'est-à-dire lorsque le muscle diaphragmatique du patient n'est pas trop altéré et qu'aucune ventilation mécanique n'est nécessaire.

¹² Radunovic A, Annane D, Jewitt K, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD004427

¹³ NICE – 2012. Motor neurone disease - non-invasive ventilation: NICE guideline
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13057/57881/57881.pdf>

¹⁴ Société française de santé publique. Évaluation du centre de référence national de la prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique de Paris. Mai 2008. <http://www.sfsp.fr/activites/file/rapportSLA.pdf>

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place du système de stimulation du diaphragme NeuRx DPS RA/4 dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SLA.

04.3. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.3.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot est une maladie neurodégénérative caractérisée par une paralysie musculaire progressive due à une dégénérescence des motoneurons du cortex moteur primaire, de la voie corticospinale, du tronc cérébral et de la moelle épinière. L'origine de la maladie est inconnue. Les études épidémiologiques indiquent que la SLA résulte probablement de l'interaction d'une susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux.

L'évolution peut être lente, rapide, par pallier avec des formes variées. Les formes débutantes peuvent être spinales (atteinte des membres et du tronc) ou bulbaires (troubles de la phonation et/ou de la déglutition).

La SLA se complique fréquemment au cours de son évolution d'une dégradation de la fonction des muscles respiratoires, dont le diaphragme. La paralysie est progressive et entraîne une insuffisance respiratoire conduisant au décès dans les 2 à 3 ans (forme bulbaire) ou dans les 3 à 5 ans (forme spinale).

L'atteinte des muscles respiratoires par le processus dégénératif de la SLA a un impact majeur sur le quotidien des patients. C'est une cause d'essoufflement et de perturbations du sommeil, avec un retentissement considérable sur la qualité de vie et le pronostic.

Le pronostic vital étant corrélé avec l'évolution de la fonction respiratoire, son évaluation est primordiale.

04.3.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Il existe 17 centres de références pour la prise en charge de la SLA en France¹⁴.

Les données épidémiologiques Européennes disponibles indiquent une prévalence estimée de la maladie de 5,2/100 000¹⁵. L'âge au début de la maladie est en moyenne de 55 ans. Elle atteint 1,5 homme pour 1 femme et 5 à 10 % des cas sont des formes familiales. En France, 1 000 nouveaux cas par an sont dénombrés soit au total 6 000 cas¹⁶.

La médiane de survie sans assistance respiratoire est de 19 mois après les premiers symptômes¹⁷ et de 7 mois après le diagnostic de l'atteinte du muscle diaphragmatique¹⁸.

La ventilation non invasive prend une place de plus en plus importante dans les modalités de prise en charge des patients. Elle peut concerner jusqu'à 75% des patients selon les centres.

¹⁵ Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet, série Maladies Rares. Mai 2012 – Numéro 1. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf

¹⁶ ALD N°9 – Sclérose latérale amyotrophique . Janvier 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_538662/ald-n-9-sclerose-laterale-amyotrophique?xtmc=&xtcr=1

¹⁷ Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Feb 1;171(3):269-74

¹⁸ Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, Mehiri S, Attali V, Behin-Bellhesen V, Meininger V, Derenne JP. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Mar;161(3 Pt 1):849-56.

04.3.3. IMPACT

La sclérose latérale amyotrophique est une pathologie grave dont le traitement constitue un intérêt de santé publique majeur. Le développement de nouvelles solutions thérapeutiques répond à cet intérêt. Cependant, **les données cliniques disponibles concernant le système de stimulation du diaphragme NeuRx DPS RA/4 sont insuffisantes pour établir son intérêt de santé publique pour le traitement des patients atteints de SLA en hypoventilation alvéolaire avec un critère objectif de mise en place de la ventilation mécanique. Cette nouvelle modalité de traitement doit faire l'objet d'évaluations complémentaires.**

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