



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 19 décembre 2023

1. Examen — Demande d'inscription (LPP) — ENTERRA II NEUROSTIMULATEUR : Neurostimulateur gastrique implantable (7254)

M. le Président.- Je vous propose que nous continuions avec une demande d'inscription d'un neurostimulateur gastrique implantable, ENTERRA II.

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais maintenant vous présenter la demande d'inscription du neurostimulateur gastrique implantable ENTERRA II. Il s'agit d'une demande d'inscription pour la gastroparésie réfractaire. C'est la première demande d'inscription pour le dispositif et il y a également une demande de création d'acte associé.

Pour commencer, voici quelques éléments de contexte sur la pathologie, compte tenu du fait que c'est le premier dispositif qui est évalué par la commission dans cette indication. La gastroparésie est une pathologie caractérisée par les sociétés européennes par la conjonction de symptômes épigastriques qui vont perdurer pendant plus de trois mois, associée à un retard de vidange gastrique en l'absence d'obstruction mécanique. Elle peut avoir différentes origines, particulièrement diabétique, chirurgicale ou idiopathique. C'est donc une maladie chronique invalidante qui peut entraîner une réduction importante de la qualité de vie des patients.

En termes de diagnostic, cela commencera par la réalisation d'une endoscopie digestive haute, qui permet d'exclure ou non une cause obstructive métabolique ou neurologique qui pourrait expliquer les symptômes observés. Deux tests validés qui sont développés dans la fiche de synthèse existent pour établir le diagnostic définitif de gastroparésie. Il s'agit du test par scintigraphie et du test de vidange gastrique respiratoire, qui est une alternative non irradiante.

C'est une maladie qui a le statut de maladie orpheline, donc très peu de données épidémiologiques fiables sont disponibles dans la littérature. Néanmoins, on peut estimer la prévalence dans la population générale de l'ordre de 21,5 à 24,2 pour 100 000 avec une prévalence plus importante chez la femme que chez l'homme.

En termes de stratégie thérapeutique, la première ligne de traitement reposera sur la mise en place de mesures hygiénodététiques, en particulier la prise de petits repas fréquents et la favorisation des liquides par rapport aux solides. En deuxième ligne de traitement pourront être associés des traitements médicamenteux tels que des antiémétiques ou des prokinétiques. En troisième ligne de traitement, cela reposera sur des traitements endoscopiques ou chirurgicaux qui ont plus ou moins démontré leur efficacité dans la gastroparésie, qui sont par exemple l'injection de toxine botulique dans le pylore, la pyloromyotomie par voie endoscopique, la gastrectomie, la pyloroplastie ou, ce qui va nous intéresser aujourd'hui, l'électrostimulation gastrique.

Concernant le dispositif, il s'agit d'un neurostimulateur gastrique implantable composé de dispositifs implantables : un neurostimulateur en alliage de titane alimenté par une pile à l'oxyde de vanadium, qui constitue la source d'alimentation qui va être implantée dans une poche sous-cutanée, auquel vont être reliées des sondes intramusculaires qui disposent d'une électrode, qui va être fixée au niveau de l'estomac. Elles vont être fixées de manière parallèle l'une à l'autre et vont délivrer la stimulation aux tissus visés.

Ce dispositif implantable va être associé à des dispositifs de support qui sont un programmeur clinicien et une carte d'application qui vont permettre l'activation et le paramétrage du système. Ce système va générer des impulsions électriques de haute fréquence et basse énergie qui vont se propager jusqu'aux muscles gastriques via les électrodes.

J'en viens maintenant à la demande. Il s'agit de la première demande d'inscription. L'indication revendiquée est la suivante : les patients souffrant de gastroparésie pour lesquels les mesures hygiénodietétiques en première ligne et les traitements médicaux de référence (métoclopramide et/ou dompéridone) prescrits hors AMM en deuxième ligne de traitement sont sans effet pendant trois mois.

L'électrostimulateur gastrique ENTERRA constitue une troisième ligne de traitement. Il est revendiqué une ASA III par rapport à l'association de mesures hygiénodietétiques et la prise pendant trois mois de médicaments de référence dans un cadre hors AMM.

Cette revendication repose sur les critères d'amélioration suivants : l'amélioration de la fréquence des vomissements, de la sévérité des nausées, de la qualité de vie, des troubles anxieux et dépressifs, de l'état nutritionnel, des marqueurs orientés physiopathologie comme le temps de vidange gastrique, l'arrêt des suppléments alimentaires, des nutriments entéraux/parentéraux et des prokinétiques, la diminution de la fréquence de recours au système de santé et la valorisation des impacts du traitement par électrostimulation gastrique.

En termes de modalités de prescription, il est revendiqué qu'en cas d'échec des mesures hygiénodietétiques et traitements médicamenteux, si un diagnostic positif de gastroparésie est posé, un traitement par électrostimulation gastrique est envisageable sous conditions. L'indication de neurostimulateur devra être posée par le gastroentérologue en charge du patient qui orientera par la suite le patient vers une équipe de chirurgie digestive. L'activation du neurostimulateur et son paramétrage initial seront effectués par le gastroentérologue ou le diabétologue en charge du patient et il n'est pas envisagé la constitution de centres experts pour la prescription ou la pose du neurostimulateur.

En termes de suivi, il y aura des interventions directement en postopératoire et à long terme, le suivi sera réalisé par le gastroentérologue, avec en particulier une surveillance annuelle des batteries qui est conseillée.

En parallèle, il y a une demande de création d'acte puisqu'aucun acte spécifique n'existe. Il y a la demande de création de deux actes d'implantation, l'un par coelioscopie et un par laparotomie, un acte pour le changement du stimulateur gastrique sous-cutané, deux actes pour l'ablation, encore une fois par coelioscopie ou par laparotomie.

Ce sera un acte qui sera réalisé sous anesthésie générale dans un bloc opératoire de chirurgie digestive, avec une durée moyenne d'une heure et demie à deux heures pour l'implantation et de l'ordre d'une heure pour le changement ou l'ablation. Il y a également la demande de création d'un acte pour le réglage initial ou la reprogrammation d'un stimulateur gastrique sous-cutané, qui sera réalisé par le gastroentérologue ou le diabétologue en charge du patient.

J'en viens maintenant aux éléments de preuve. Pour ce dossier, nous disposons de treize études spécifiques dont six n'ont pas été retenues du fait de leur faible qualité méthodologique

principalement. Nous avons retenu une méta-analyse, une étude multicentrique prospective randomisée ainsi que sa phase d'extension, une étude monocentrique prospective non randomisée, deux études avec recueil rétrospectif des données non randomisées et un registre de surveillance prospective multicentrique.

Concernant la méta-analyse de Saleem et collaborateurs, son objectif était d'évaluer l'efficacité de l'électrostimulation gastrique pour la prise en charge de la gastroparésie et des symptômes de type gastroparésie. Les études incluses étaient des études dans lesquelles les patients avaient plus de 18 ans, comparant l'efficacité d'une stimulation électrique haute fréquence pour la gastroparésie réfractaire ou des vomissements réfractaires par rapport à un groupe contrôle. C'était des études contrôlées randomisées. Les critères de jugement étaient multiples et non hiérarchisés. Il s'agissait principalement de scores évaluant les symptômes des patients avant et après traitement et de scores de qualité de vie.

Au total, il y a eu neuf études incluses. Cela correspond à 740 patients avec des durées de suivi qui allaient de 1 à 24 mois. Les résultats étaient distingués entre les études contrôlées randomisées en aveugle et celles en ouvert. Concernant les études contrôlées randomisées en aveugle, les résultats relatifs au score total des symptômes étaient en faveur d'un traitement par ENTERRA, quelle que soit la date d'évaluation des symptômes.

Malgré tout, on relève une hétérogénéité des études qui était modérée voire élevée pour certains critères. Concernant les études en ouvert, elles ont également rapporté des résultats plutôt en faveur du traitement par ENTERRA II, que ce soit pour l'évaluation des symptômes ou la qualité de vie et la vidange prétraitement et post-traitement. Encore une fois, on note une hétérogénéité modérée voire élevée des études retenues.

En termes de limite, on peut noter le fait qu'il y a eu l'inclusion de patients qui étaient atteints de symptômes de types gastroparésie, et pas forcément de gastroparésies avérées. Les scores utilisés dans les études et les durées de suivi étaient variés. Les critères de jugement étaient multiples et non hiérarchisés. Les résultats relatifs à certains critères évalués n'étaient pas précisés. Il y avait une hétérogénéité élevée des études sur certains critères et la consommation des traitements concomitants n'était pas précisée.

Par la suite, nous avons l'étude de Ducrotte et collaborateurs, qui était une étude prospective, multicentrique, randomisée en double aveugle en cross-over, qui évaluait l'efficacité de l'électrostimulation gastrique et analysait l'étendue des changements dans l'inconfort gastrique, le contrôle du diabète chez les patients diabétiques et l'amélioration de la qualité de vie chez des patients qui étaient atteints de vomissements réfractaires associés ou non à une gastroparésie.

Les critères de jugement principaux étaient la diminution de la fréquence des vomissements et l'amélioration de la qualité de vie par le score GIQLI, qui est un score avec différents items, le score total allant de 0 à 144. Plus le score est élevé, plus cela correspond à une qualité de vie améliorée. Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés étaient les symptômes digestifs, le statut nutritionnel, la vidange gastrique et le contrôle du diabète.

Les patients inclus étaient des patients qui souffraient de vomissements ou de nausées chroniques depuis plus de 12 mois, idiopathiques, associés à un diabète ou post-chirurgicaux. Il

devait y avoir une absence d'obstruction mécanique ou de cause neurologique et les symptômes étaient réfractaires aux traitements antiémétiques et prokinétiques. Les patients de plus de 70 ans ou atteints d'un autre trouble de la motilité digestive n'étaient pas inclus.

Il y a eu différentes phases au cours de cette étude. Dans un premier temps, il y a eu une sélection des patients puis le dispositif était implanté, mais laissé en mode inactivé pendant un mois. Il y avait ensuite une randomisation des patients dans deux groupes et soit le dispositif était d'abord activé pendant 4 mois puis inactivé, soit c'était l'inverse, le dispositif était d'abord inactivé, puis activé pendant 4 mois.

Il y a eu des visites de suivi à 1, 5 et 9 mois. Au total, 172 patients ont été inclus dont 72 diabétiques et 100 non-diabétiques.

En termes de résultats relatifs aux critères de jugement principaux, on note que dans la population totale, lorsque le dispositif était inactivé, il y avait une diminution de la proportion de patients qui notaient au moins un épisode de vomissement par mois et une augmentation de la proportion de patients qui rapportaient moins d'un épisode de vomissement par mois. On constatait la même chose distinctement dans la population diabétique et non diabétique. En ce qui concerne le score GIQLI, il a également été rapporté une amélioration de ce score dans les différentes populations évaluées, mais celle-ci n'était pas significative.

Il n'y a eu aucune différence significative rapportée relative au critère de jugement secondaire et en termes d'effet indésirable, il a été principalement rapporté des douleurs au niveau du site d'implantation, des infections au niveau de la poche abdominale et un cas d'hématome. Il y a eu un retrait du dispositif qui a été réalisé chez trois patients suite à des complications.

Au niveau des limites, on peut noter la multiplication des critères de jugement, l'absence de hiérarchisation des critères de jugement secondaires et de contrôle du risque alpha. La durée de suivi était relativement courte, elle était de 9 mois. La comparabilité des groupes n'avait pas été évaluée. Les patients inclus étaient des patients atteints de gastroparésie avérée ou non avérée. S'agissant d'une étude en cross-over, l'évaluation de l'interaction des périodes de traitement n'avait pas été rapportée et encore une fois, la consommation de traitements concomitants n'était pas précisée.

Par la suite, nous avons l'étude de Gourcerol et collaborateurs, qui était l'extension de l'étude précédente, qui cette fois-ci était réalisée en ouvert. Tous les électrostimulateurs étaient activés. L'objectif était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et le coût-efficacité du système ENTERRA. Des visites de suivi étaient réalisées à 12, 18 et 24 mois. Les critères de jugement non hiérarchisés étaient l'efficacité du traitement évaluée par le score GIQLI à 12, 18 et 24 mois et une échelle visuelle analogique non graduée, le statut nutritionnel évalué par le poids et l'IMC, et l'analyse du coût-efficacité, donc les données relatives à ce critère ne seront pas présentées aujourd'hui.

Il y a eu 142 patients qui ont poursuivi l'étude dont 82 diabétiques et 60 non-diabétiques. En termes de résultats, ils rapportent une amélioration du score GIQLI par rapport à l'inclusion dans la population totale et dans les deux populations distinctes. De même pour la fréquence des vomissements, la proportion de patients rapportant au moins un épisode de vomissement par

mois a diminué par rapport à l'inclusion et celle rapportant moins d'un épisode par mois a augmenté par rapport à l'inclusion.

Il a été rapporté également une amélioration du statut nutritionnel. En termes d'événements indésirables, on retrouvait encore une fois les troubles gastrointestinaux, des douleurs au site d'implantation, une infection de la poche sous-cutanée, mais aucune complication n'a cette fois entraîné le retrait du dispositif.

En termes de limites, on retrouve le fait que c'était une étude en ouvert et qu'il y avait une multiplicité des critères de jugement non hiérarchisés et une variabilité de la valeur de référence, donc les critères de jugement étaient parfois comparés à la valeur à l'inclusion ou à la valeur à 9 mois sans justification de cela.

Par la suite, nous avons donc une bibliographie d'études spécifiques. La première était une étude prospective monocentrique simple bras en ouvert qui évaluait l'efficacité de l'électrostimulation gastrique sur les symptômes réfractaires de gastroparésie. 150 patients ont été inclus dont 138 suivis avec une durée de suivi moyenne de 17 mois. Les résultats relatifs à l'efficacité ont rapporté une amélioration des symptômes par les patients pour la majorité des patients, avec un score CPGAS, qui représente l'efficacité évaluée par les patients.

C'est un score qui va de -7 à +7, le score de +7 signifiant que le traitement avait permis de beaucoup améliorer les symptômes. Un score égal à 4 correspondait à des symptômes modérément améliorés. On peut voir ici que dans la population de patients diabétiques, la proportion de patients rapportant un score au moins égal à 4 était majoritaire, ce qui n'était pas le cas dans la population totale ou les patients atteints de gastroparésie idiopathique.

En termes de tolérance, les principaux effets indésirables étaient les douleurs au niveau du site d'implantation. On peut noter cependant comme limite le fait que c'était une étude monocentrique, simple bras, en ouvert, avec des critères de jugement multiples non hiérarchisés. Nous disposons également de deux études avec recueil rétrospectif des données non randomisées simple bras qui rapportaient les résultats à long terme de l'électrostimulation. La première a inclus 119 patients. Seulement 28 ont été analysés, mais avec un suivi moyen de 39 mois.

Les résultats relatifs à la sévérité des symptômes étaient évalués à l'aide du score GCSI, qui est un index qui permet d'évaluer la sévérité des symptômes relatifs à la gastroparésie. Là, plus le score était élevé, plus les symptômes étaient sévères. Il est rapporté ici que le score à 1 an était, dans la population diabétique et idiopathique, inférieur au score préopératoire. Cela est confirmé à 2 ans, mais on retrouve quand même un score qui est légèrement augmenté par rapport au score à 1 an postopératoire.

Il était rapporté également une diminution de la consommation d'opioïdes et de prokinétiques après implantation par rapport à la consommation avant implantation.

La dernière étude a évalué l'efficacité et la sécurité à long terme de la stimulation gastrique chez les patients atteints de nausées et vomissements réfractaires. 50 patients ont été inclus et 37 analysés, mais le suivi moyen était de 10,5 ans. Au niveau de l'efficacité, il a été rapporté une amélioration du critère de jugement principal chez la majorité des patients après 10 ans de suivi.

L'amélioration était définie par une diminution d'au moins 1 point du score GIQLI relatif aux nausées et aux vomissements. En termes de tolérance, il n'y a eu aucun cas d'infection post-chirurgicale, 2 décès sans lien avec le dispositif et 7 explantations au total suite à des complications. Malgré les résultats rapportés, on note le fait que c'était des études non randomisées avec des critères de jugement non hiérarchisés, des études monocentriques avec un recueil rétrospectif des données et un faible nombre de patients qui étaient inclus dans l'analyse finale.

La dernière étude dont on disposait était en fait un registre PSR, donc un registre multicentrique non randomisé prospectif de surveillance post-commercialisation. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du système ENTERRA II afin de démontrer la réponse globale clinique après 6 mois. L'objectif de sécurité était de rapporter tous les événements indésirables liés au dispositif, à la thérapie et à la procédure tous les ans pendant au moins 5 ans. Il y avait des visites de suivi prévues environ tous les 6 mois la première année, puis environ tous les 12 mois.

Les données collectées au cours des visites de suivi étaient la réponse clinique globale — nous n'avons pas de détails plus précis sur la manière de l'évaluer — et les données relatives au dispositif telles que les événements indésirables ou la défaillance du dispositif. Il y a eu 3 centres européens qui ont inclus 50 patients, principalement des patients atteints de gastroparésie, diabétiques, principalement des femmes. La durée moyenne de suivi était de l'ordre de 2 ans.

En termes de résultats relatifs à l'efficacité, il a été rapporté une amélioration de la réponse clinique globale chez la majorité des patients. On note quand même une forte diminution du nombre de patients évalués au cours du temps. En termes de tolérance, il a été rapporté des cas d'infection dont un ayant entraîné l'explantation du neurostimulateur, mais également des cas de délogement de sonde ou d'impédance élevée. Il y a eu 2 décès rapportés sans lien avec le dispositif.

En termes de matériovigilance sur la période 2017-2022, il a été rapporté dans le monde un taux d'incident de 8 %, et, en Europe et en France, un taux d'incident de 1 %.

En parallèle des données fournies, nous avons contacté le Professeur Mion pour obtenir son expertise sur le sujet et sur le dispositif. Pour résumer, il nous a confirmé que le dispositif ENTERRA II était un traitement de troisième ligne en cas d'échec des mesures hygiénodietétiques et du traitement médicamenteux qui peut également s'envisager en cas d'échec d'autres techniques telles que le botox pylorique ou la pyloromyotomie endoscopique.

Il estime que les principaux critères de jugement cliniquement pertinents pour permettre d'évaluer l'efficacité des traitements de la gastroparésie sont la diminution des nausées et des vomissements, la correction ou la stabilisation de l'état nutritionnel et l'amélioration de l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques avec gastroparésie diabétique. Il juge que le dispositif ENTERRA II représente un progrès thérapeutique important car il permettrait notamment d'entraîner une diminution des passages aux urgences et d'améliorer la prise en charge des patients avec des symptômes sévères.

Selon lui, les résultats des études sont globalement pertinents avec sa pratique professionnelle, mais il souligne tout de même le fait qu'il y a une absence de bénéfice de cette technique pour

certain patients, notamment ceux atteints de gastroparésie idiopathique, sans qu'il y ait la possibilité de prédire le résultat à l'avance. Il estime qu'environ 200 patients par an sont susceptibles de bénéficier d'un traitement par ENTERRA II.

Contrairement à ce qui a été revendiqué par le demandeur, selon lui, des centres experts sont indispensables, notamment pour permettre une bonne sélection des patients et de confirmer l'indication au cours de réunions de concertation pluridisciplinaires. Il a insisté sur l'importance qu'il y aurait à suivre les patients implantés, notamment l'établissement d'un registre qui pourrait permettre de confirmer l'intérêt de la procédure. En termes de formation, il estime que la chirurgie est relativement simple, mais qu'un accompagnement serait nécessaire dans les premiers temps pour le développement de l'activité.

Pour résumer, il s'agit de la première demande d'inscription pour ENTERRA II dans l'indication suivante, à savoir les patients souffrant de gastroparésie pour lesquels les mesures hygiénodététiques en première ligne et les traitements médicaux de référence prescrits hors AMM en deuxième ligne sont sans effet pendant 3 mois. L'indication d'électrostimulation gastrique ENTERRA est donc un traitement de troisième ligne. Ils revendiquent une ASA III par rapport à l'association de mesures hygiénodététiques et la prise pendant 3 mois de médicaments de référence dans un cadre hors AMM. En termes de données, nous disposons de sept études spécifiques et d'un rapport d'expert.

Ce tableau reprend les principaux résultats des études que nous avons analysées relatifs aux critères qui ont été jugés cliniquement pertinents par l'expert, qui étaient les nausées, les vomissements, la correction ou la stabilisation de l'état nutritionnel et l'amélioration de l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques.

Globalement, comme vous pouvez le voir, la méta-analyse a bien rapporté une amélioration des nausées et des vomissements qui n'était pas significative. L'étude contrôlée randomisée en double aveugle a rapporté une amélioration significative des nausées et vomissements, mais pas de l'état nutritionnel ou de l'amélioration de l'hémoglobine glyquée. La phase d'extension en ouvert de l'étude précédente a rapporté une amélioration des nausées et vomissements, mais pas de l'état nutritionnel, mais cette amélioration n'était pas significative. L'étude prospective simple bras en ouvert et les deux études avec recueil rétrospectif ont rapporté une amélioration non significative des nausées et des vomissements.

En ce qui concerne le registre de surveillance post-commercialisation, nous n'avons pas plus de détails sur les symptômes évalués. J'en ai terminé pour la présentation.

M. le Président.- Merci beaucoup. Qui veut prendre la parole ? Françoise ?

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- J'étais frappée, dans tout ce dossier, par le fait qu'on a l'impression qu'on améliore vraiment certains patients, parce que c'est une pathologie très éprouvante, même si elle est très rare, puisque cela pourrit la vie des gens et on a l'impression que certains sont améliorés même lorsqu'on met leur stimulateur sur off. C'est un peu paradoxal.

Peut-être que cela passe par ce qu'a dit Monsieur Mion, qui est la sélection des patients puisque dans les études, vous avez vu qu'il y a des patients qui ont des pathologies un peu variées, certains qui ont parfois de vraies gastroparésies, d'autres qui n'ont pas été explorés dans ce sens.

Il y a quelque chose qui m'a frappée. C'est le fait qu'on ait des études avec un suivi à 10 ans, ce qui est quand même extrêmement rare dans une pathologie avec du matériel. Pour cette raison, on a l'impression que cela a un intérêt quand même, même si le joli tableau que vous avez fait sur les critères des études est un peu déprimant, puisqu'on voit « non significatif » partout. J'étais plutôt partisan de défendre la technique compte tenu du recul qu'il y a et de la pathologie sous-jacente pour laquelle on a l'impression qu'il n'y a pas grand-chose d'efficace.

Une de mes questions était la suivante. Si on retient ce matériel comme positif, ne faut-il pas, plutôt que de dire « on compare à des choses dont on sait qu'elles ne marchent pas » - puisqu'ils ont dit que l'indication, c'était que ni l'alimentation ni les médicaments hors AMM ne fonctionnaient, ce qu'il faut quand même écrire noir sur blanc, ce qui est un peu compliqué, je trouve - le comparer à l'absence d'alternative thérapeutique, puisqu'il y en a d'autres ?

J'ai vu qu'il y avait du BOTOX. Il y a plein d'autres choses qui sont faites, même si ce n'est pas à grande échelle. C'était donc une de mes questions.

Sur le plan du matériel, je crois qu'il n'y a pas de données, mais dans le matériel et les pacemakers en particulier, je suis très intéressée par les possibilités de retirer ce qu'on a mis et qui ne sert pas ou qui a des complications. J'ai vu qu'il y a du matériel qui a été retiré et je n'ai pas l'impression que ce soit très difficile à faire. Je ne sais pas si vous avez des données là-dessus.

Le chef de projet, pour la HAS.- Concernant le retrait du dispositif, nous avons questionné le Professeur Mion qui nous a, a priori, dit que ce n'était pas compliqué à retirer, que le dispositif était plus ou moins fait pour être retiré en cas de besoin, et donc qu'il n'y avait pas de difficulté particulière à retirer le dispositif.

Pour votre première question, c'est vrai qu'il y a d'autres alternatives thérapeutiques, et notamment le Professeur Mion nous avait précisé qu'ENTERRA pourrait être posé potentiellement en cas d'échec des traitements médicamenteux et des mesures hygiénodététiques, mais également en cas d'échec des autres traitements endoscopiques ou chirurgicaux. Après, nous ne disposons pas vraiment d'études qui nous auraient été fournies et qui permettraient de comparer l'efficacité d'ENTERRA par rapport à ces traitements-là.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- On a quand même l'impression que ce sont des gens chez qui on ne peut pas faire grand-chose. Je trouvais que l'absence d'alternative thérapeutique était à discuter.

J'ai vu aussi que la durée de vie des boîtiers était de 5 ans. Il y a des études à 10 ans, ce qui prouve que les gens ont eu plusieurs interventions, je pense. Ensuite, il y a un petit post-scriptum qui met « chez certains patients, la durée de vie du boîtier est de 3 mois parce que ce sont des patients chez qui on est obligé de programmer une intensité de stimulation élevée ». J'avais posé la question, mais je ne sais pas si le fabricant a pu répondre à cela, de savoir comment on mesure le seuil de stimulation du boîtier.

Ma deuxième question était la suivante. Quel pourcentage de gens ont une durée de vie de boîtier qui dure quelques mois seulement ? C'est quand même assez lourd, ce sont de gros boîtiers qui font deux fois la taille d'un pacemaker. Il faut le mettre à 4,5 centimètres de paroi, en dessous, pour ne pas qu'il s'extériorise, chez des gens qui, dans mon esprit, s'ils vomissent tout le temps, ne sont pas très gros. C'est un peu compliqué, je pense.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour la première question, nous l'avons posée au fabricant et il n'y a pas vraiment de système qui permet de s'assurer que le muscle est bien stimulé par le dispositif. Pour la durée de vie, le fabricant ne nous a pas rapporté de proportion particulière, mais a priori, c'est vraiment pour des patients très particuliers pour lesquels. Pour avoir une durée de vie de 3 mois, il faudrait que tous les paramètres qui sont réglables soient réglés au maximum, ce qui a priori ne concernerait pas la majorité des patients.

M. le Pr FRANÇOIS.- Je voulais dire que j'étais tout à fait d'accord avec ce que disait Madame Lucet sur la pénibilité pour les patients. C'est quelque chose d'insupportable. Ce sont des patients qui ne peuvent pas manger, qui ont le hoquet tout le temps, chez qui on a essayé tous les traitements possibles et imaginables. Je pense qu'il y a une place pour cette intervention, mais encore une fois, ce sont très peu de malades.

Je pense que si on accepte, il faut le sélectionner dans des centres très experts sur ce sujet. Par exemple, dans la région Rhône-Alpes, il doit y en avoir un. Je pense que cette technique, si elle est acceptée, puisse être donnée à des centres qui ont vraiment l'habitude de travailler sur le sujet. Voilà ce que je voulais principalement dire, en insistant sur le fait que c'est vrai que les solutions que nous avons actuellement ne sont pas satisfaisantes chez nos patients.

M. le Président.- Béatrice Duly ?

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Merci beaucoup. Pour rebondir, la gastroparésie, notamment dans le diabète, est un véritable handicap social. C'est vrai que dans les études que vous avez montrées, j'aurais bien aimé savoir quel était le poids des gens qui étaient inclus. Étaient-ce des dénutris ? Étaient-ce des obèses ?

Deuxièmement, on apprend quand même qu'il y a une baisse des médicaments, en parallèle, avec l'utilisation de ce dispositif, ce qui témoigne probablement de son efficacité. C'est vrai que les médicaments au long cours, cela peut être ennuyeux. Je partage l'avis de tout le monde qui est de dire qu'il y a une place pour ce dispositif, mais à condition de passer dans des centres experts, avec une RCP qui comprendra notamment un psychologue ou un psychiatre.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour rebondir sur votre remarque sur les traitements, il n'y a qu'une étude qui a vraiment rapporté la baisse de la consommation de traitements. Même dans les études précédentes, on ne disposait pas de réelles données sur la consommation prétraitement.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- D'où l'intérêt de cette étude, quand même.

Le chef de projet, pour la HAS.- Par rapport aux centres experts, visiblement le demandeur avait initialement envisagé la constitution de centres experts, mais en travaillant avec leurs experts, ils estimaient visiblement que le fait que l'épidémiologie soit très faible ne nécessitait pas forcément de constituer des centres experts. Cependant, le Professeur Mion nous a parlé du fait que la gastroparésie était déjà suivie dans des centres MaRDI. Je ne me souviens plus vraiment ce que signifie l'acronyme, mais globalement ce sont des centres spécialisés dans les pathologies digestives rares.

M. le Président.- Monsieur Cornu ?

M. le Pr CORNU.- Je souscris bien sûr à tout ce qui a été dit. Je pense que c'est très important d'avoir des centres experts puisque ce genre de thérapie nécessite quand même de rassembler des gens qui sont spécialisés autour. Il y a bien sûr le chirurgien, mais il y a aussi les médecins et, comme on l'a vu, toute l'équipe médicale au complet qui permet justement une très bonne sélection avec, comme cela a été dit, des réunions de concertation pour préciser la qualité de l'indication.

D'autre part, je pense qu'au niveau des experts, il faut essayer de développer le rationnel de l'action exacte, ce qui pourrait éventuellement aussi aider à améliorer la qualité de l'implantation puisque l'efficacité, en neurostimulation, c'est la qualité de l'implantation par rapport à une cible donnée qui est supposée soustraire ou améliorer les symptômes. S'il n'est placé que juste à côté, ce n'est pas très clair pour moi parce que ce n'est pas ma spécialité, mais je pense qu'il y a aussi des possibilités d'amélioration.

Enfin, il faudrait peut-être demander, à la suite d'une réflexion sur les organisations de prise en charge en pratique, une EPI sur une cible de patients extrêmement bien pris en charge par ces centres experts et avoir, à distance, une efficacité voire des améliorations technologiques.

Enfin, j'avais une question. Où exactement implantent-ils le stimulateur ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Il est implanté dans une poche sous-cutanée au niveau de l'abdomen.

M. le Pr CORNU.- Est-ce que c'est le meilleur lieu d'implantation ?

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Habituellement, c'est dans la gaine des grands droits.

M. le Pr CORNU.- Oui, mais enfin ce sont des gens qui doivent être ballonnés, tout ça. On peut les placer aussi en sous-claviculaire et finalement éviter les phénomènes digestifs qui sont associés et être gênants. On a vu que certains patients avaient des douleurs. Finalement, par exemple, nous plaçons nos neurostimulateurs de maladie neurologique en sous-claviculaire.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Ce n'est pas tout près. Il faut que l'électrode suive et ce sont des électrodes qui n'ont pas l'air d'avoir un système d'accroche. C'est à discuter.

M. le Pr CORNU.- Tout cela, ce sont des détails importants. On voit qu'il y a un effet qui n'est pas reproduit, mais qui peut être lié au fait qu'il y a des patients qui sont mieux implantés que d'autres et des patients qui, finalement, souffrent de leur neurostimulateur et tout cela mérite d'être rassemblé dans un centre, surtout qu'il n'y a pas beaucoup de patients. On sait en médecine que plus on fait de patients, plus on devient compétent.

M. le Président.- Très bien, merci beaucoup. Madame Chekroun ?

Mme CHEKROUN, pour la DSS.- Bonjour à tous. Je comprends que ce dispositif serait tout à fait intéressant, mais je m'interroge si les données actuellement fournies permettent vraiment de déterminer l'efficacité de ce traitement, puisque la seule étude comparative est en double aveugle et on ne sait pas si les patients inclus ont de la paresthésie ou non, et on ne sait pas s'ils sont vraiment en troisième ligne. En effet, ce traitement serait dans la stratégie thérapeutique, plutôt en troisième ligne, mais avec les données fournies on ne sait pas si ce traitement permettrait d'améliorer l'efficacité. Il pourrait y avoir des mesures hygiénodététiques, d'autres

traitements efficaces également et on ne saurait pas attribuer l'efficacité à ce DM ou aux autres traitements qu'ils auraient en même temps.

Le chef de projet, pour la HAS.- Après, dans l'étude randomisée, c'était uniquement des patients qui étaient réfractaires aux mesures hygiénodietétiques et aux traitements médicamenteux. Il n'y avait pas eu d'autres techniques endoscopiques ou chirurgicales testées avant d'évaluer ENTERRA.

M. le Président.- Ok, merci beaucoup. Y a-t-il d'autres prises de parole ou d'autres demandes d'explications ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Juste en écho avec la réflexion de Monsieur Cornu sur l'étude post-inscription, je pense que plutôt que de discuter l'étude, il faudrait que l'on réfléchisse à identifier les données manquantes et celles qui seraient indispensables à devoir être produites pour la réévaluation dans 3 à 5 ans. C'est cela qu'il faut discuter plutôt que de demander juste une étude. Sinon, on va se retrouver avec quelque chose dont on ne saura pas quoi faire, en quoi ce sera un succès ou pas, quand on aura besoin de faire la réévaluation. C'est plutôt là-dessus que je voulais avoir une discussion.

M. le Pr CORNU.- Je suis d'accord.

M. le Président.- Très bien. Allons-y.

Le chef de projet, pour la HAS.- Concernant l'indication, nous proposons juste de reformuler celle qui était indiquée, puisqu'elle était un peu bizarrement formulée. Ce serait en troisième ligne de traitement chez les patients souffrant de gastroparésie pour lesquels les mesures hygiénodietétiques en première ligne et les traitements médicaux de référence en deuxième ligne sont sans effet pendant 3 mois.

M. le Président.- Parfait. Y a-t-il des oppositions à cette indication ? Non. Parfait. Nous passons au service attendu.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

SA suffisant : unanimité

M. le Président.- Parfait. Merci beaucoup, nous continuons.

Le chef de projet, pour la HAS.- Concernant le comparateur qui était revendiqué, l'association de mesures hygiénodietétiques et la prise pendant 3 mois de médicaments de référence qui sont prescrits dans un cadre hors AMM, en termes de comparateur proposé, on pourrait conserver l'association de mesures hygiénodietétiques et la prise de médicaments de référence ou alors il y aurait les traitements endoscopiques et chirurgicaux de troisième ligne, mais versus lesquels nous n'avons pas vraiment de données.

M. le Président.- On peut peut-être s'en tenir à la première précision, qui fait retirer un certain nombre de discussions, à savoir l'association de mesures hygiénodietétiques et la prise pendant 3 mois de médicaments de référence, tout simplement. Tout le monde est-il d'accord pour ce

libellé ? C'est-à-dire qu'on ne marque pas « traitements endoscopiques et chirurgicaux de troisième ligne ».

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Président.- Parfait.

Mme LE-FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter ASA III, IV, V par rapport au comparateur proposé ou vous abstenir.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

ASA III : 5 voix

ASA IV : 17 voix

Mme LE-FLOCH, pour la HAS.- C'est donc une ASA IV.

M. le Président.- Parfait, merci beaucoup.

Le chef de projet, pour la HAS.- Concernant les modalités de prescription, voici ce qui était revendiqué, et en rose ce que nous vous proposerions. Comme je vous le disais, nous proposons d'ajouter le fait que les patients doivent être pris en charge dans des centres labellisés dans la prise en charge des maladies rares digestives. Ce serait les centres MaRDI comme le précisait le Professeur Mion. L'indication de traitement devra être établie lors d'une RCP qui devra inclure au minimum un chirurgien gastroentérologue, un diabétologue et un nutritionniste.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Est-ce contraignant d'ajouter un psychologue et/ou un psychiatre ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Non, nous pourrions l'ajouter. Nous ajoutons également le fait qu'il devra y avoir un accompagnement des opérateurs lors des premières interventions. Ce n'était pas précisé par le demandeur, mais c'est pour permettre une utilisation optimale du dispositif. Je peux ajouter le psychologue, plus ou moins le psychiatre.

M. le Président.- Cette rédaction convient-elle à tout le monde ? Monsieur Cornu ?

M. le Pr CORNU.- La formation chirurgicale est très importante puisque comme je l'ai précisé tout à l'heure, il y a vraiment, sous-jacents à l'implantation de ce type de dispositif, des risques infectieux, donc il faut une très grande précaution au niveau de l'installation des patients pour s'assurer qu'il n'y a aucune infection concomitante, et en même temps avoir des opérateurs qui ont l'habitude de faire cela dans la mesure où ce n'est pas forcément aussi simple. Comme dans beaucoup de choses, plus on en fait, mieux on le fait.

M. le Président.- Bien. Souhaitez-vous que nous l'ajoutions à un endroit ou est-ce suffisamment clair ainsi, Monsieur Cornu ?

M. le Pr CORNU.- Non, c'est suffisamment clair. Je vois que c'est rayé, mais on garde quand même les centres experts.

Le chef de projet, pour la HAS.- Les centres experts, ce serait remplacé par le fait que les patients soient pris en charge dans ce qui est appelé les centres MaRDI. Visiblement, les patients atteints de gastroparésie sont déjà pris en charge dans ce type d'établissement.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- L'activation du neurostimulateur, c'est forcément le gastroentérologue ou le diabétologue ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Initialement, oui, ce serait le gastroentérologue ou le diabétologue.

M. le Pr CORNU.- Combien de patients par an cela représente-t-il en France ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Ce serait de l'ordre de 200 patients par an.

M. le Pr CORNU.- Ce n'est pas énorme. Si on fait une EPI, il faut que les gens puissent se coordonner entre eux, avec les critères qu'ils jugent importants et pertinents et qui permettraient d'être une référence sur la suite.

M. le Président.- Monsieur Descotes voulait prendre la parole.

M. DESCOTES, pour la DGOS.- Merci. Bonjour à tous. Pour appuyer la proposition qui est faite, la notion de centre expert était à définir et les centres MaRDI, donc les centres labellisés dans la prise en charge des maladies digestives rares, sont listés par arrêté, puisqu'ils sont labellisés par le ministère de la Santé. Ils sont donc facilement identifiables et ils peuvent être précisés ensuite par l'arrêté de prise en charge. J'en profite pour demander si la commission souhaite recommander un encadrement particulier pour ce dispositif au regard de ce qui a été évoqué.

M. le Président.- Je ne crois pas, par rapport à ce qui a été dit. Je ne pense pas. Nous continuons. Je passe la parole à Hubert pour l'EPI.

Le chef de projet, pour la HAS.- Il y avait un dernier point avant l'EPI pour les modalités de suivi. Nous proposons juste d'ajouter le fait qu'il y aurait un suivi réalisé tous les 3 mois la première année suivant l'implantation, comme c'est revendiqué pour la création de l'acte.

Pour l'EPI, l'expert avait bien insisté sur l'importance du fait qu'il faudrait réaliser un registre. Nous avons déjà réfléchi à certains éléments qui seraient à inclure dans ce registre. Cela pourrait être l'origine de la gastroparésie, le suivi de la fréquence des nausées et vomissements, le suivi de l'état nutritionnel, de la HbA1c chez les patients diabétiques, le suivi des symptômes associés à la gastroparésie, mais également les taux d'ablation du dispositif et les causes, et les taux de changement du stimulateur, l'évaluation de la vidange gastrique et les gestes endoscopiques ou chirurgicaux qui seraient réalisés avant ou après le traitement par ENTERRA.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Et la fréquence de changement des piles et la qualité de vie ? Le changement de stimulateur, ce n'est pas le changement des piles.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Il n'y a aucun critère qui soit l'opinion des personnes. Il n'y a rien sur la qualité de vie. Cela ne va pas.

M. le Pr CORNU.- Oui, c'est important.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Plutôt que de faire une liste des éléments, je pense qu'il faudrait aussi que nous arrivions à définir un objectif principal d'évaluation. Plutôt que de parler de registre, je propose de demander une étude de suivi exhaustive à l'entreprise pour avoir une information claire à destination de l'entreprise, qu'elle ne soit pas surprise de la demande, et qu'on puisse aussi - outre ce que vous disiez, Madame Costagliola, s'agissant du recueil de la qualité de vie - définir un objectif clinique principal permettant de définir le succès ou pas de la prise en charge, ce qui nous permettra dans cinq ans de pouvoir dire si le succès est au rendez-vous.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Ne pouvons-nous pas solliciter les centres labellisés ?

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- La logique, sur la base de ce qui a été dit tout à l'heure, c'était autour de la diminution de la fréquence des nausées et vomissements, puisque c'était cela qui était jugé comme un critère clinique pertinent, et au moins la qualité de vie, bien sûr, puisqu'il y a une amélioration de la qualité de vie des personnes. Il faut que ce soient des échelles de qualité de vie pertinentes par rapport au problème. Je ne pense pas qu'une échelle de qualité de vie généraliste soit optimale dans ce genre de situation.

M. le Pr CORNU.- Je suis tout à fait d'accord.

M. le Président.- Très bien. Nous prenons ces éléments. Est-ce que cela convient à tout le monde ? Parfait. Merci beaucoup. C'est 5 ans d'inscription.