



La Sclérose Latérale Amyotrophique, une maladie neurodégénérative rare : évaluation du paysage européen et des recommandations politiques pour meilleur diagnostic, soin et traitement.

Agissons ensemble maintenant. Le temps est précieux et l'heure tourne pour des personnes atteintes de la SLA.

Co-auteurs et membres de van de la coalition SLA européenne :

Prof. Dr. med. J. Grosskreutz
O. Goy
S. Upadhyaya
A. Gasper
A. Montserrat Moliner
D. De Valck

Prof. F. Gianfrate
K. Koucká
L. Le Dez
M. José Arregui
Dr. M. Sheehan
M. Calzado

Prof. N. Ticozzi
Prof. O. Hardiman
Prof. PL. Canonico
S. Hoffmann-Gendebien
T. Foltánová

DOLON Les services de secrétariat ont été fournis par Dolon. Grand merci à Kate Quigley, Gisela Rovira Tomas et Elena Nicod pour leur soutien au développement de ce rapport.

Financement et contributions

Ce document a été commandé et financé par Amylyx Pharmaceuticals EMEA B.V. Amylyx a revu ce rapport politique uniquement pour en vérifier l'exactitude et la conformité. La structure et le contenu ont été élaborés conjointement par les auteurs susmentionnés et avec la contribution des représentants des associations de patients énumérées ci-dessous : Filipe Gonçalves (APELA), Kees Deijl (APV), Mia Möllberg (ALS Sweden), Mona Bahus (ALS Norge), Naomi Fitzgibbon (IMNDA), Nicoletta De Rossi (Associazione conSLAncio Onlus), Raquel Barajas Azpeleta (Fundación Luzón), Silverio Conte (Associazione conSLAncio Onlus), and Sophie Nyberg (MND Association).



La Sclérose Latérale Amyotrophique , une maladie neurodégénérative rare: évaluation du paysage européen et des recommandations politiques pour meilleur diagnostic, soin et traitement.

Contenu

Contenu	1
Résumé	2
Glossaire d'abréviations	3
Rencontre avec la coalition SLA européenne	4
Introduction – Pourquoi la Sclérose Latérale Amyotrophique ?	7
De quoi les personnes atteintes de SLA ont-elles besoin ? - Un diagnostic optimisé..	10
De quoi les personnes atteintes de SLA ont-elles besoin ? - soins adaptés.....	14
De quoi les personnes atteintes de SLA ont-elles besoin ? - Travailler à un meilleur pronostic.....	24
Conclusion	38
References	39

Pourquoi la SLA ?

La SLA est un **exemple unique d'une maladie neurodégénérative** qui menace le pronostic vital et qui est **très complexe** à gérer à cause de sa progression rapide et le large éventail de symptômes. pALS font l'expérience d'une perte de la fonction musculaire irréversible et incessant et la plupart **succombent** à la maladie en seulement **2-5 ans**. La SLA touche **~32 000 personnes** en Europe, pourtant les pALS continuent de faire face à des **défis considérables** en raison de faible compréhension de la maladie, de retards de diagnostic, de voies de traitement sous-optimales et d'une pénurie de traitements. **Il y a beaucoup à faire pour relever les défis de la SLA et de nombreux autres troubles neurologiques graves et complexes !**

Un diagnostic optimisé

Dans le diagnostic de la SLA, **le temps est essentiel**. Le temps entre l'apparition des premiers symptômes et la confirmation du diagnostic doit être **raccourci** et les **diagnostics erronés** doivent être **réduits** en Europe. Le diagnostic doit être **mené par des experts** dès le moment où on suspecte la SLA. Le diagnostic devrait être un **processus continu** afin d'avancer la compréhension de la maladie en caractérisant le sous-type et la progression individuelle. On doit aussi pourvoir un **soutien robuste** à des pALS et à leurs familles en acceptant le diagnostic.

Des soins adaptés

Vivre avec la SLA est une **réalité en constante évolution**, les systèmes de santé et d'aide sociale étant **mal équipés** pour gérer une maladie si complexe et progressive. Il y a besoin de **solutions urgentes** et de **changements au modèle** de soins. Il faut améliorer la capacité à **répondre aux besoins des pALS** et les soins doivent être **proactifs**. Il est nécessaire de **combler les lacunes** dans les soins multidisciplinaires et **de renforcer les services d'aide sociale**. Les améliorations doivent maximiser la qualité de vie et l'indépendance des pALS et auront sans doute un impact plus large en **réduisant le fardeau** des systèmes de santé et de la société à l'avenir.

Travailler pour un meilleur pronostic

Seulement un traitement pour la SLA a été approuvé **depuis plus de 25 ans** parce que la **R&D de la SLA présente des défis uniques**. Cependant, la compréhension de la maladie progresse et le nombre d'essais cliniques SLA est en constante augmentation. Dès que de nouveaux médicaments prometteurs apparaissent, **l'approbation et l'accès devraient être prioritaires et les obstacles réduits au minimum**, car les pALS n'ont **pas le temps d'attendre**. L'accès à la nouvelle vague de médicaments va **stimuler d'autres innovations** et ouvrir la voie à un avenir dans lequel **plusieurs options de traitements effectifs** sont largement disponibles et il va adresser les immenses besoins insatisfaits des pALS.



Recommandations politiques

Dix recommandations pour améliorer les vies de pALS sont proposées ci-dessous. Actions politiques et exemples de meilleures pratiques sont prévus pour chaque recommandation politique tout au long du rapport.

- 1 Renforcer la capacité des médecins généralistes et des autres médecins de premier recours à orienter rapidement les patients vers des spécialistes de la SLA/MND, à garantir une évaluation dirigée par des experts ainsi qu'une évaluation continue dès que la SLA est suspectée.
- 2 Offrir guidance et soutien aux pALS et à leur famille concernant la SLA, le diagnostic de la SLA et les options de prise en charge de la maladie.
- 3 Accroître la collaboration entre les spécialistes de la SLA et les autres spécialistes, ainsi que l'implication des professionnels multidisciplinaires essentiels. Utilisez pour cela des approches alternatives en matière de soins, de collaboration et de communication.
- 4 Accélérer l'accès aux aides techniques entièrement remboursées pour les pALS.
- 5 Améliorer l'offre de soins en dehors de l'hôpital pour les pALS qui, en raison de l'évolution de leur maladie, ne peuvent plus rester à domicile.
- 6 Reconnaître le rôle essentiel de la famille et des soignants dans les soins aux pALS et fournir un soutien social, psychologique et financier adéquat.
- 7 Élargir la recherche pour mieux comprendre la maladie et le traitement de la SLA et accroître la sensibilisation et l'accès aux essais cliniques.
- 8 Améliorer la coordination entre les chercheurs, les experts cliniques, les développeurs de médicaments, les organismes de réglementation et les payeurs en ce qui concerne la conception des études (y compris les points finaux raisonnables des essais cliniques), en tenant compte des contributions des patients.
- 9 Promouvoir et soutenir l'approbation de nouveaux traitements, compte tenu de l'urgence et de l'ampleur des besoins non satisfaits, en veillant à ce que l'expertise de la SLA soit prise en compte dans les essais de médicaments.
- 10 Assurer un accès rapide aux nouveaux traitements pour les maladies mortelles avec besoins non satisfaits au moyen de procédures de remboursement accélérées et conditionnelles qui tiennent compte de la valeur holistique des médicaments.

Glossaire d'abréviations

AAP	Autorisation d'accès précoce
AIFA	L'agence des médicaments italien
ALSFRS-R	ALS Functional Rating Scale Revised (échelle d'évaluation fonctionnelle révisée pour la SLA)
ARC	ALS Research Collaborative (collaboration de recherche sur la SLA)
ARSLA	Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATDs	Assistive Technology Devices (aides techniques)
CMI	Carte Mobilité Inclusion
EAN	European Academy of Neurology
ECR	Essais contrôlés randomisés
ENCALS	European Network for the Cure of ALS
ERN-EURO NMD	Réseau européen de référence pour les maladies neuromusculaires
ETS	Evaluation des technologies de la santé
FDA	Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FILSLAN	filière nationale de santé maladies rares
HAS	Haute Autorité de Santé
HCPs	Healthcare Professionals (professionnels de la santé)
IMNDA	Association irlandaise pour la maladie du motoneurone
MALS	management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (gestion de la SLA)
MDT	Équipe multidisciplinaire
MiToS	Système Milano-Torino
MND	Motor Neuron Disease (maladie du motoneurone)
NICE	National Institute of Health and Care Excellence (service britannique de santé et de soins)
NMD	Neuromuscular Disorder (maladie neuromusculaire)
OMP	Orphan medicinal products (médicaments orphelins)
ORL	Oto-rhino-laryngologie
P&R	Prix et remboursement
PaCE	Patient and Clinical Engagement (comité communautaire des patients et des médecins)
pALS	Personnes atteintes de la SLA
PRIME	European Medicines Agency Accelerated Approval for Priority Medicines
QV	Qualité de vie
R&D	La recherche-développement
SEP	La sclérose en plaques
SEP-RR	La sclérose en plaques récurrente-rémittente
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique ou maladie de Charcot
SPIKES	Setting, Perception, Information, Knowledge, Empathy, Strategize
TiM	Telehealth in Motor Neuron Disease
TRICALS	Treatment Research Initiative to Cure ALS
UE	Union européenne
UMCU	Centre Médical Universitaire Utrecht
USI	L'unité de soins intensifs

Rencontre avec la coalition SLA européenne

Début 2023, la coalition SLA européenne a été fondée dans le but de stimuler un environnement politique positif qui améliorera les conditions de personnes atteintes de la SLA (pALS) et leurs soignants en Europe. La coalition se compose de neurologues et infirmiers ayant l'expérience avec la SLA, représentants des patients, un éthicien, décideurs politiques et représentants de l'industrie de plusieurs membres de l'Union européenne et du Royaume-Uni. Au moment de la publication, six membres du Parlement européen soutiennent la coalition comme ambassadeurs de l'initiative.

Avec ce rapport politique, la coalition voudrait faire la lumière sur ce que signifie de recevoir un diagnostic et de vivre ce jour en Europe avec la SLA. Il met également en évidence les lacunes et les besoins non satisfaits en termes de diagnostic, de soins et de pronostic. Des pALS nécessitant une attention urgente. Il fournit aussi des recommandations politiques à implémenter qui peuvent aborder ces choses. La coalition se consacre à travailler ensemble avec parties prenantes européennes concernées et des décideurs politiques à fin de faire une priorité politique de la SLA et poser les bases de considérer la SLA dans des plans et politiques nationaux et européens à l'avenir. Tout cela afin de faire une différence notable pour les pALS, leurs familles et soignants et la communauté médicale responsable de leurs soins.

Les membres actuels de la coalition SLA européenne sont énumérés ci-dessous :

Membres de la coalition SLA européenne

Prof. Dr. med. Julian Grosskreutz – Président de la coalition

Prof. Dr. med. Julian Grosskreutz est un clinicien-chercheur et chercheur indépendant scientifique ayant un intérêt prononcé pour les neurosciences translationnelles afin de développer des nouveaux traitements pour les maladies neurodégénératives. Il a dirigé une grande clinique translationnelle pour des patients avec des maladies neuromusculaires et MND à Thuringe et maintenant, il est président de neurologie de précision à l'université de Lubeck en Allemagne. Il travaille ensemble avec des chercheurs MND et des médecins au niveau national, européen et global pour faire un modèle de l'évolution de la maladie et la stratification en termes de biomarqueurs et de la neuro-imagerie afin de promouvoir le développement d'essais cliniques.

Olivier Goy – Vice-président de la coalition

Olivier Goy est entrepreneur et personne atteinte de la SLA. Il est très engagé dans la lutte contre la SLA comme membre du conseil d'administration de l'organisation français ARSLA, ambassadeur de l'institut du cerveau français et coproducteur et acteur dans le film INVINCIBLE ÉTÉ (<https://www.invincible-ete.com/>).

Sheela Upadhyaya – Modérateur de la coalition

Sheela Upadhyaya est consultante indépendante pour le secteur life sciences dans le domaine des maladies rares depuis plus de 15 ans. Elle a acquis beaucoup d'expérience dans la problématique de maladies rares, du diagnostic, des services et d'accès à des traitements.

Andrea Gasper

Andrea Gasper enseigne les soins palliatifs aux infirmiers. Elle est aussi case manager et responsable des soins diplômée et elle l'exerce à la clinique ambulatoire dédiée à la SLA de l'hôpital universitaire à Bonn.

Antoni Montserrat Moliner

Antoni Montserrat Moliner est assistant principal pour des maladies rares et cancer chez la direction de la santé publique de la commission européenne. Il a toujours été un senior actif pour la commission européenne, vice-président du comité nationale du Luxembourg pour des maladies rares, vice-président d'ALAN Maladies Rares au Luxembourg, membre de groupe de travail d'EURORDIS pour le dépistage des bébés et il travaille ensemble avec des groupes d'intérêt des patients internationaux et avec autres décideurs publics et privés.

Dirk De Valck

Dirk De Valck est docteur en biologie moléculaire et collaborateur chez EUpALS, l'organisation européen pour des professionnels et des patients avec la SLA (www.ALS.eu). EUpALS rassemble 28 associations nationales de la SLA/MND de 22 pays européens. Ensemble, nous assurons l'égalité des droits pour tous les habitants d'Europe avec la SLA en leur fournissant meilleur accès aux essais cliniques de la SLA et les informations.

Prof. Fabrizio Gianfrate

Prof. Fabrizio Gianfrate est professeur d'économie de santé et enquête des résultats, ex AIFA ex Regions et ancien chef du ministère de la Santé.

Karolina Koucká

Karolina Koucká est coordinatrice en chef des services sociaux et services de santé et représentante d'ALSA, une organisation de patients avec la SLA en Tchéquie.

Lugdivine Le Dez

Lugdivine Le Dez a travaillé pendant une vingtaine d'années avec des groupes de défense des patients internationaux, européens et nationaux, des ONG et des décideurs politiques pour le compte d'organisations pharmaceutiques. Elle est aujourd'hui responsable de la défense des intérêts des patients et des affaires gouvernementales chez Amylyx pharmaceuticals EMEA bv.

María José Arregui

María José Arregui est présidente exécutive de la Fondation Luzón et veuve de son fondateur, Francisco Luzón, décédé de la SLA. Elle a étudié le droit, les conseils d'administration, la gouvernance des fondations, le leadership social et la collecte de fonds. Sa passion et sa connaissance du portugais lui ont permis de se lancer dans l'entrepreneuriat et de devenir PDG de l'académie portugaise Agoralingua.

Dr. Mark Sheehan

Dr. Mark Sheehan est professeur agrégé et Ethics Fellow de l'*Oxford Biomedical Research Centre* (BRC) au *Ethox Centre* de l'université d'Oxford. Il a 20 ans d'expérience dans

l'éthique dans la recherche en se concentrant sur recherche, développement et accessibilité dans le cadre de maladies rares.

Melqui Calzado

Melqui Calzado a travaillé dans le secteur biomédical au cours des 20 dernières années où il a cultivé nouveaux traitements pour des différentes maladies. Maintenant, Melqui est gestionnaire d'affaires publiques et intérêts des patients chez Ferrer ou il est très passionné par le fait d'inclure des patients dans toutes les activités de Ferrer.

Prof. Nicola Ticozzi

Prof. Nicola Ticozzi est responsable d'un grand centre tertiaire de la SLA en Italie. Il est neurologue clinicien, impliqué dans le traitement de la SLA depuis 20 ans et chercheur internationalement reconnu dans le domaine de la génétique de la SLA.

Prof. Orla Hardiman

Prof. Orla Hardiman est scientifique clinicienne et professeur de neurologie au *Trinity College* de Dublin, en Irlande. Son groupe de recherche comprend plus de 50 personnes travaillant sur la neurodégénérescence et plus particulièrement sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la démence frontotemporale.

Prof. Pier Luigi Canonico

Prof. Pier Luigi Canonico, MS, est professeur de pharmacologie à l'*Università del Piemonte Orientale*, Novara, Italie. Il est l'ancien président de la société italienne de pharmacologie, l'actuel vice-président de la société italienne de neuropsychopharmacologie et le président de la section romaine d'ISPOR Italie. Il fait également partie du comité d'approbation et de remboursement des médicaments au niveau national.

Stéphanie Hoffmann-Gendebien

Stéphanie Hoffman-Gendebien a travaillé dans le domaine des médicaments orphelins depuis plus de 20 ans en Europe et dans le monde. Elle a occupé des postes de direction au sein de plusieurs organisations pharmaceutiques et de services de conseil dans le domaine des maladies rares et du développement de médicaments orphelins. Elle est aujourd'hui directrice générale d'Amylyx pharmaceuticals EMEA bv.

Tatiana Foltánová

Tatiana Foltánová est pharmacologue à la faculté de pharmacie de l'université Comenius de Bratislava. Elle s'intéresse principalement aux maladies rares et elle travaille en tant qu'experte pour l'alliance slovaque pour les maladies rares. Il s'agit d'une organisation faitière pour les patients atteints de maladies rares en Slovaquie.

N'hésitez pas à nous contacter à notre adresse électronique pour toute question concernant la Coalition européenne pour la SLA ou ce rapport :

contact@ALScoalition.eu

Introduction – Pourquoi la Sclérose Latérale Amyotrophique ?

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie mortelle qui affecte les neurones moteurs dans le cerveau et la moelle épinière. Elle réduit la fonction musculaire et la capacité de faire des actions telles que parler, avaler, marcher et respirer. Selon les parties du corps qui sont affectées initialement, la maladie peut être classée comme une maladie de la colonne vertébrale ou des membres¹⁻³ (70 à 80 % des cas), une maladie bulbaire, qui se traduit par des troubles de l'élocution et des difficultés à mâcher ou à avaler²⁻⁴ (25 % des cas), et une maladie respiratoire, dont l'essoufflement est le symptôme le plus précoce² (3 % des cas). Jusqu'à 50 % des personnes atteintes de SLA (pALS) développeront également des troubles cognitifs, qui peuvent être associés à une démence frontotemporale⁵, et connaîtront des changements de comportement et de personnalité tels que la labilité émotionnelle, l'impulsivité et la perte d'intérêt et de motivation^{6, 7} (Figure 1). La progression très rapide et les symptômes variés font de la SLA une maladie unique et complexe à gérer, pour les personnes diagnostiquées comme pour les membres de leurs familles et les soignants.

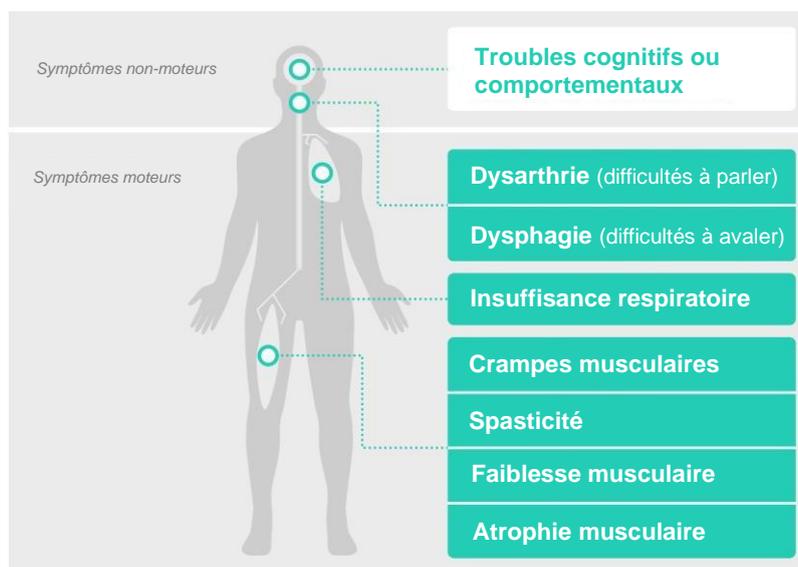


Figure 1. Signes cliniques de la SLA¹⁻³

La SLA est aveugle et peut toucher des gens à tout âge. Des études récentes montrent que l'âge moyen ou médian de l'apparition de la SLA se situe entre 51 et 66 ans⁸. Dans environ 18 mois après l'apparition des symptômes, Les pALS perdent leur autonomie rapidement. Cela se produit de manière implacable et irréversible jusqu'à ce qu'ils deviennent complètement paralysés⁹⁻¹³. La maladie est hautement mortelle, avec une espérance de vie de 2 à 5 ans chez la plupart des personnes après l'apparition des symptômes¹⁰. Seuls 10 % des gens survivent 10 ans ou plus^{3, 14}. La moitié des pALS meurent d'une insuffisance respiratoire dans les trois ans qui suivent l'apparition des symptômes¹⁵.

La SLA est considérée comme maladie rare en Europe^{*16}, ou environ 32 000 personnes vivent avec la maladie (figure 1)¹⁷. On estime que toutes les 45 minutes, une personne atteinte de la SLA meurt[†], entraînant 10 000 morts par an¹⁸. La triste réalité est que la prévalence reste faible en raison du taux de mortalité élevé, mais la SLA n'est pas si rare, le risque vital est d'environ 1 sur 300¹⁹.



Figure 2. Prévalence et taux de mortalité de la SLA en Europe

Remarque : La prévalence de 32 000 en Europe (UE + GB) est une estimation basée sur une prévalence générale de 6,22 par 100 000 personnes, comme rapporté par Brown et al.¹⁷, et sur une population de 515 millions comme estimé par la division de la population des Nations unies²⁰.

Bien que la SLA soit une maladie neurodégénérative rare, elle est unique en ce sens qu'elle englobe tous les aspects d'une maladie rare, ce qui la rend difficile à diagnostiquer et à prendre en charge à temps. Malgré la sensibilisation et les efforts accrus en faveur des maladies rares, les personnes atteintes de la SLA et d'autres maladies rares en Europe continuent de se heurter à des difficultés. Ces difficultés sont liées à la méconnaissance de la maladie, aux retards dans l'obtention d'un diagnostic précis, aux options thérapeutiques sous-optimales et à l'absence de traitements approuvés²¹. Dans le cadre du SLA, les trois défis suivants se posent sur lesquels ce rapport se concentre :

- 1) **Diagnostic** : La SLA est souvent mal diagnostiquée initialement. Le temps entre l'apparition des symptômes et le diagnostic prend en moyenne plus d'un an. La méconnaissance de la SLA et la peur de donner un diagnostic SLA sont les deux principales causes de ça. Ce diagnostic tardif empêche l'initiation des soins et soutien adéquat, ce qui peut être désastreux pour les pALS et leurs familles.
- 2) **Soin** : pALS ont besoin de soin intensif médical et multidisciplinaire et un large soutien d'un soignant. Cela impose un énorme fardeau humaniste et économique aux systèmes de santé et de soins, ainsi qu'aux familles.

* Europe : défini comme les 27 pays membres de l'Union européenne et le Royaume-Uni

† Estimation basée sur une population totale en Europe (UE+GB) d'environ 515 millions et basée sur l'incidence de 2,31/100 000 comme indiqué par Brown et al., Ce sont environ 12 000 nouveaux diagnostics chaque année en Europe. Comme la prévalence est généralement stable, l'incidence et taux de mortalité sont presque égaux et c'est pourquoi on estime 12 000 morts chaque année à cause de la SLA en Europe (UE+GB).

L'expérience vécue par les pALS dépend fortement de la capacité des systèmes de santé et de soins sociaux à répondre promptement aux besoins individuels des pALS. La nature hautement agressive et rapidement progressive de la maladie peut également entraîner des complications encore plus graves si elle n'est pas correctement prise en charge.

- 3) **Pronostic** : Depuis 25 ans, on n'a pas approuvé des nouvelles thérapies dans l'UE. Cela fait que les pALS et leurs familles ne peuvent rien faire qu'espérer la disponibilité et accessibilité des nouveaux traitements. La R&D de la SLA se trouve en face de différents défis et l'accès aux essais cliniques et aux médicaments pour des maladies rares en Europe n'est pas toujours à temps et équitable.

Bien que le terme SLA soit largement reconnu, il y a peu de compréhension de la vie avec cette maladie. Le retard du diagnostic, la complexité et l'urgence des soins et le travail nécessaire pour améliorer le pronostic ont pour conséquence que les pALS et leurs familles sont confrontées à des défis constants et croissants sur une période courte et intensive. Tout cela pendant qu'ils perdent leur voix et la capacité de se défendre ou de raconter leur histoire. De plus, la rapidité avec laquelle des personnes succombent à la maladie provoquera une perte possible de l'expérience vécue et l'héritage des pALS.

Le but de ce rapport est de faire la lumière sur ce que signifie d'être diagnostiqué et de vivre avec la SLA. Il décrit les défis auxquels les pALS et leurs familles sont confrontées et fournit des recommandations politiques sur les changes qui peuvent améliorer le diagnostic, le soin et le pronostic des pALS. Cela inclut l'accélération de l'accès à des traitements et à des modalités de soins innovants, compte tenu de la progression très rapide de la maladie.



La vision et les recommandations politiques réalisables présentées dans ce rapport ont le potentiel de faire une différence réelle et immédiate non seulement dans la vie quotidienne des personnes atteintes de la SLA, mais aussi dans celle d'un grand nombre de personnes en Europe souffrant de maladies rares et complexes similaires. Si nous relevons les défis de la SLA, nous pourrions lutter contre d'autres maladies neurologiques graves et complexes !

De quoi les personnes atteintes de SLA ont-elles besoin ? - Un diagnostic optimisé

Le temps est compté...

Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est d'environ douze mois^{2, 9, 13, 22, 23}. On observe des variations substantielles dans le temps avant le diagnostic, tant à l'intérieur des pays européens qu'entre eux^{2, 9, 13, 22, 23}. La présentation des symptômes de la SLA varie de personne à personne. Cette hétérogénéité des symptômes et de leur présentation accompagnée d'une compréhension limitée et un manque de biomarqueurs connus entraîne souvent un délai de diagnostic. Des symptômes initiaux, caractérisés par une faiblesse subtile et de petits changements dans le fonctionnement, peuvent se développer lentement et sont parfois sous-estimés ou rejetés. Cela fait que les gens consultent un médecin trop tard²².

Selon des études, les pALS attendent environ trois à six mois après l'apparition des symptômes avant de consulter un médecin²³. Cependant, la première consultation avec un médecin ne garantit pas un diagnostic. Environ 40 % des personnes sont mal diagnostiquées des personnes. On leur dit au début qu'ils ont une autre maladie comme myélopathie cervicale, neuropathie, myasthénie grave et dans certains cas même un accident vasculaire cérébral²³⁻²⁵. Par ailleurs, les renvois à plusieurs spécialistes peuvent entraîner des retards supplémentaires dans le diagnostic²³. On estime que les pALS consultent en moyen trois médecins avant que le diagnostic SLA soit confirmé²². La plupart des patients sont d'abord examinés par un médecin non-neurologue, souvent des médecins généralistes, des médecins orthopédistes, des oto-rhino-laryngologues (ORL) ou des neurochirurgiens^{26, 27}. Après la première consultation, environ 60 % des patients sont orientés vers le neurologue. Les 40 % restants sont orientés vers des non-neurologues²⁰.

“ Au début, les médecins ne savaient pas ce qui causait les symptômes de ma femme et personne n'osait parler de la SLA. Seulement après 4 ans et 4 neurologues, nous avons été orientés vers un centre de référence pour la SLA. Le diagnostic a été confirmé en une seule journée. Si l'on avait mieux connu la SLA et ses symptômes, ma femme aurait pu être orientée vers un centre spécialisé bien plus tôt.

- Kees Dejjil, soignant d'une personne atteinte de SLA

Le temps avant d'obtenir un diagnostic est exacerbé par un manque général de connaissances sur la maladie, la peur du médecin de poser un diagnostic aussi dévastateur à moins d'en être certain, mais aussi la perception que rien ne peut être fait et qu'il n'y a donc pas d'urgence (nihilisme thérapeutique)^{23, 28}. Les médecins généralistes ne voient qu'un ou deux cas de SLA au cours de leur carrière²³ et deux tiers des médecins de premier recours déclarent que leur connaissance de la SLA est faible, beaucoup d'entre eux affirmant que leur connaissance des symptômes est insuffisante^{29, 30}. Bien qu'un neurologue soit plus susceptible de voir un patient atteint de SLA, la plupart des neurologues n'examinent que quelques cas par an et leur connaissance des présentations classiques de la SLA peut être insuffisante pour poser le diagnostic approprié²³. Si une meilleure formation des médecins sur la SLA peut être une solution, elle n'aura peut-être pas d'effet notable sur leur capacité à établir un diagnostic optimal pour les quelques cas de SLA qu'ils peuvent rencontrer au cours de leur carrière³¹.

Cependant, elle peut permettre d'orienter plus rapidement les patients vers des spécialistes de la SLA et des maladies neuromusculaires afin de confirmer le diagnostic et de commencer une prise en charge appropriée de la maladie²³.

Un diagnostic incorrect ou tardif est souvent la cause d'examens inutiles et potentiellement douloureux pour les pALS, ce qui prolonge encore le temps nécessaire pour un diagnostic précis²³. Actuellement, de tels retards dans le diagnostic de la SLA sont liés à des coûts de santé plus élevés et ils empêchent la mise en place à temps de traitements, de soins multidisciplinaires et de l'accès à des essais cliniques et à des études de recherche³². Elle retarde également l'apport de soutien financier et social et peut causer de la détresse émotionnelle²². Elle retarde également l'apport de soutien financier et social et peut causer de la détresse émotionnelle²² et peut avoir un impact négatif sur la situation des pALS et de leurs familles^{22, 33, 34}.

Quand le diagnostic a été confirmé, il peut être dévastateur pour la personne concernée, leur famille et leur entourage. pALS sont immédiatement confrontées à la réalité de leur condition, dont un changement inévitable de leur statut professionnel, la perte probable de revenus et un changement massif des espoirs et des projets pour l'avenir. Il ne faut pas sous-estimer l'impact psychologique d'un diagnostic de SLA et le fardeau que représente le partage de la nouvelle avec les proches. Dans certains cas, il est difficile pour les personnes atteintes de la SLA et leurs soignants d'accepter de l'aide extérieure³⁵. Lorsque la gravité du diagnostic de SLA devient évidente, les pALS apprennent qu'il y a très peu d'options thérapeutiques et l'espoir d'un pronostic positif s'évanouit.

“ C'est un choc, et après ce choc, rien ne s'améliorera. Je dois apprendre à vivre une vie où la mort règne.

- Olivier Goy, personne atteinte de la SLA

Après que le diagnostic a été posé, dans de nombreux cas, la période de diagnostic s'arrête. Les pALS et leurs familles restent alors anxieuses et incertaines de ce qui les attend. Au moment du diagnostic, on sait peu de choses sur le type de SLA ou sur la nature de l'évolution de la maladie. Il y a souvent un manque d'observation continue. Cette situation engendre une grande anxiété chez les pALS et leurs familles et peut entraver la capacité de l'équipe médicale à fournir des interventions à temps et appropriées en fonction de la présentation unique de l'individu et de l'évolution de la maladie.

Le diagnostic ne doit pas être considéré comme un événement isolé, mais plutôt comme un processus continu. Une surveillance continue permettrait de mieux caractériser le sous-type de SLA et le taux de progression, en observant le stade de la maladie à l'aide du système de stades de King³⁶ ou l'*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised (ALSFERS-R)*³⁷, basé sur le système de stades MiToS³⁸. Cette dernière est l'échelle d'évaluation de la SLA la plus largement utilisée et validée dans la pratique clinique et dans les essais cliniques sur la SLA. L'évolution

des scores permet de prédire les taux de survie et est liée à des mesures de la qualité de vie^{37, 39-41}.

	Bulbaire <i>p. ex. parole</i> 	Motrices fines <i>p. ex. s'habiller et hygiène</i> 	Motrices globales <i>p. ex. marcher</i> 	Respiratoire <i>p. ex. insuffisance respiratoire</i> 	
Évolution de la maladie	4	Normal	Normal	Normal	Normal
	3	Dérangement de la parole détectable	indépendant mais avec effort/efficacité réduite	Déficits de marche précoce	Utilisation intermittente du BiPAP
	2	Intelligible avec répétition	Assistance intermittente ou méthodes de substitution nécessaires	Aide nécessaire pour marcher	Utilisation continu du BiPAP pendant la nuit
	1	Parole combinée avec communication non-vocale	Fortement tributaire de l'aide d'aidants	Mouvement fonctionnel non-ambulatoire	Utilisation continue de BiPAP pendant le jour et la nuit
	0	Perte de parole utile	Dépendance totale à l'assistance d'aidants	Pas de mouvement délibéré des jambes	Ventilation mécanique invasive

Figure 3. ALSFRS-R domaines et exemples d'échelles de fonctionnement physique³⁹

Remarque : liste non exhaustive d'éléments dans les domaines

Le temps est compté en cas de diagnostic de SLA. Le délai entre l'apparition des symptômes et la confirmation du diagnostic doit être raccourci et les erreurs de diagnostic réduites dans tous les pays de l'UE. Les efforts de recherche sur la présentation et l'évolution de la SLA doivent être renforcés et un plus grand nombre de biomarqueurs doivent être identifiés. Les progrès dans la compréhension de la maladie doivent être rapidement traduits dans la pratique clinique. Les pratiques diagnostiques doivent être harmonisées entre les États membres de l'UE et dirigées par des experts cliniques. Pour ce faire, des lignes directrices EAN devraient être introduites rapidement. Dans une première étape, on a besoin d'urgence de meilleures capacités et d'un soutien accru pour un diagnostic plus rapide et plus précis, et certaines actions politiques directes peuvent être effectuées.

* Lignes directrices EAN : Lignes directrices sur la SLA de l'Académie européenne de neurologie. Il s'agit de deux publications : Groupe de travail de l'EFNS sur la prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique : lignes directrices pour le diagnostic et la prise en charge clinique des patients et de leurs proches. Première publication en novembre 2005 ; et les lignes directrices de l'EFNS sur la prise en charge clinique de la sclérose latérale amyotrophique (MALS). Rapport révisé d'un groupe de travail de l'EFNS. Première publication en septembre 2011. À la date de publication, les lignes directrices actuelles sont en cours de révision et une mise à jour devrait être publiée en 2023.

Recommandation politique ①	
Renforcer la capacité des médecins généralistes et des autres médecins de premier recours à orienter rapidement les patients vers des spécialistes des maladies neurodégénératives et de la SLA et veiller à ce que l'évaluation diagnostique soit menée par des experts, que les sous-types soient identifiés et qu'une évaluation continue soit effectuée dès le moment où la SLA est suspectée.	
Actions politiques	Exemples de bonnes pratiques
i Développer une campagne de détection précoce de la SLA dans toute l'UE et mettre en place des ateliers basés sur la pratique pour les cliniciens de première ligne, tels que les médecins généralistes et les infirmières de district, afin de les sensibiliser aux symptômes initiaux de la SLA et de dissiper les fausses idées sur la SLA.	GB : Outil d'alerte pour la MND développé par l'organisation de la MND fourni aux médecins généralistes ⁴² GB : Formation des prestataires de soins sur les maladies rares et leur détection ⁴³
ii Mettre en œuvre les lignes directrices les plus récentes de l'Académie européenne de neurologie ⁴⁴ dans la pratique clinique afin de garantir un diagnostic et des décisions de prise en charge fondés sur l'expertise.	
iii Intégrer les aides aux décisions développées par des experts, telles que les lignes directrices pour le diagnostic, les algorithmes et les logiciels d'aide à la décision dans le logiciel de données médicales couramment utilisé par les médecins de premier recours.	
iv Offrir le profilage génétique et le conseil réguliers au moment du diagnostic afin d'augmenter les chances d'identifier un biomarqueur de la SLA (et d'avancer des connaissances sur la maladie).	
v Assurer une surveillance constante pour caractériser le sous-type de SLA ainsi que le taux de progression après le diagnostic.	
vi Fournir un soutien psychologique aux professionnels de la santé impliqués dans le diagnostic et une formation sur la manière de diagnostiquer la SLA.	SPIKES (un protocole en six étapes pour communiquer les mauvaises nouvelles) ⁴⁵

Recommandation politique ②	
Fournir des conseils et du soutien aux pALS et à leurs familles concernant la SLA, le diagnostic de la SLA et les options de prise en charge de la maladie.	
Actions politiques	Exemples de bonnes pratiques
i Développer et appliquer des programmes d'éducation et de conseil (kit de soutien) à proposer aux pALS une fois que le diagnostic probable de SLA a été confirmé.	NL : Guide de la SLA offert pour chaque stade de la maladie ⁴⁸

De quoi les personnes atteintes de SLA ont-elles besoin ? - soins adaptés

Vivre avec la SLA est une réalité en constante évolution...

La détérioration impitoyable et irréversible de la motricité fine et globale et des fonctions vitales est universelle dans la SLA, même si la maladie varie d'une personne à l'autre. Plus la SLA progresse et touche de parties du corps, plus la perte d'autonomie se fait sentir. Il devient de plus en plus difficile pour les pALS de participer activement à la vie quotidienne, y compris au temps passé avec les amis et la famille. La qualité de vie liée à leur état de santé se détériore rapidement^{39, 46-48}.

“ Pour moi, l'une des pires choses est que je ne peux plus serrer mes deux enfants dans mes bras, je ne peux qu'attendre que quelqu'un me touche.

- Personne atteinte de la SLA (ALSA, Tchéquie)

La rapidité de la progression de la maladie signifie que les pALS doivent constamment et forcément adapter leur environnement physique. Cependant, les différences de présentation font qu'il est très difficile de prévoir les besoins d'adaptation avant qu'ils ne se manifestent. Progressivement, le besoin et la dépendance à l'égard des ressources de soutien augmentent chez les pALS. Ils ont souvent besoin d'appareils de communication pour maintenir leur capacité à communiquer, de fauteuils roulants électroniques pour se déplacer en dehors du domicile et d'interventions majeures pour s'alimenter, telles que l'alimentation par sonde pour la nutrition essentielle^{49, 50}. La vitesse et la quantité de risques qui apparaissent en raison de la progression rapide de la SLA sont uniques. En l'absence d'interventions ou d'ajustements à temps et appropriés, les pALS risquent de souffrir de malnutrition ou de déshydratation ou d'inhaler de la nourriture et de la salive, ce qui provoque une pneumonie, pour n'en citer que quelques-uns⁵¹.

“ La SLA vous prive de tout, des simples mouvements à la capacité de décider du reste de votre vie. Elle ne donne aucune date, tout ne tient qu'à un fil.

- Nicoletta De Rossi, aidante d'une personne atteinte de la SLA (Associazione conSLAncio Onlus)

Outre les pALS, il y a les familles et les soignants pour lesquels peu d'attention existe quant à leurs expériences uniques et à leurs besoins de soutien, depuis le diagnostic de la SLA jusqu'au deuil et au-delà^{52, 53}. Le fardeau émotionnel et physique imposé aux familles et aux soignants est énorme. Quelque 52 % des personnes qui s'occupent d'un proche éprouvent un lourd fardeau⁵⁴. La prestation de soins devient souvent un travail à temps plein pour les membres de la famille, mais il n'y a guère de répit, ce qui entraîne une détresse psychologique et une détérioration de la qualité de vie chez de nombreux aidants^{54, 55}. La charge associée à la fourniture et à la coordination de soins multidisciplinaires pour les pALS est immense et exacerbée par le grand nombre de décisions à prendre en peu de temps, ce qui donne l'impression d'une course contre-la-montre.

En outre, l'impact financier d'un diagnostic de SLA est lourd pour les familles et les soignants, en raison de la perte de revenus familiaux et de l'augmentation significative du coût des soins et de l'assistance (figure 4). Bien que la majorité des pALS décèdent tragiquement peu de temps après le diagnostic, les difficultés psychologiques et financières persistent pour les familles longtemps après que les malades ont succombé à la maladie. De nombreuses familles luttent encore pour faire face à la situation des années après le décès de leur proche⁵⁶.

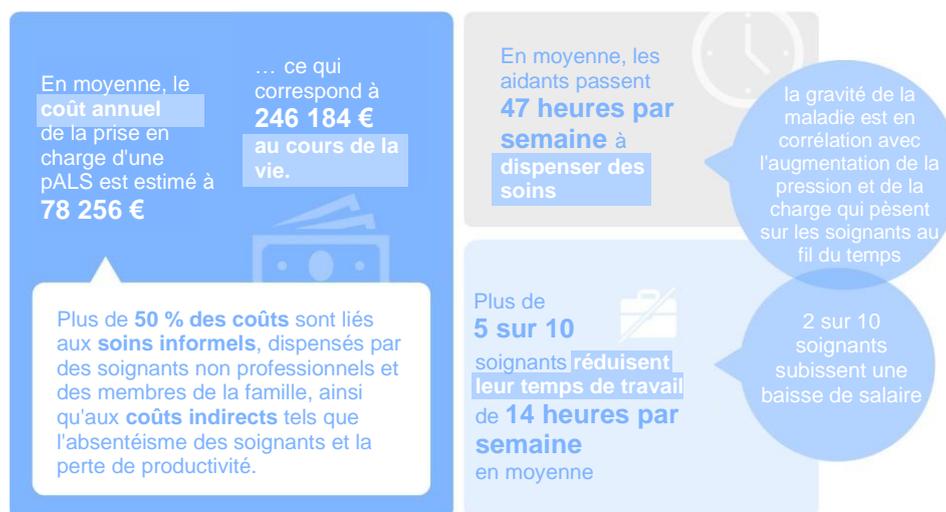


Figure 4. Le fardeau économique de la SLA pour les familles et les soignants^{55, 57}
Remarque : Basé sur des études faites en Allemagne entre 2018 et 2020

“ Il faut continuer à prodiguer des soins palliatifs après qu'on a perdu l'être cher. Après le décès de la pALS, les membres de la famille sont laissés à leur deuil, et personne ne s'occupe plus d'eux par la suite.

- Prof. Nicola Ticozzi, chef de l'unité de neurologie, Istituto Auxologico Italiano, Università degli Studi di Milano

Pour alléger le fardeau lié à la réalité de la SLA, il faut améliorer notre capacité à répondre aux besoins des pALS...

La prise en charge de la SLA est considérablement plus coûteuse que celle de nombreuses autres maladies neuromusculaires, à la fois pour la personne atteinte et ses familles, mais aussi pour le système de santé⁵⁷. L'amélioration des soins permettrait d'alléger le fardeau économique associé à la SLA. Cependant, l'amélioration des soins de la SLA dépend de la capacité des systèmes de santé et d'aide sociale à répondre aux besoins de chaque personne. En d'autres termes, ils doivent répondre aux besoins des personnes atteintes de la SLA, mais il est important de le faire au bon moment. Il est essentiel d'anticiper et de traiter de manière proactive les besoins des pALS avant qu'ils ne se manifestent. L'amélioration de la prise en charge médicale et multidisciplinaire des pALS doit s'appuyer sur les objectifs fondamentaux que sont l'optimisation de la qualité de vie, le maintien de l'autonomie et l'évitement des hospitalisations pour les pALS le plus longtemps et le plus possible.

“ Souvent, les médecins de premier recours qui s'occupent des pALS ne disposent pas de suffisamment d'informations sur la maladie. Nos clients enregistrés doivent leur demander des aides ou des examens spéciaux sur la base des informations qu'ils obtiennent de notre organisation.

- Karolína Koucká, coordinatrice en chef des services sociaux et de soins, représentante d'ALSA, organisation de patients tchèque

Pour répondre aux besoins des pALS, les soins médicaux doivent être proactifs et non réactifs...

Les soins médicaux dispensés aux pALS varient actuellement au sein d'un même pays et d'un pays à l'autre de l'UE, ce qui rend difficile la prise en charge efficace des besoins des pALS. Par exemple, la plupart des centres de l'*European Network to Cure ALS* (ENCALS) se trouvent en Europe de l'Ouest et très peu en Europe de l'Est⁵⁸. Certains États membres de l'UE ne disposent pas de centres spécialisés dans la SLA pour leurs résidents atteints de cette maladie⁵⁸. De plus, les centres spécialisés dans la SLA sont souvent situés dans les grandes villes, ce qui signifie que les pALS vivant dans des régions plus éloignées doivent entreprendre de longs trajets complexes en termes de logistique. Ils sont également confrontés à des difficultés considérables pour accéder à des soins médicaux efficaces et à temps⁵⁹.

“ Le nombre de spécialistes de la SLA diminue... On estime que le nombre de spécialistes diminuera de moitié au cours des dix prochaines années, alors que le nombre de personnes atteintes de la SLA augmentera dans le monde entier.

- Prof. Dr. Med. Julian Grosskreutz, président de neurologie de précision, université de Lubeck

Les centres spécialisés ne sont pas seulement rares, il y a aussi une grave pénurie de neurologues en Europe. Selon l'Académie européenne de neurologie, il n'y a qu'environ 43 000 neurologues disponibles pour fournir des soins à quelque 500 millions de résidents en Europe⁶⁰. Le manque de centres spécialisés dans la SLA et de neurologues ne fera qu'empirer dans les années à venir, simultanément au vieillissement de la population et à l'augmentation du nombre de personnes atteintes de la SLA et d'autres maladies neurodégénératives⁶¹. En fait, on estime que le nombre de pALS dans l'UE augmentera de 20 % entre 2015 et 2040⁶².

“ Le système est conçu pour les maladies courantes, mais pas pour les maladies à évolution rapide, elles ne correspondent pas au modèle actuel.

- Olivier Goy, personne atteinte de SLA

Malgré la rareté des spécialistes de la SLA, le neurologue doit souvent prendre les décisions de prise en charge, y compris celles que d'autres spécialistes de l'équipe multidisciplinaire peuvent certainement prendre. Par exemple, en Allemagne, il est obligatoire qu'un médecin approuve un fauteuil roulant pour la SLA, ce qui crée un travail

inutile pour des spécialistes déjà surchargés. Dans un tel système aux capacités limitées, les médecins surchargés ne peuvent que réagir aux besoins en constante évolution des pALS au lieu de fournir des soins préventifs et proactifs. Il en résulte une disparité entre le type de soins et le moment où ils sont prodigués et les besoins des malades, ce qui peut avoir des conséquences néfastes sur l'évolution de leur état.

“ Une mauvaise combinaison entre les besoins des patients et les soins qu'ils reçoivent peut entraîner des complications inutiles et réduire encore le peu de temps dont ils disposent avec leur famille.

- Prof. DR. Med. Julian Grosskreutz, président de neurologie de précision, université de Lubeck

Pour répondre véritablement aux besoins des pALS, il faut combler les lacunes dans les soins multidisciplinaires...

Les lignes directrices européennes sur la prise en charge clinique de la sclérose latérale amyotrophique et les lignes directrices NICE sur l'évaluation et la prise en charge de la MND⁶³ préconisent une approche de soins multidisciplinaires. Il est recommandé de faire appel à plusieurs spécialistes au sein de l'équipe multidisciplinaire, notamment des diététiciens, des ergothérapeutes, des physiothérapeutes, des inhalothérapeutes et des orthophonistes, des travailleurs sociaux et des psychologues, parmi beaucoup d'autres (figure 5)⁴⁴. Plusieurs études européennes ont démontré les avantages des soins multidisciplinaires, notamment en termes de survie⁶⁴⁻⁷⁰ et d'amélioration de la qualité de vie¹⁴⁹.

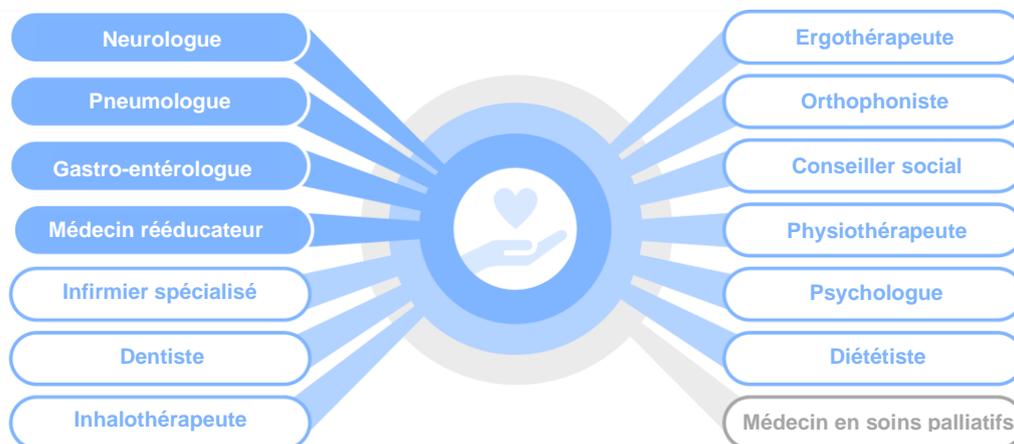


Figure 5. Spécialistes multidisciplinaires impliqués dans la prise en charge de la SLA⁴⁴

Cependant, il existe des inégalités dans la disponibilité et l'accès aux soins multidisciplinaires, tant en Europe que dans les différents pays. Une récente analyse comparative des soins pour la SLA indique que la Belgique, la France et les Pays-Bas déploient davantage de ressources pour coordonner les services sociaux et de santé et gérer la SLA que l'Espagne, le Portugal et l'Italie, où il y a peu de ressources, une implication limitée des équipes multidisciplinaires et un accès inégal aux appareils de soutien⁵⁹.

Les professionnels essentiels sont souvent peu impliqués après le diagnostic de la SLA. Par exemple, dans l'analyse comparative de la SLA en Europe⁵⁹, seuls deux pays sur six ont indiqué avoir mis en place des programmes de soutien psychologique pour la SLA, la France et les Pays-Bas.

“ Il y a une grande différence dans les services et les soins fournis aux pALS... dans le pire des cas, on leur dit qu'il n'y a rien à faire, qu'il faut rentrer chez soi et faire son testament.

- Prof. DR. Med. Julian Grosskreutz, président de la neurologie de précision, Université de Lubeck

La progression rapide et inexorable de la SLA rend particulièrement difficile la coordination des nombreux services requis et rend les décisions en matière de soins très complexes. Les pALS disposent de très peu de temps pour demander des informations à un grand nombre de professionnels de la santé et doivent souvent prendre simultanément plusieurs décisions relatives aux soins⁷¹. Cependant, il existe des lacunes dans les soins multidisciplinaires. Les pALS et leurs aidants doivent les combler malgré le manque de soutien et d'informations sur le fonctionnement du système. Les organisations bénévoles nationales jouent également un rôle important dans le renforcement nécessaire des soins multidisciplinaires dans de nombreux pays européens. Ces lacunes dans les soins multidisciplinaires retardent la mise en place d'interventions appropriées. Elles laissent les pALS et leurs soignants sans préparation pour les décisions sérieuses liées aux soins, telles que celles concernant l'introduction d'aides à la mobilité ou la mise en place appropriée et en temps opportun d'une ventilation assistée ou l'insertion d'un gavage. En outre, la charge de coordination et de direction dans la prise de décisions sur les soins pour les pALS exige beaucoup des soignants, mais il n'y a que peu de répit ou de soutien mental disponible.

“ Lorsqu'un diagnostic est posé, les pALS et leur famille se sentent dépassés ou confus quant à ce qu'il faut faire et ce qui est prioritaire. Beaucoup de temps est consacré à la coordination des soins et à l'adaptation à l'évolution de la maladie. Ils ont besoin de conseils et de contrôle dans le processus de soins.

- Andrea Gasper, coordinatrice et infirmière en soins palliatifs, Bonn, Allemagne

Néanmoins, il existe des exemples d'amélioration de la disponibilité et de la coordination des soins multidisciplinaires. En Belgique et en France, par exemple, le gouvernement fournit un budget annuel aux centres de référence pour la mise en place d'une prise en charge des patients en ambulatoire. Aux Pays-Bas, le réseau de soins de la SLA met à disposition des équipes de soins à domicile qui consultent l'équipe multidisciplinaire et le médecin généraliste⁵⁹. En Irlande, les soins multidisciplinaires sont coordonnés par un service central entièrement financé qui offre également des visites à domicile. Les patients sont évalués toutes les six semaines et les case managers (infirmières spécialisées) intègrent tous les soins avec les services ancrés dans la communauté afin de fournir des soins sans faille depuis le diagnostic jusqu'à la fin de la vie.

... et les services de soins sociaux devraient être renforcés.

En plus des disparités et des lacunes dans les soins multidisciplinaires, le système d'aide sociale n'a généralement pas la capacité de répondre aux besoins des pALS et des soignants aussi rapidement que nécessaire. Le système crée également des obstacles administratifs inutiles à l'accès aux aides technologiques ou au soutien financier. Ces obstacles sont présents dans de nombreux systèmes de soins de santé en Europe^{50, 72-75}. Un exemple courant est la variation considérable du temps nécessaire pour obtenir des fauteuils roulants électroniques et d'autres aides nécessaires dans les différents pays de l'UE. Dans certains cas, il faut attendre jusqu'à un an après la demande pour que l'accès soit accordé⁵⁹. Lorsque les aides technologiques ne sont pas fournies à temps ou qu'elles sont insuffisantes pour les pALS, les familles et les soignants paient souvent en liquide pour s'assurer que les besoins de leurs proches sont satisfaits.⁷⁶

“ En Tchéquie, l'approbation de l'assurance pour les aides prend quelques mois. Il n'est pas exceptionnel que cela prenne jusqu'à six mois, surtout pour un fauteuil roulant. Il arrive souvent que, dès que l'appareil est approuvé, le patient ait déjà besoin d'un appareil complètement différent.

- Karolina Koucká, coordinatrice en chef des services sociaux et de santé, représentante d'ALSA, organisation de patients tchèques.

L'obtention tardive du statut de handicapé ou de la carte d'invalidité est un autre obstacle à l'obtention des aides électroniques et du soutien financier par les pALS. Par exemple, en France en 2018, il fallait en moyenne 3,4 à 4,4 mois pour recevoir la carte d'invalidité et de priorité appelée carte mobilité inclusion (CMI)⁷⁷. Certains pays ont tenté de raccourcir le délai de reconnaissance du handicap des pALS. En Irlande, par exemple, le délai entre la demande et l'obtention d'une carte d'invalidité est désormais inférieur à 10 jours*. En Espagne, une proposition de loi a été introduite en mars 2022 pour accélérer le processus bureaucratique visant à fournir une assistance et des avantages aux pALS, ce qui réduit le temps entre la demande et la résolution⁷⁸. Dans le cadre de cette initiative, les pALS seraient par exemple reconnus comme ayant un taux d'invalidité de 33 % à partir de leur diagnostic, indépendamment de la présentation ou de l'évolution de la maladie⁷⁸. Cependant, plus d'un an après que l'initiative a été approuvée, la proposition de loi est en attente de son adoption en droit et le délai pour les amendements a été prolongé plus de 40 fois.

“ Pourquoi attendre 9 mois pour une carte d'invalidité quand on est atteint d'une maladie orpheline et mortelle ?

-Olivier Goy, personne atteinte de la SLA

Souvent, les pALS se retrouvent à un point auquel ils ne peuvent plus être soignés à la maison. Cependant, peu d'options alternatives sont disponibles. L'assistance à domicile est souvent limitée, comme en Espagne et au Portugal. En Espagne, l'aide générale versée au domicile aux personnes très dépendantes n'est que de deux heures

* Basé sur des informations des experts

et demie du lundi au vendredi et au Portugal, l'assistance à domicile est rare et insuffisante⁵⁹. On peut envisager d'autres solutions, comme les maisons de retraite, mais dans la plupart des pays, elles ne sont accessibles qu'aux personnes d'un certain âge et, lorsqu'elles sont possibles, elles ne sont pas nécessairement le cadre le plus approprié pour les pALS. La rareté des services sociaux disponibles pour garantir que les pALS reçoivent des soins appropriés à leur domicile est souvent la cause d'hospitalisations inutiles et coûteuses, qui sont parfois de longue durée.

Pourtant, de nouvelles initiatives voient le jour, comme à Madrid, où sera créé le premier centre de résidence public au monde dédié aux pALS de plus de 18 ans, quel que soit le stade de la maladie. Ce centre devrait offrir des soins complets aux résidents à temps plein et aux résidents temporaires, ainsi que des services ambulatoires⁷⁹. Ce projet constitue un premier pas vers l'amélioration des services de soins sociaux pour les pALS à Madrid et pourrait servir d'exemple à d'autres régions et pays désireux de faire pareil.

Les parcours de soins médicaux et multidisciplinaires actuels ne sont pas viables pour des pathologies aussi complexes et évoluant aussi rapidement. Il est urgent de trouver des solutions et de modifier le modèle de soins. Un modèle qui favorise une gestion proactive de la SLA pourrait réduire les admissions évitables à l'hôpital et dans les unités de soins intensifs et garantir un déroulement optimal des interventions coûteuses telles que la ventilation mécanique, ce qui est lié à une réduction des coûts. Une meilleure collaboration entre les services de santé, les services sociaux et les organisations de patients améliorerait l'accès aux soins multidisciplinaires. Cela pourrait conduire à une amélioration de la survie et de la qualité de vie des pALS et de leurs soignants. À long terme, l'intégration complète des soins multidisciplinaires dans la gestion de la SLA pourrait garantir leur accessibilité à tous les pALS.

La prise en charge de la SLA à ce stade contribuerait sans aucun doute à alléger le fardeau qui pèse sur les systèmes de soins de santé et la société à l'avenir. Plusieurs recommandations politiques pourraient constituer un premier pas vers un modèle de soins intégrés plus proactif pour la SLA, dirigé par des experts :

Recommandation politique ③	
Améliorer la coordination entre les spécialistes de la SLA et les autres spécialistes, ainsi que l'implication des professionnels multidisciplinaires essentiels, en utilisant des approches alternatives en matière de soins, de collaboration et de communication.	
Actions politiques	Exemples de bonnes pratiques
i	<p>Mettre en place des réseaux nationaux de spécialistes de la SLA et des centres d'expertise auxquels les autres spécialistes ayant des patients atteints de la SLA peuvent accéder afin de faciliter la communication et la liaison.</p> <p>FR : FILSLAN réseau des centres d'expertise, financé par le gouvernement⁸⁰</p> <p>IE : Service national SLA/MND *</p> <p>NL : UMCU⁸¹</p>
ii	<p>Utiliser la télémédecine pour</p> <p>a) renforcer le soutien et les conseils offerts aux autres spécialistes par les centres d'expertise de la SLA ;</p> <p>b) surveiller régulièrement les symptômes de la SLA afin que des mises à jour en temps réel sur l'état et la progression de la maladie puissent être communiquées à l'équipe multidisciplinaire et que des soins appropriés puissent être administrés en temps opportun.</p> <p>IE en GB : Télésanté pour la maladie du motoneurone (TiM) ; les pALS et les soignants envoient chaque semaine des informations sur leur état. Ces réponses sont partagées avec l'équipe de soins de la MND pour prendre des décisions en matière de soins⁸²</p> <p>IT : Soutien nutritionnel par une application Chatbot⁸³, télésanté avec une équipe multidisciplinaire par l'intermédiaire de la plateforme en ligne Ticuro Reply⁸⁴ et évaluations par appels téléphoniques.</p>
iii	<p>Mettre en place des équipes de santé mobiles pour fournir des soins médicaux dirigés par des experts de la SLA aux patients à domicile ou dans la région, en soutien aux médecins responsables des soins quotidiens.</p> <p>SI : Établissement d'équipes mobiles de santé dédiées à la SLA*</p> <p>IE : L'équipe multidisciplinaire couvre les soins hospitaliers et les soins de proximité *</p>
iv	<p>Désigner un soignant responsable des pALS et de leurs familles, qui assurera la liaison et la coordination de tous les soins multidisciplinaires nécessaires.</p> <p>Infirmier comme coordinateur dans la maladie de Parkinson dans différents pays⁸⁵</p> <p>IE : Un infirmier spécialisé est superviseur depuis 1996*</p>
v	<p>Développer et financer des formations reconnues au niveau national pour les professionnels de la santé afin qu'ils se spécialisent dans la prise en charge de la SLA ou de la MND.</p>

* Gebaseerd op informatie van experts

Recommandation politique 4	
Accélérer l'accès aux aides technologiques entièrement remboursées pour les pALS.	
Actions politiques	Exemples de bonnes pratiques
<p>i Reconnaître le statut de handicapé associé à la SLA dès la confirmation du diagnostic, avec les droits associés et le remboursement des aides techniques.</p>	<p>FR : Carte mobilité inclusion (CMI)</p> <p>FR : Remboursement complet des fauteuils roulants⁸⁶</p> <p>IE : Carte médicale disponible dans 10 jours suivant la demande*</p> <p>ES : Nouvelle proposition de loi (en attente d'approbation législative)⁷⁸</p> <p>US : <i>ALS Disability Insurance Access Act</i> supprime le délai d'attente de cinq mois⁸⁷</p>
<p>ii Introduire un délai maximum pendant lequel une demande pour une aide technologique doit être traitée.</p>	<p>SE (regional) : Contribution professionnelle de l'équipe multidisciplinaire garantie dans les deux semaines suivant le diagnostic à la maison de pALS⁸⁸</p> <p>BE : L'équipe multidisciplinaire fait partie d'un réseau de centres de référence pour les maladies neuromusculaires comme SLA*.</p> <p>IE : Liste d'attente de moins de 4 semaines pour une clinique SLA*.</p> <p>IE : Banques disposant d'équipements spécialisés gérés par l'IMNDA et soutenus par des fonds publics*.</p> <p>GB : <i>Scrap 6-months</i> programme de suppression des délais d'attente pour le bénéfice des prestations aux personnes atteintes d'une maladie en phase terminale⁸⁹</p> <p>BE (Flandres) : Le gouvernement reconnaît la SLA comme une maladie à évolution rapide, ce qui permet d'accélérer les demandes d'aides à la mobilité et d'aides financières*</p>
<p>iii Fournir un financement européen ou gouvernemental aux associations de SLA si elles sont responsables de l'achat et de la fourniture des aides technologiques pour les pALS.</p>	<p>NL : Un financement gouvernemental est prévu pour les membres cotisants des associations de patients*.</p> <p>IE : Banques disposant d'équipements gérés par l'IMNDA et bénéficiant d'un financement du gouvernement⁹⁰</p> <p>GB-EN : Bourses données aux pALS par une association MND*</p>

* Gebaseerd op informatie van experts

Recommandation politique 5

Améliorer l'offre de soins extrahospitaliers pour les pALS qui ne peuvent pas rester chez eux en raison de l'évolution de la maladie.

Actions politiques

- i Mettre en place des établissements résidentiels à long terme et à court terme où tous les pALS peuvent recevoir des soins optimaux et multidisciplinaires dans un environnement humain.

Exemples de bonnes pratiques

ES : Fondation d'établissement résidentiel à Madrid⁷⁹

BE (Flandres) : Remboursement d'un séjour dans un centre de soins spécialisés lié à des centres d'expertise⁹¹

IE : Priorité aux décès à domicile et services disponibles*

Recommandation politique 6

Reconnaître le rôle important que jouent la famille et les soignants dans la prise en charge des pALS et leur fournir un soutien social, psychologique et financier approprié.

Actions politiques

- i Développer et mettre en œuvre une formation des soignants proposée à tous les membres de la famille et aux soignants au moment du diagnostic de la SLA.

IT : Cours de soignant gratuit disponible 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 (par l'association ALS)⁹²,⁹³ et formation gratuite pour familles et soignants (ProFAD) avec 300 heures de théorie et de pratique⁹⁴

PT : L'association SLA a un plan de formation annuel avec sessions théoriques et pratiques, formations et sujets spécifiques (par exemple, subsistance de base, nutrition) ciblant aidants informels*

- ii Garantir un soutien mental à la famille et aux aidants dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire des pALS.

NL : Conseil consultatif pour patients : forum sur l'application pour aidants des pALS afin de partager leurs expériences (mis en place par l'association ALS)*

IE : Soutien aux soignants assuré par la MDT* (programme combiné de psychologie et de travail social moyen)

- iii Fournir financement gouvernemental pour soins de répit par moyen d'associations de SLA ou par système de soins sociaux.

- iv Assurer la mise en œuvre directe et complète des mesures de la *European Care Strategy* par les États membres de l'UE (c'est-à-dire soutenir les familles dans leur rôle fondamental d'aidants).

* Gebaseerd op informatie van experts

De quoi les personnes atteintes de SLA ont-elles besoin ? - Travailler à un meilleur pronostic

Les personnes atteintes de la SLA ne peuvent pas être abandonnées...

Les besoins non satisfaits de la SLA sont énormes. La plupart des pALS succombent à la maladie dans les 2 à 5 ans qui suivent l'apparition des symptômes et, pendant la courte période où ils vivent avec cette maladie gravement invalidante, leur qualité de vie liée à la santé est considérablement affectée. La dure réalité de la maladie triomphe avec le temps, et le seul traitement de la SLA en Europe a été approuvé il y a plus de 25 ans. Les personnes et les familles diagnostiquées avec la SLA n'ont donc d'autre choix que d'espérer la disponibilité et l'accès à de nouveaux traitements efficaces.

Cependant, cela nécessite des changements. Les pALS devraient pouvoir participer aux essais cliniques pour lesquels ils sont compatibles, comme c'est le cas pour d'autres maladies potentiellement mortelles. Pour y parvenir, un engagement fort et des investissements initiaux disproportionnés sont nécessaires. La recherche et le développement de la SLA doivent continuer à être encouragés, facilités et financés. Lorsque de nouveaux traitements pour la SLA sont disponibles, il convient d'en assurer l'accès et le remboursement rapide dans toute l'Europe. Les pALS n'ont pas beaucoup de temps, il est donc urgent d'agir et de ne pas perdre de temps.

Une nouvelle vague d'innovation a commencé...

Le nombre d'essais cliniques sur la SLA a augmenté de façon continue au cours de la dernière décennie, et nombre d'entre eux sont le fruit d'initiatives internationales. Un exemple en est la création de TRICALS (Treatment Research Initiative to Cure ALS), la première initiative internationale de recherche réunissant des patients, des chercheurs de premier plan et des fondations SLA de 15 pays européens dans le but de trouver un traitement efficace pour la SLA⁹⁵.

Les nouveaux traitements n'arrivent pas du jour au lendemain, mais des initiatives telles que TRICALS facilitent le long et complexe chemin vers l'innovation de nouveaux médicaments dans des domaines où les besoins ne sont pas satisfaits. Pour améliorer la recherche et le développement concernant la SLA, il faut comprendre comment mettre au point de nouveaux médicaments dans des domaines où les besoins ne sont pas satisfaits et où une maladie qui présente un tel besoin et dont on sait peu de choses prend sa place dans ce parcours. Les progrès vers la disponibilité de nouveaux traitements se font par étapes, en trois phases : la pré-innovation, l'innovation et la stabilisation, comme le montre la figure 6.

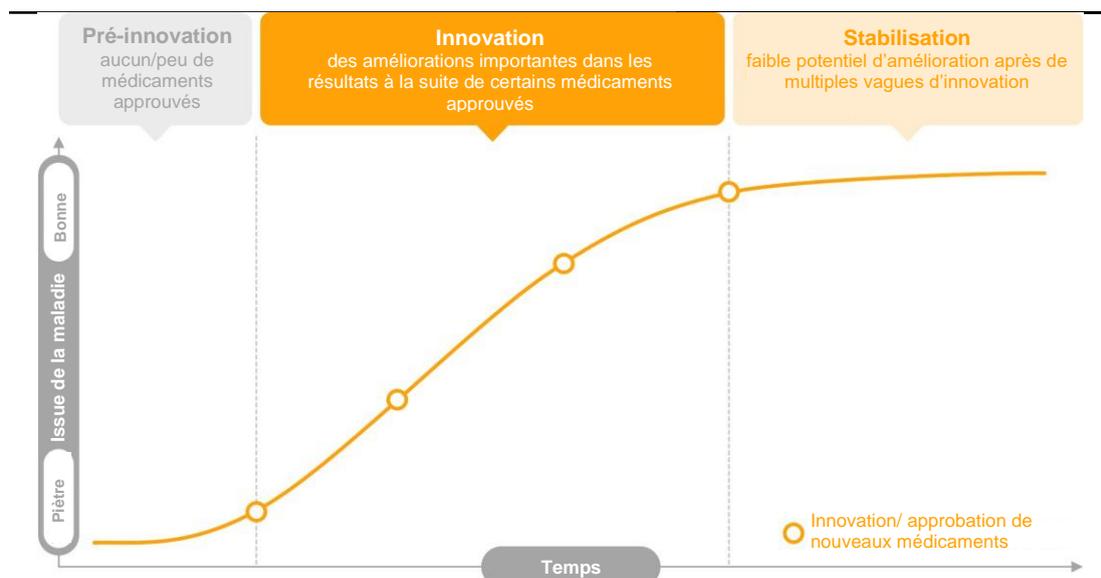


Figure 6. Les trois phases de l'innovation pharmaceutique dans les maladies dont les besoins ne sont pas satisfaits

Remarque : illustratif

- 1) La **'phase de pré-innovation'** se caractérise par un faible nombre d'approbations de nouveaux médicaments et un besoin non satisfait très élevé, ce qui reflète la situation actuelle de la SLA. Les résultats de la maladie sont médiocres et, en raison de l'absence de nouvelles innovations, les soins sont souvent symptomatiques ou palliatifs. Les dépenses des systèmes de santé en médicaments sont généralement faibles durant cette phase, comme c'est le cas actuellement pour la SLA. Toutefois, la trajectoire des résultats de la maladie dépend du succès des premières innovations et de l'ampleur des investissements dans les futurs médicaments.
- 2) Dans la **'phase d'innovation'**, les traitements deviennent cliniquement et économiquement viables grâce à la combinaison de progrès dans la compréhension de la maladie et de l'évolution des priorités des décideurs politiques. Les résultats de la maladie s'améliorent progressivement avec l'approbation de chaque nouveau médicament et les dépenses du système de santé pour les médicaments augmentent. C'est la prochaine étape pour la SLA, chaque nouveau médicament offrant une amélioration progressive du pronostic.
- 3) Lorsqu'une maladie entre dans la **'phase de stabilisation'**, les besoins non satisfaits sont réduits par de multiples vagues d'approbation de nouveaux médicaments et le potentiel d'amélioration diminue. Les dépenses des systèmes de santé pour les médicaments deviennent constantes et la fréquence des nouveaux médicaments dans ce domaine baisse. C'est l'objectif pour la SLA, où les malades ont le choix entre plusieurs traitements en fonction de leur type de maladie et de leurs besoins.

Au cours de ces phases, il y aura de nombreux échecs, mais ils sont nécessaires et ouvrent une nouvelle voie aux traitements en contribuant continuellement à une meilleure compréhension de la maladie et du traitement. Cette quête de nouveaux médicaments contre la SLA nécessite un financement et des investissements disproportionnés pour passer de la phase de pré-innovation à la phase d'innovation. À long terme, cela nous guidera vers la phase de stabilisation, qui améliore considérablement le pronostic de la SLA.

... mais la recherche et le développement de la SLA ne sont pas exempts de difficultés.

Cependant, il est important de reconnaître les conditions difficiles dans lesquelles se déroulent la recherche et le développement pour de rares maladies complexes telles que la SLA. Des facteurs tels que la complexité, la compréhension limitée, les populations hétérogènes petites et largement distribuées et l'utilisation sous-optimale des registres de données contribuent tous aux difficultés de la recherche et du développement dans les maladies rares^{96, 97}. En outre, il existe souvent un fossé entre la recherche fondamentale en laboratoire et la pratique clinique. Cela signifie que les découvertes fondamentales ne se traduisent pas toujours par des résultats qui aident directement la santé humaine.

L'hétérogénéité considérable de la population atteinte de SLA en particulier rend la R&D difficile⁹⁸. Plus le groupe de patients participant aux essais cliniques est hétérogène, plus il est difficile de démontrer les avantages d'un nouveau médicament pour l'ensemble de la population. Il faut trouver un équilibre entre l'inclusion et l'homogénéité de la population participant à un essai clinique. Plus les critères d'inclusion sont précis, plus l'essai devient exclusif, ce qui nécessite un plus grand nombre d'essais cliniques pour trouver de nouveaux médicaments efficaces pour tous les pALS⁹⁹⁻¹⁰².

Le mécanisme de la SLA est encore mal connu et mal compris, ce qui complique considérablement la tâche des chercheurs lorsqu'il s'agit d'identifier et de sélectionner les critères d'évaluation appropriés pour les essais cliniques. Il est donc important, dans le cas de maladies graves et complexes dont les options thérapeutiques sont limitées, que les promoteurs de la recherche d'un médicament en cours de développement demandent et reçoivent rapidement des conseils scientifiques de la part des organismes de réglementation et des payeurs sur la conception de l'étude et les points finaux, afin de s'assurer que les éléments de preuve répondent aux exigences réglementaires et aux exigences nationales en matière de remboursement. Il convient de maximiser la participation régulière des patients et l'expertise clinique dans ces premières occasions de dialogue pour garantir l'inclusion de points finaux pertinents pour les patients.

“ Nous devons combler le fossé entre le laboratoire et nos patients. Parfois, nous étudions un mécanisme pour découvrir ce qui se passe dans les cellules, sans tenir compte des pALS. De plus, la recherche et les hôpitaux sont souvent considérés comme deux mondes distincts par l'administration des hôpitaux et des universités.

- Prof. Nicola Ticozzi, directeur du département de neurologie, Istituto Auxologico Italiano, Università degli Studi di Milano.

Plusieurs facteurs uniques et cliniques de la SLA rendent la R&D encore plus difficile, comme le montre la figure 7. Les médicaments qui ciblent le mécanisme sous-jacent des maladies neurodégénératives doivent atteindre le cerveau et traverser la barrière hémato-encéphalique. La R&D est donc limitée aux substances qui peuvent atteindre le cerveau, et comme on connaît mal la fonction de la barrière, il est difficile de prouver que les médicaments la traversent. De nouvelles recherches indiquent également que les maladies neurodégénératives altèrent la barrière hémato-encéphalique, ce qui rend le défi encore plus grand¹⁰³⁻¹⁰⁵.

De plus, la dégénérescence des neurones affectant l'ensemble du corps, les complications sont difficilement prévisibles et souvent complexes, ce qui augmente les risques et les coûts liés à la R&D dans le domaine de la SLA¹⁰⁶. Enfin, la lenteur du diagnostic et la rapidité de la progression de la maladie signifient que les pALS participant aux essais cliniques ont déjà subi une détérioration irréversible, ce qui peut limiter l'efficacité d'un médicament dès le début du traitement^{22, 107}.

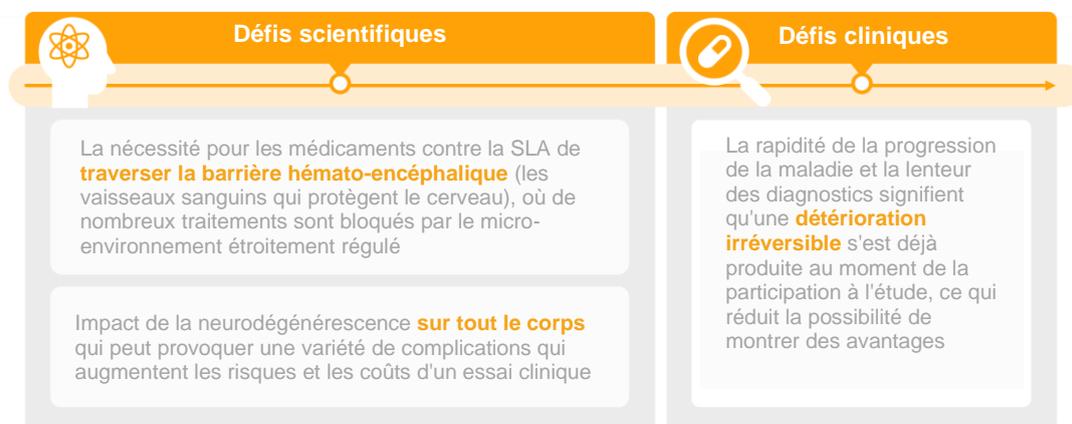


Figure 7. Défis scientifiques et cliniques inhérents au développement de médicaments pour la SLA et d'autres maladies neurodégénératives rares^{22, 103-107}

Le taux d'échec élevé et les défis uniques de la R&D dans la SLA soulignent les risques accrus de l'investissement dans la SLA. Plus de 80 essais cliniques randomisés ont échoué dans la recherche de médicaments pour la SLA. Cependant, le riluzole, approuvé en 1996, reste le seul traitement approuvé dans l'UE^{108, 109}. Néanmoins, il est important de reconnaître que tous ces efforts ont contribué à accroître les connaissances sur la maladie et ont ouvert la voie au développement des traitements actuels et futurs. Des initiatives récentes telles que PRECISION ALS¹¹⁰ fournissent de meilleures plateformes pour améliorer et partager les connaissances sur la maladie, ce qui permet de relever des défis historiques au niveau européen. Nous devons continuer à soutenir ces efforts et ces initiatives en améliorant les infrastructures de recherche afin d'accélérer le démarrage et d'augmenter le nombre d'études de recherche et d'essais cliniques. Nous devons également continuer à faciliter les processus pour partager rapidement les progrès réalisés dans la compréhension des maladies et la communication entre les chercheurs et les experts cliniques. Enfin, il est nécessaire d'améliorer l'accord entre les chercheurs, les experts cliniques, les développeurs de médicaments, les régulateurs et les payeurs sur la conception de la recherche et l'acceptabilité des points finaux. Tous ces processus devraient impliquer les pALS et leurs soignants en tant que partenaires¹¹¹. Pour atteindre ces objectifs, plusieurs mesures politiques peuvent être prises :

Recommandation politique 7

Consacrer davantage d'efforts à la recherche afin d'améliorer la compréhension de la maladie et des traitements de la SLA, et d'accroître la sensibilisation et l'accès aux essais cliniques sur la SLA.

Actions politiques

Exemples de bonnes pratiques

- i Continuer à financer
 - a) la recherche sur les mécanismes de la maladie, les biomarqueurs et les sous-types ;
 - b) la recherche à long terme
 - c) le renforcement de l'infrastructure pour les collaborations de recherche et le partage des connaissances ;
 - d) l'augmentation du nombre de sites d'essais cliniques ; et
 - e) l'amélioration de la formation à la conduite d'essais cliniques.

US : *Accelerating Access to Critical Therapies for ALS Act (Act for ALS)* est une loi qui établit un partenariat entre les secteurs public et privé pour les maladies neurodégénératives rares telles que la SLA et met en place des programmes de subventions pour couvrir les coûts de la recherche¹¹²

AU : Le gouvernement de la NSW a annoncé l'octroi de 2 millions de dollars pour soutenir la recherche sur le point focal régional de la MND¹¹³

UE : Programme commun de l'UE - Recherche sur les maladies neurodégénératives¹¹⁴

FR : BaMaRa Base de données nationale sur toutes les maladies rares¹¹⁵

TRICALS : PRECISION ALS¹¹⁰

GB : Financement gouvernemental de 50 £ millions pour la recherche translationnelle, y compris la création d'instituts virtuels pour la MND afin d'améliorer la collaboration et d'augmenter le nombre d'essais cliniques accessibles aux patients¹¹⁶

BE (Flandres) : Programme de financement FWO-Flandres pour essais académiques sur la SLA initiés par un chercheur, sans intérêt de l'industrie¹¹⁷

- ii Soutenir la disponibilité et la viabilité d'un registre européen de la SLA (par exemple PRECISION ALS).

TRICALS : PRECISION ALS¹¹⁰

US/monde entier : *ALS Research Collaborative (ARC)* est une initiative mondiale visant à collecter des données sur l'histoire naturelle des pALS en utilisant *ARC Data Commons*, une plateforme innovante de partage de données utilisant Google Cloud et l'application Google Looker.¹¹⁸

<p>iii Créer une plateforme européenne en ligne pour partager des informations sur les essais cliniques actuels d'une manière adaptée aux patients.</p>	<p>IT : Lancement en 2019 de la première base de données internationale actualisée sur les essais cliniques relatifs à la SLA^{119, 120}</p>
<p>iv Utiliser la télémédecine ou les essais cliniques décentralisés pour faciliter une participation et un accès plus larges aux essais cliniques, indépendamment de la situation géographique.</p>	<p>FR : Utilisation de la surveillance par Internet pour les patients atteints de cancer du poumon dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III¹²¹</p>

Recommandation politique 8

Améliorer le consensus entre les chercheurs, les experts cliniques, les développeurs de médicaments, les régulateurs et les payeurs sur la conception de l'étude (y compris les points finaux cliniques acceptables) en tenant compte des preuves et de l'avis des patients.

Actions politiques	Exemples de bonnes pratiques
i Normaliser la prise en compte systématique de l'avis des pALS, de leurs familles et de leurs soignants dans les décisions relatives à la conception des essais cliniques et à l'élaboration et à la sélection des points finaux.	US: <i>ALS Clinical Research Learning Institute</i> est un programme de deux jours qui encourage les participants à devenir de fervents défenseurs de la SLA en les informant sur la recherche clinique et le processus de développement des thérapies. La certification en tant qu'ambassadeur permet d'influencer et d'améliorer le processus de recherche sur la SLA ¹²²
ii Améliorer les canaux de communication entre la recherche et les communautés cliniques pour la recherche translationnelle afin de garantir la pertinence clinique des points finaux.	GB: Des instituts virtuels de MND pour la recherche translationnelle ¹²³
iii Renforcer la communication par des dialogues précoces entre la communauté clinique, les patients, les développeurs de médicaments, les autorités réglementaires et les payeurs afin d'encourager un accord sur la conception de l'étude, la sélection et l'acceptabilité des points finaux présentant le plus grand intérêt pour les patients.	UE: Consultations scientifiques parallèles conjointes EMA/EUnetHTA 21 ¹²⁴ UE: Mécanisme d'accès coordonné aux médicaments orphelins (MoCA) ¹²⁵

pALS n'ont pas le temps d'attendre l'accès aux nouveaux médicaments contre la SLA ...

Outre le riluzole, l'Europe n'a approuvé aucun nouveau médicament pour la SLA au cours des 25 dernières années. Cependant, la recherche et le développement actuels ont fait progresser considérablement le domaine de la SLA au cours des dix dernières années, et l'identification de plusieurs processus biologiques a conduit à une série prometteuse d'approches précliniques et d'essais cliniques¹²⁶. Alors que la communauté de la SLA attend avec impatience les bénéfices de ces avancées, il est indispensable que les systèmes de santé européens soient prêts à fournir aux PALS un accès aux nouvelles innovations dès qu'elles seront disponibles, soit par des programmes de développement clinique, soit après l'achèvement des essais cliniques.

...mais les essais cliniques ne sont pas accessibles ...

Les essais cliniques offrent l'espoir aux pALS d'accéder à des médicaments en cours de développement, en particulier devant la réalité de leur pronostic. Même si elles sont éligibles, elles se heurtent à des obstacles logistiques (figure 8).



Figure 8. Obstacles logistiques à l'accès des pALS aux essais cliniques

“ Tous les patients de régions géographiquement dispersées devraient avoir accès aux essais cliniques dans les principaux hôpitaux. Pour cette raison, un financement est nécessaire pour faciliter le transport et l'hébergement.

- María Jose Arrequi, présidente exécutive, Fundación Luzón

La progression rapide et inexorable de la maladie fait que les malades n'ont qu'une seule chance de participer à un essai clinique et qu'ils n'ont tout simplement pas le temps d'attendre le prochain. Les difficultés logistiques pour accéder aux essais cliniques actuels limitent considérablement la seule chance des malades de bénéficier de médicaments prometteurs.

... et le remboursement des nouveaux médicaments approuvés n'est pas toujours à temps.

Les obstacles à un accès ponctuel et équitable aux médicaments pour les maladies rares en Europe sont largement signalés et compris¹²⁸. Bien qu'il soit peu probable que la SLA soit une exception, ces obstacles devraient être minimisés pour les pALS pour deux raisons cruciales et uniques :

1. **Besoin non satisfait** : Les options thérapeutiques pour les pALS sont extrêmement limitées, le besoin non satisfait de nouveaux médicaments efficaces est énorme.
2. **Temps**: La vitesse de progression de la SLA signifie que les pALS ne vivront pas assez longtemps pour bénéficier des nouveaux traitements approuvés à l'avenir. Ils n'ont pas le temps d'attendre.

“Les derniers traitements innovants apportent l’espoir de mois supplémentaires d’une valeur inestimable... mais leur approbation en Europe est lente, au grand mécontentement des patients qui n’ont souvent pas le temps d’attendre

- *Olivier Goy, personne atteinte de la SLA*

Pour refléter l'urgence et l'ampleur des besoins non satisfaits dans des pathologies telles que la SLA, la rapidité des décisions réglementaires et de remboursement au niveau national est cruciale. Les processus existants au niveau réglementaire qui permettent d'accélérer les décisions, tels que la désignation prioritaire et l'évaluation accélérée, doivent être maximisés. Au niveau national, le délai d'entrée sur le marché doit être réduit au minimum, par exemple grâce à des programmes nationaux d'entrée précoce avant et après l'approbation réglementaire. Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, l'accès à des options de remboursement accéléré devrait être offert. Avec l'évolution des données cliniques et des données réelles, la flexibilité des processus existants, tels que l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché et les programmes d'accès gérés au niveau national, peut être utilisée pour fournir un accès plus rapide, en prenant en compte les nouvelles données au fil du temps.

Compte tenu de la complexité des troubles neurologiques à évolution rapide tels que la SLA et du fait qu'aucun nouveau traitement n'a été évalué au niveau réglementaire ou national depuis plus de 25 ans, il est probable que des questions et des incertitudes se poseront sur la conception des essais cliniques, l'acceptabilité des points finaux et la pertinence des données cliniques pour les patients. Lorsque l'incertitude persiste ou que les régulateurs et les payeurs ne sont pas alignés, des retards dans l'accès peuvent se produire. Pour minimiser les retards potentiels, le rôle de l'expertise clinique spécialisée et de l'opinion des patients devrait être renforcé dans les examens nationaux et réglementaires. La participation systématique de ces patients et de ces spécialistes, selon des modalités standardisées, est essentielle pour que les données cliniques soient considérées à la lumière de ce qu'elles signifient réellement pour les patients. Pour refléter l'impact plus large de la SLA sur les patients et leurs aidants, il est important que ceux-ci soient pris en compte de manière plus holistique dans les évaluations de la valeur. Cela permettra de s'assurer que l'impact de la maladie et du traitement est correctement pris en compte.

Un tournant se dessine à présent pour la SLA en Europe. La communauté de la SLA a enfin l'espoir d'avoir accès à de nouveaux médicaments efficaces. Il est impératif que nous maintenions cet élan en soutenant de nouvelles innovations tout en attirant davantage d'investissements dans la recherche et le développement. Cependant, les 25 années d'échec de la recherche ne doivent pas être passées par pertes et profits, mais doivent être considérées comme un investissement qui a contribué à une meilleure compréhension de la SLA et à l'élaboration des meilleures méthodes de traitement. L'accès à la nouvelle vague de médicaments contre la SLA stimulera sans aucun doute l'innovation et ouvrira la voie à un avenir avec de multiples options de traitement efficaces pour la SLA en Europe. Nous avons déjà constaté cette innovation pour d'autres maladies neurodégénératives telles que la sclérose en plaques (SEP) pour laquelle le premier traitement a été approuvé en 1993 et s'est avéré efficace pour modifier l'histoire naturelle de la SEP récurrente-rémittente¹²⁹. Depuis, plusieurs médicaments ont été développés, approuvés et remboursés, ce qui nous a permis de mieux comprendre la SEP et de donner aux patients une meilleure chance de vivre pleinement leur vie^{129,130}. La même chose peut être faite pour la SLA avec les recommandations politiques suivantes :

Recommandation politique 9

Accélérer et soutenir les approbations de nouveaux traitements pour la SLA, compte tenu de l'urgence et de l'ampleur des besoins non satisfaits, et veiller à ce que l'expertise en matière de SLA soit prise en compte dans l'évaluation des médicaments.

Actions politiques

Exemples de bonnes pratiques

- | | |
|---|--|
| <p>i Rechercher et prendre en compte systématiquement l'expertise clinique des spécialistes et les opinions des patients dans les évaluations réglementaires des maladies complexes et graves telles que la SLA afin de soutenir la conversion des preuves cliniques (par exemple, ce que les preuves signifient dans la pratique clinique ou dans la vie réelle des pALS).</p> | |
| <p>ii Veiller à ce que l'urgence, l'ampleur des besoins non satisfaits, la progression rapide et le caractère mortel de la SLA soient reconnus et garantir l'accès à des dialogues et à des avis scientifiques précoces, ainsi que l'accélération des options existantes (par exemple, les autorisations de marché conditionnelles), afin de garantir un accord sur les ensembles de preuves nécessaires et d'offrir davantage de possibilités d'obtenir une autorisation de marché rapide.</p> | <p>UE: PRIME¹³¹, évaluations accélérées¹³² et autorisation conditionnelle/exceptionnelle de mise sur le marché¹³³</p> <p>US: FDA désignation accélérée¹³⁴, approbation accélérée¹³⁵ et évaluation prioritaire¹³⁶</p> |
| <p>iii Faire progresser les options réglementaires existantes par des processus adaptatifs afin de mieux encourager l'innovation et de permettre une approbation plus rapide des nouveaux traitements prometteurs, par exemple en introduisant des applications réglementaires glissantes et en complétant les exigences traditionnelles en matière de preuves (par exemple, des preuves en situation réelle).</p> | <p>US: FDA évaluation glissante¹³⁴</p> |

Recommandation politique 10

Assurer un accès rapide aux nouveaux traitements ciblant les maladies mortelles dont les besoins non satisfaits sont extrêmement grands, grâce à des procédures de remboursement accélérées et conditionnelles qui tiennent compte de la valeur holistique des médicaments.

Actions politiques

Exemples de bonnes pratiques

- i Dans la mesure où cela est compatible avec les politiques nationales, encourager des processus harmonisés et mettre en œuvre des programmes financés au niveau national vers de bons exemples d'accès précoce, dans tous les États membres de l'UE, à de nouveaux traitements pour des maladies potentiellement mortelles lorsqu'il existe un besoin important, pour les périodes précédant et suivant l'autorisation du marché jusqu'à la décision sur le prix et le remboursement, et envisager, si nécessaire, un partage approprié des risques financiers.

FR: AAP programme¹³⁷

IT: Loi 648¹³⁸

Actions politiques	Exemples de bonnes pratiques
<p>ii Veiller à ce que l'urgence, l'ampleur des besoins non satisfaits et la progression rapide de la SLA, ainsi que sa nature potentiellement mortelle, soient reconnues, ce qui justifie un accès national par un accès précoce ou par des canaux de prix et de remboursement accélérés afin d'accélérer les décisions.</p>	<p>IT: accès plus rapide grâce à statut de besoin innovant ¹³⁹</p> <p>DE: Avantages supplémentaires automatiques adoptés pour les médicaments orphelins, accès direct lors des négociations de prix¹⁴⁰</p> <p>ES: Remise obligatoire plus élevée¹⁴¹</p> <p>FR: Évaluation accélérée des médicaments innovants par la HAS¹⁴²</p> <p>FR: mise en œuvre prévue de l'accès direct (1 an de prix libre et période de commercialisation) pour les médicaments ayant un SMR d'intérêt et une ASMR I à IV¹⁴³</p>
<p>iii Dans l'évaluation de la valeur des nouveaux médicaments ciblant des maladies mortelles dont les besoins ne sont pas satisfaits, comme la SLA, il convient de prendre en compte les éléments suivants:</p> <p>a) l'impact général du traitement (par exemple, la charge pour l'aidant, la qualité de vie, le coût pour les systèmes sociaux et de santé, l'impact socio-économique, etc.)</p> <p>b) la durabilité de l'innovation des médicaments orphelins (par exemple, le risque d'échec et le niveau des besoins non satisfaits, la valeur de l'innovation incrémentale et la contribution à la connaissance de la maladie, etc.)</p>	<p>SE: L'impact social pris en compte dans les évaluations ETS¹⁴⁴</p> <p>GB: Le processus d'évaluation de l'ETS observe les témoignages des soignants¹⁴⁵</p> <p>GB-SCT: Les preuves fournies par les patients et les soignants sont prises en compte lors de l'examen initial de l'ETS par le SMC¹⁴⁶ et des réunions <i>Patient and Clinician Engagement</i> (PACE) en cas de décisions de remboursement négatives.</p>
<p>iv Créer un espace pour les accords d'accès géré avec des plans structurés de collecte de données, afin d'évaluer davantage l'efficacité des médicaments dans la pratique.</p>	
<p>v Standardiser les mesures, comme indiqué par les experts cliniques de la SLA et les associations de patients, utilisées pour recueillir des preuves pratiques et utiliser les technologies récentes telles que les applications de surveillance de la santé pour alléger la charge administrative et harmoniser la collecte de données.</p>	<p>TRICALS: PRECISION ALS¹¹⁰</p>

Conclusion

Les personnes atteintes de SLA n'ont pas le temps d'attendre. Le diagnostic doit être optimisé, un modèle de soins proactif doit être adopté et nous devons travailler ensemble pour améliorer le pronostic de toutes les personnes atteintes de SLA en Europe. Il faut continuer à faire avancer les initiatives européennes pour mieux comprendre la maladie, partager les connaissances et faire progresser les traitements de la SLA, notamment PRECISION ALS et ERN EURO NMD. Bien qu'il soit important de se tourner vers l'avenir et de continuer à financer la recherche de manière adéquate, il est essentiel d'apporter des changements immédiats aux politiques qui affectent la vie quotidienne des personnes atteintes de la SLA, de leurs familles et de leurs soignants. Les 10 recommandations politiques énumérées dans ce rapport servent de feuille de route pour les décideurs politiques aux niveaux européen et national. Elles offrent la possibilité d'améliorer notablement le diagnostic, les soins et le pronostic des pALS en Europe aujourd'hui. Comme pour tout changement de politique, un financement suffisant est essentiel et les fonds de l'UE doivent être utilisés dans la mesure du possible (par exemple, dans le cadre du programme Horizon de l'UE et du programme EU4Health). Une action politique en faveur de la SLA aujourd'hui n'ouvrira pas seulement la voie à un avenir meilleur pour pALS, mais aussi pour les milliers de personnes en Europe qui vivent avec une maladie complexe similaire. Si nous relevons les défis de la SLA, nous pourrons lutter contre d'autres maladies neurologiques graves et complexes !

References

1. C A. Amyotrophic Lateral Sclerosis Clinical Presentation [Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/1170097-clinical#b4?form=fpf>]
2. Galvin M, Gaffney R, Corr B, Mays I, Hardiman O. From first symptoms to diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: perspectives of an Irish informal caregiver cohort-a thematic analysis. *BMJ Open*. 2017;7(3):e014985.
3. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011;377(9769):942-55.
4. Shoosmith C, Abrahao A, Benstead T, Chum M, Dupre N, Izenberg A, et al. Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis. *Cmaj*. 2020;192(46):E1453-e68.
5. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18(3-4):153-74.
6. Johns Hopkins Medicine. *Frontotemporal Dementia*, n.d., accessed 02 April 2023. [Disponible sur: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/dementia/frontotemporal-dementia>]
7. Barć K, Szacka K, Nieporecki K, de Carvalho M, Gromicho M, Grosskreutz J, et al. Emotional Lability at Disease Onset Is an Independent Prognostic Factor of Faster Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Aging Dis*. 2020;11(5):1021-8.
8. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):771-6.
9. Jordan H, Rechtman L, Wagner L, Kaye WE. Amyotrophic lateral sclerosis surveillance in Baltimore and Philadelphia. *Muscle Nerve*. 2015;51(6):815-21.
10. Labra J, Menon P, Byth K, Morrison S, Vucic S. Rate of disease progression: a prognostic biomarker in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(6):628-32.
11. Mariani L, Ruoppolo G, Cilfone A, Cocchi C, Preziosi Standoli J, Longo L, et al. Progression of Oropharyngeal Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Retrospective Cohort Study. *Dysphagia*. 2022;37(4):868-78.
12. Ruoppolo G, Schettino I, Frasca V, Giacomelli E, Prosperini L, Cambieri C, et al. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings. *Acta Neurol Scand*. 2013;128(6):397-401.
13. Turner MR, Scaber J, Goodfellow JA, Lord ME, Marsden R, Talbot K. The diagnostic pathway and prognosis in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;294(1):81-5.
14. Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, et al. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study. *Ann Neurol*. 2014;75(5):708-16.
15. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(11):617-28.
16. Regulation (EC) No 847/2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts 'similar medicinal product' and 'clinical superiority'.
17. Brown CA, Lally C, Kupelian V, Flanders WD. Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9orf72 Genetic Variants. *Neuroepidemiology*. 2021;55(5):342-53.
18. European Commission, CORDIS. *European multidisciplinary ALS network identification to cure motor neuron degeneration*, 2019, accessed 11 April 2023. [Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/project/id/259867>]
19. Martin S, Al Khleifat A, Al-Chalabi A. What causes amyotrophic lateral sclerosis? *F1000Res*. 2017;6:371.
20. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division 2022. *World Population Prospects: The 2022 Revision*, 2022, accessed 23 April 2023. [Disponible sur: <https://population.un.org/dataportal/home>]
21. European Commission, Directorate-General for Research and Innovation. *Rare diseases: a major unmet medical need*: Publications Office; 2017.
22. Paganoni S, Macklin EA, Lee A, Murphy A, Chang J, Zipf A, et al. Diagnostic timelines and delays in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(5-6):453-6.

23. Richards D, Morren JA, Piro EP. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2020;417:117054.
24. TARGET ALS. *False Positives and False Negatives: How ALS Can be Misdiagnosed*, n.d., accessed 14 May 2023. [Disponible sur: <https://www.targetals.org/2022/02/02/false-positives-and-false-negatives-how-als-can-be-misdiagnosed/#:~:text=In%20about%2010%25%20to%2015,ultimately%20receiving%20the%20ALS%20diagnosis.>]
25. Xu RS, Yuan M. Considerations on the concept, definition, and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regen Res.* 2021;16(9):1723-9.
26. Falcão de Campos C, Gromicho M, Uysal H, Grosskreutz J, Kuzma-Kozakiewicz M, Oliveira Santos M, et al. Delayed Diagnosis and Diagnostic Pathway of ALS Patients in Portugal: Where Can We Improve? *Front Neurol.* 2021;12:761355.
27. Falcão de Campos C, Gromicho M, Uysal H, Grosskreutz J, Kuzma-Kozakiewicz M, Oliveira Santos M, et al. Trends in the diagnostic delay and pathway for amyotrophic lateral sclerosis patients across different countries. *Front Neurol.* 2022;13:1064619.
28. Maksymowicz S, Libura M, Malarkiewicz P. Overcoming therapeutic nihilism. Breaking bad news of amyotrophic lateral sclerosis-a patient-centred perspective in rare diseases. *Neurol Sci.* 2022;43(7):4257-65.
29. Torny F, Lacoste M, Nguyen JM, Tymoczko-Nguyen ME, Couratier P. [Analysis of reasons for the late diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris).* 2006;162(5):617-22.
30. Morren JA, Rheaume C, Piro EP. Self-reported factors contributing to delay in ALS diagnosis among primary care providers in a large Ohio-based US healthcare network. *Journal of the Neurological Sciences.* 2023;445:120532.
31. Vázquez-Costa JF, Martínez-Molina M, Fernández-Polo M, Fornés-Ferrer V, Frasset-Carrera M, Sevilla-Mantecón T. Análisis del trayecto y retraso diagnóstico de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en la Comunidad Valenciana. *Neurología.* 2021;36(7):504-13.
32. Galvin M, Ryan P, Maguire S, Heverin M, Madden C, Vajda A, et al. The path to specialist multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study of consultations, interventions and costs. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179796.
33. Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 1999;246 Suppl 3:lii1-5.
34. Srinivasan J, Scala S, Jones HR, Saleh F, Russell JA. Inappropriate surgeries resulting from misdiagnosis of early amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2006;34(3):359-60.
35. ALS News Today. *Accepting Help Is Hard, but Caregivers Need Respite*, 2019, accessed 24 May 2023. [Disponible sur: <https://alsnewstoday.com/columns/accepting-help-certified-nursing-assistant-caregiving/>]
36. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2012;135(Pt 3):847-52.
37. Bakker LA, Schröder CD, van Es MA, Westers P, Visser-Meily JMA, van den Berg LH. Assessment of the factorial validity and reliability of the ALSFRS-R: a revision of its measurement model. *J Neurol.* 2017;264(7):1413-20.
38. Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2015;86(1):38-44.
39. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci.* 1999;169(1-2):13-21.
40. Kaufmann P, Levy G, Thompson JL, Delbene ML, Battista V, Gordon PH, et al. The ALSFRS-R predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology.* 2005;64(1):38-43.
41. Beghi E, Mennini T, Bendotti C, Bigini P, Logroscino G, Chiò A, et al. The heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a possible explanation of treatment failure. *Curr Med Chem.* 2007;14(30):3185-200.
42. Motor Neurone Disease Association. *Red Flag diagnosis tool*, n.d., accessed 25 June 2023. [Disponible sur: <https://www.mndassociation.org/professionals/management-of-mnd/management-by-specific-professions/information-for-gps/red-flag-diagnosis-tool>]
43. Medics 4 Rare Diseases. N.d., accessed 25 May 2023. [Disponible sur: <https://www.m4rd.org/>]
44. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):360-75.
45. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Gliber G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist.* 2000;5(4):302-11.

46. Felgoise SH, Zaccheo V, Duff J, Simmons Z. Verbal communication impacts quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016;17(3-4):179-83.
47. Paris G, Martinaud O, Petit A, Cuvelier A, Hannequin D, Roppeneck P, et al. Oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis alters quality of life. *J Oral Rehabil.* 2013;40(3):199-204.
48. Körner S, Kollwe K, Abdulla S, Zapf A, Dengler R, Petri S. Interaction of physical function, quality of life and depression in Amyotrophic lateral sclerosis: characterization of a large patient cohort. *BMC Neurol.* 2015;15:84.
49. Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(1):Cd004030.
50. Creemers H, Beelen A, Grupstra H, Nollet F, van den Berg LH. The provision of assistive devices and home adaptations to patients with ALS in the Netherlands: patients' perspectives. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(5-6):420-5.
51. Maria A-P, Katherine G-M, Andrea M-G, Silvia M-S, Juan Francisco M-T. Dysphagia of Neurological Origin – Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: Monjur A, editor. *Dysphagia.* Rijeka: IntechOpen; 2022. p. Ch. 2.
52. Poppe C, Koné I, Iseli LM, Schweikert K, Elger BS, Wangmo T. Differentiating needs of informal caregivers of individuals with ALS across the caregiving course: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020;21(7-8):519-41.
53. Gillespie J, Przybylak-Brouillard A, Watt CL. The Palliative Care Information Needs of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and their Informal Caregivers: A Scoping Review. *J Pain Symptom Manage.* 2021;62(4):848-62.
54. Galvin M, Corr B, Madden C, Mays I, McQuillan R, Timonen V, et al. Caregiving in ALS - a mixed methods approach to the study of Burden. *BMC Palliat Care.* 2016;15(1):81.
55. Schischlevskij P, Cordts I, Günther R, Stolte B, Zeller D, Schröter C, et al. Informal Caregiving in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A High Caregiver Burden and Drastic Consequences on Caregivers' Lives. *Brain Sci.* 2021;11(6).
56. Martin J, Turnbull J. Lasting impact in families after death from ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2001;2(4):181-7.
57. Schönfelder E, Osmanovic A, Müschen LH, Petri S, Schreiber-Katz O. Costs of illness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a cross-sectional survey in Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2020;15(1):149.
58. European Network to Cure ALS. *Centres*, n.d., accessed 30 June 2023. [Disponible sur: <https://www.encals.eu/centres/>]
59. Consulting I. Comparative analysis of care for people with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Europe. Brussels; 2022.
60. Deuschl G, Beghi E, Varga T. *Fact Sheet: The burden of neurological diseases in Europe, 2019*, accessed 21 May 2023. [Disponible sur: <https://www.ean.org/research/resources/the-burden-of-neurological-diseases/>]
61. Burton A. How do we fix the shortage of neurologists? *Lancet Neurol.* 2018;17(6):502-3.
62. Arthur KC, Calvo A, Price TR, Geiger JT, Chiò A, Traynor BJ. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun.* 2016;7:12408.
63. National Institute for Health and Care Excellence. *Motor Neurone Disease: Assessment and Management.* NICE guideline, 23 July 2019. National Institute for Health and Care Excellence, London, United Kingdom.
64. Aridegbe T, Kandler R, Walters SJ, Walsh T, Shaw PJ, McDermott CJ. The natural history of motor neuron disease: assessing the impact of specialist care. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14(1):13-9.
65. Chiò A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(8):948-50.
66. Martin S, Trevor-Jones E, Khan S, Shaw K, Marchment D, Kulka A, et al. The benefit of evolving multidisciplinary care in ALS: a diagnostic cohort survival comparison. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration.* 2017;18(7-8):569-75.
67. Paipa AJ, Povedano M, Barcelo A, Domínguez R, Saez M, Turon J, et al. Survival benefit of multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis in Spain: association with noninvasive mechanical ventilation. *J Multidiscip Healthc.* 2019;12:465-70.
68. Rooney J, Byrne S, Heverin M, Tobin K, Dick A, Donaghy C, et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(5):496-501.

69. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1258-61.
70. de Almeida FEO, do Carmo Santana AK, de Carvalho FO. Multidisciplinary care in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2021;42(3):911-23.
71. Hogden A, Crook A. Patient-centered decision making in amyotrophic lateral sclerosis: where are we? *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6):377-86.
72. Funke A, Grehl T, Großkreutz J, Münch C, Walter B, Kettemann D, et al. [Provision of assistive devices in amyotrophic lateral sclerosis. Analysis of 3 years case management in an internet-based supply network]. *Nervenarzt*. 2015;86(8):1007-17.
73. Hill ME, Phillips MF. Service provision for adults with long-term disability: a review of services for adults with chronic neuromuscular conditions in the United Kingdom. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(2):107-12.
74. van Teijlingen ER, Friend E, Kamal AD. Service use and needs of people with motor neurone disease and their carers in Scotland. *Health Soc Care Community*. 2001;9(6):397-403.
75. Henschke C. Provision and financing of assistive technology devices in Germany: a bureaucratic odyssey? The case of amyotrophic lateral sclerosis and Duchenne muscular dystrophy. *Health Policy*. 2012;105(2-3):176-84.
76. Gladman M, Dharamshi C, Zinman L. Economic burden of amyotrophic lateral sclerosis: A Canadian study of out-of-pocket expenses. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2014;15(5-6):426-32.
77. Assemblée Nationale. *15ème legislature. Question N° : 33175, 2021*, accessed 20 June 2023. [Disponible sur: <https://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-33175QE.htm>]
78. El Pleno aprueba iniciar la tramitación de la Proposición de Ley para garantizar el derecho a una vida digna de las personas con esclerosis lateral amiotrófica [press release]. 2022.
79. Comunidad de Madrid. *Díaz Ayuso anuncia la puesta en marcha del primer centro público residencial del mundo dedicado exclusivamente a pacientes con ELA*, 09 February 2023, accessed 03 May 2023. [Disponible sur: <https://www.comunidad.madrid/noticias/2023/02/09/diaz-ayuso-anuncia-puesta-marcha-primer-centro-publico-residencial-mundo-dedicado-exclusivamente-pacientes-ela>]
80. Filière de Sante Maladies Rares Sclérose Laterale Amyotrophique et Maladies du Neurone Moteur, FILSLAN. *Centres de prise en charge*, n.d., accessed 05 May 2023. [Disponible sur: <https://portail-sla.fr/centres-de-prise-en-charge/>]
81. UMC Utrecht. *ALS*, n.d., accessed 04 May 2023. [Disponible sur: <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekte/als>]
82. ADAPT. *Telehealth in Motor Neurone Disease TiM*, n.d., accessed 23 June 2023. [Disponible sur: <https://www.adaptcentre.ie/case-studies/telehealth-in-motor-neurone-disease-tim/>]
83. De Marchi F, Seriola M, Collo A, Belotti EG, Alloatti F, Biroli G, et al. A Telehealth Intervention for Nutritional Counseling in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *J Clin Med*. 2022;11(15).
84. De Marchi F, Sarnelli MF, Seriola M, De Marchi I, Zani E, Bottone N, et al. Telehealth approach for amyotrophic lateral sclerosis patients: the experience during COVID-19 pandemic. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2021;143(5):489-96.
85. van Munster M, Stümpel J, Thieken F, Ratajczak F, Rascol O, Fabbri M, et al. The Role of Parkinson Nurses for Personalizing Care in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(6):1807-31.
86. La Tribune. *Fauteuils 100% remboursés, 1,5 milliard d'euros pour l'accessibilité : Emmanuel Macron décline ses propositions sur le handicap*, 26 April 2023, accessed 05 May 2023. [Disponible sur: <https://www.latribune.fr/economie/france/fauteuils-100-rembourses-1-5-milliard-d-euros-pour-l-accessibilite-emmanuel-macron-decline-ses-propositions-sur-le-handicap-960348.html>]
87. Social Security Administration. *People with ALS Can Get Social Security Disability Benefits Sooner*, 17 June 2021, accessed 15 June 2023. [Disponible sur: <https://blog.ssa.gov/people-with-als-can-get-social-security-disability-benefits-sooner/>]
88. Karolinska Universitetssjukhuset. *ALS Center Karolinska*, n.d., accessed 13 June 2023. [Disponible sur: <https://www.karolinska.se/for-patienter/alla-mottagningar-och-avdelningar-a-o/tema-hjarta-karl-och-neuro/neurologi/als-center-karolinska/>]
89. Marie Curie. *Scrap six months*, n.d., 23 June 2023. [Disponible sur: <https://www.mariecurie.org.uk/policy/campaigns/scrapsixmonths>]
90. Irish Motor Neurone Disease Association. *How to order equipment*, n.d., accessed 24 June 2023. [Disponible sur: <https://www.imnda.ie/healthcare-professional-hub/how-to-order-equipment>]

-
91. RIZIV. *Lijdt uw patiënt aan een ernstige neurologische ziekte in een gevorderd stadium? Er bestaat een programma van globale tenlasteneming*, 09 May 2022. [Disponibile sur: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/ziekten/mentale-neurologische-stoornissen/Paginas/patient-ernstige-neurologische-ziekte-gevorderd-stadium-programma-globale-tenlas.aspx>]
92. ConSLAncio. *Corso Online: Il caregiver vicino al malato fragile e complesso*, n.d., accessed 07 July 2023. [Disponibile sur: <https://www.conslancio.it/corso01/>]
93. Zicchieri A, De Rossi, N., Desiderato, A., Conte, S., Pozzi, S., De Marchi, F., Contessa, P., Bedlack, R., Ayala, J., Ghiro, I. . CMS-09: Improving Online Caregiver Training for ALS and Complex Fragile Patients Using Design-Build in Italy. Poster presented at the Motor Neurone Disease Association Virtual 32nd International Symposium on ALS/MND. 2021
94. Osservatorio Malattie Rare. *SLA: dall'associazione ConSLAncio un corso di formazione rivolto a familiari e caregiver*, 06 March 2023, accessed 13 July 2023. [Disponibile sur: <https://www.osservatoriomalattierare.it/alleanza-malattie-rare/19587-sla-dall-associazione-conslancio-un-corso-di-formazione-rivolto-a-familiari-e-caregiver>]
95. TRICALS. *ALS trial research: The highway towards a cure*, n.d., accessed 14 May 2023. [Disponibile sur: <https://www.tricals.org/en>]
96. Boycott KM, Lau LP, Cuttillo CM, Austin CP. International collaborative actions and transparency to understand, diagnose, and develop therapies for rare diseases. *EMBO Mol Med*. 2019;11(5).
97. Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Clinical trials in rare disease: challenges and opportunities. *J Child Neurol*. 2013;28(9):1142-50.
98. Mitsumoto H, Brooks BR, Silani V. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1127-38.
99. van Eijk RPA, Westeneng HJ, Nikolakopoulos S, Verhagen IE, van Es MA, Eijkemans MJC, et al. Refining eligibility criteria for amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Neurology*. 2019;92(5):e451-60.
100. Chiò A, Canosa A, Gallo S, Cammarosano S, Moglia C, Fuda G, et al. ALS clinical trials: do enrolled patients accurately represent the ALS population? *Neurology*. 2011;77(15):1432-7.
101. Atassi N, Yerramilli-Rao P, Szymonifka J, Yu H, Kearney M, Grasso D, et al. Analysis of start-up, retention, and adherence in ALS clinical trials. *Neurology*. 2013;81(15):1350-5.
102. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet*. 2005;365(9453):82-93.
103. Carvey PM, Hendeby B, Monahan AJ. The blood-brain barrier in neurodegenerative disease: a rhetorical perspective. *J Neurochem*. 2009;111(2):291-314.
104. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(1):a020412.
105. National Academies of Sciences E, Medicine, Health, Medicine D, Board on Health Sciences P, Forum on N, et al. *The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Enabling Novel Treatments for Nervous System Disorders by Improving Methods for Traversing the Blood-Brain Barrier: Proceedings of a Workshop*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2018 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2018.
106. Vöglein J, Kostova I, Arzberger T, Roeber S, Schmitz P, Simons M, et al. First symptom guides diagnosis and prognosis in neurodegenerative diseases—a retrospective study of autopsy proven cases. *European Journal of Neurology*. 2021;28(6):1801-11.
107. Katsuno M, Sahashi K, Iguchi Y, Hashizume A. Preclinical progression of neurodegenerative diseases. *Nagoya J Med Sci*. 2018;80(3):289-98.
108. Cappella M, Pradat PF, Querin G, Biferi MG. Beyond the Traditional Clinical Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis and The Future Impact of Gene Therapy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(1):25-38.
109. Petrov D, Mansfield C, Moussy A, Hermine O. ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure. Are We Any Closer to Registering a New Treatment? *Front Aging Neurosci*. 2017;9:68.
110. PRECISION ALS. *The Programme*, n.d., accessed 04 July 2023. [Disponibile sur: <https://www.precisionals.ie/>]
111. THE MORRIS ALS PRINCIPLES. *The Morris ALS/MND Principles*, n.d., accessed 14 July 2023. [Disponibile sur: <https://morrissalsprinciples.org/>]
112. US FDA. *Accelerating Access to Critical Therapies for ALS Act – ACT for ALS*, 26 April 2023, accessed 05 July 2023. [Disponibile sur: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/accelerating-access-critical-therapies-als-act-act-als>]
113. Connick, F. *NSW announces \$2m to research regional motor neurone disease hotspot*, 11 May 2023, accessed 15 July 2023. [Disponibile sur: <https://www.theguardian.com/australia-news/2023/may/11/nsw-announces-2m-to-research-regional-motor-neurone-disease-hotspot>]
-

-
114. EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research. *About JPND*, n.d., accessed 16 July 2023. [Disponible sur: <https://neurodegenerationresearch.eu/>]
115. Filière Santé Maladies Rares FIMATHO. *French National Database of Rare Diseases (BNDMR) / BaMaRa*, n.d., accessed 17 July 2023. [Disponible sur: <https://www.fimatho.fr/en/research-and-financing/bndmr>]
116. GOV.UK. *Government delivers on pledge for £50 million motor neurone disease research funding*, 12 December 2022, accessed 13 May 2023. [Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/news/government-delivers-on-pledge-for-50-million-mnd-research-funding>]
117. The Research Foundation - Flanders, FWO. *TBM projects (Applied Biomedical Research with a Primary Social finality)*, n.d., accessed 13 July 2023. [Disponible sur: <https://www.fwo.be/en/fellowships-funding/research-projects/tbm-projects/>]
118. ALS Therapy Development Institute. *Breaking Barriers: ALS TDI Unveils Groundbreaking ALS Research Collaborative (ARC) To Accelerate Global Research in ALS*, 06 March 2023, accessed 12 July 2023. [Disponible sur: <https://www.als.net/news/als-tdi-unveils-als-research-collaborative/>]
119. ConSLAncio. *Prove ATTIVE - LIVE*, n.d., accessed 13 May 2023. [Disponible sur: <https://www.conslancio.it/prove-attive-sla/>]
120. Zicchieri AD, Conte, S.F., De Rossi, N. CMS-27: Using a Design-Build Approach to Improve International ALS Research News Access in Italy, 10 December 2020, accessed on 14 May 2023. [Disponible sur: <https://symposium.mndassociation.org/wp-content/uploads/2020/11/Theme-13-Clinical-Management-Support-and-Information.pdf#page=27>]
121. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(9).
122. Northeast Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium. *ALS Clinical Research Learning Institute*, n.d., accessed 14 July 2023. [Disponible sur: <https://neals.org/people-living-with-als/als-clinical-research-learning-institute>]
123. MNDA, MND Scotland, My Name's Daddie Foundation. The UK MND Research Institute, January 2021. [Disponible sur: <https://patientsunited2endmnd.files.wordpress.com/2021/10/united-to-end-mnd-the-uk-mnd-research-institute.pdf>]
124. Joint Scientific Consultations (JSC). *Parallel EMA/HTA body (HTAb) Scientific Advice during Interim Period post EUnetHTA 21*, n.d., accessed 15 July 2023. [Disponible sur: <https://www.eunetha.eu/jsc/>]
125. EURORDIS. *Mechanism of Coordinated Access to orphan medicinal products (MoCA)*, n.d., accessed 20 July 2023. [Disponible sur: <https://www.eurordis.org/moca/>]
126. Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, Marshall F, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023;22(3):185-212.
127. EFPIA. *The root cause of unavailability and delay to innovative medicines: Reducing the time before patients have access to innovative medicines June 2020*.
128. EURORDIS and its Members. *Breaking the Access Deadlock to Leave No One Behind*, January 2018, accessed 20 June 2023. [Disponible sur: <https://www.eurordis.org/publications/breaking-the-access-deadlock-to-leave-no-one-behind/>]
129. Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. *Journal of Neurology*. 2005;252(3):iii3-iii9.
130. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022;13:824926.
131. European Medicines Agency. *PRIME: priority medicines*, n.d., accessed 20 June 2023. [Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>]
132. European Medicines Agency. *Accelerated Assessment*, n.d., accessed 20 June 2023. [Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>]
133. European Medicines Agency. *Conditional marketing authorisation*, n.d., accessed 20 June 2023. [Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>]
134. United States Food and Drug Administration. *Fast Track*, n.d., accessed 20 June 2023. [Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>]
135. United States Food and Drug Administration. *Accelerated Approval*, n.d., accessed 20 June 2023. [Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>]
-

-
136. United States Food and Drug Administration. *Priority Review*, n.d., accessed 20 June 2023. [Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>]
137. Ministère de la Santé et de la Prévention. *Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnel*, 25 May 2023, accessed 20 June 2023. [Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de#:~:text=des%20vis%C3%A9es%20commerciales.-L'acc%C3%A8s%20compassionnel.obtenir%20une%20AMM%20en%20France>]
138. AIFA Italian Medicines Agency. *Legge 648/1996*, n.d., accessed 15 June 2023. [Disponible sur: <https://www.aifa.gov.it/en/legge-648-96>]
139. AIFA Italian Medicines Agency. *Innovative medicinal products*, n.d., accessed 15 June 2023. [Disponible sur: <https://www.aifa.gov.it/en/farmacii-innovativi>]
140. Schulz S, Passon AM, Perleth M, Kulig M, Paschke N, Matthias K. The Evaluation of Orphan Drugs by the German Joint Federal Committee-An Eight-Year Review. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(50):868-9.
141. Ministerio de Sanidad. *Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público*, 24 May 2010, accessed 15 May 2023. [Disponible sur: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-8228>]
142. Hayte Autorite de Santé. *Innovative medicines assessment action plan*, 27 January 2020. [Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/innovative_medicine_action_plan_27.01.20.pdf]
143. Legifrance. *Décret n° 2023-367 du 13 mai 2023 pris pour l'application de l'article 62 de la loi n° 2021-1754 de financement de la sécurité sociale pour 2022 relatif à l'expérimentation du dispositif dit « d'accès direct de certains médicaments à une prise en charge par l'assurance maladie*, 14 May 2023, accessed 16 June 2023. [Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047542080>]
144. LFNAR. *General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board (LFNAR 2003:2)*, 24 April 2003. [Disponible sur: <https://www.tlv.se/download/18.2e53241415e842ce95514e9/1510316396792/Guidelines-for-economic-evaluations-LFNAR-2003-2.pdf>]
145. National Institute for Health and Care Excellence. *NICE health technology evaluations: the manual*, 31 January 2022. [Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/process/pmq36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation>]
146. Scottish Medicines Consortium. *A Guide for Patient Group Partners*, August 2017. [Disponible sur: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2724/patient-group-partner-guide.pdf>]
147. Scottish Medicines Consortium. *Patient and Clinician Engagement (PACE) Meetings Overview*, n.d. [Disponible sur: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7217/pace-overview-document-v36docx.pdf>]
148. ALS Patienten Vereniging. *ALS Wegwijzer*, n.d., accessed 10 July 2023. [Disponible sur: <https://www.alspatientenvereniging.nl/wegwijzer/>]
149. Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, Veldink JH, de Visser M, Van der Graaff MM, et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology*. 2005;65(8):1264-7.

