



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

## ANALYSE DESCRIPTIVE

# USAGE DU NUSINERSEN POUR LE TRAITEMENT DE L'AMYOTROPHIE SPINALE

CHEZ LES ENFANTS ET LES ADULTES  
DANS LES CHU DU QUÉBEC

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

*Analyse descriptive*

*Rapport PGTM*

Le pGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGM le 23 juin  
2022

## AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes à l'information scientifique disponible au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le Programme ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de juin de l'année 2022. Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site à la suite de la publication de nouvelles données.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>5</b>
PRINCIPAUX RÉSULTATS.....	5
<b>AVIS SCIENTIFIQUE DU PGTM</b> .....	<b>10</b>
<b>CONTEXTE</b> .....	<b>12</b>
DESCRIPTION DES TYPES DE L'AMYOTROPHIE SPINALE (ACMTS 2018).....	12
CONTEXTE HISTORIQUE DES PRINCIPAUX ÉVÉNEMENTS ASSOCIÉS À L'APPROBATION .....	14
<b>DÉFINITIONS</b> .....	<b>16</b>
<b>SIGLES ET ACRONYMES DES PRINCIPAUX OUTILS DE MESURE</b> .....	<b>17</b>
FONCTION MOTRICE .....	17
FONCTION RESPIRATOIRE.....	17
QUALITÉ DE VIE ET CAPACITÉ FONCTIONNELLE .....	18
<b>QUESTIONS DÉCISIONNELLES ET QUESTIONS D'ÉVALUATION</b> .....	<b>19</b>
QUESTIONS DÉCISIONNELLES .....	19
QUESTIONS D'ÉVALUATION .....	19
<b>SECTION 1 – DESCRIPTION DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>21</b>
BUTS .....	21
OBJECTIFS.....	21
MÉTHODOLOGIE.....	21
<b>SECTION 2 – RÉSULTATS – CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA MALADIE</b> .....	<b>26</b>
<b>SECTION 3 – RÉSULTATS – CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT</b> .....	<b>28</b>
<b>SECTION 4 – RÉSULTATS – FAISABILITÉ : ADMINISTRATION DU NUSINERSEN</b> .....	<b>31</b>
<b>SECTION 5 – RÉSULTATS – FAISABILITÉ : PASSATION DES TESTS</b> .....	<b>34</b>
<b>SECTION 6 – RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SUR LA FONCTION MOTRICE</b> .....	<b>44</b>
<b>SECTION 7 – RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE</b> .....	<b>48</b>
<b>SECTION 8 – RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SELON LE TYPE DE L'AMYOTROPHIE SPINALE</b> .....	<b>49</b>
<b>SECTION 9 – RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SUR LA QUALITÉ DE VIE ET LA CAPACITÉ FONCTIONNELLE</b> .....	<b>50</b>

<b>SECTION 10 – RÉSULTATS – PERCEPTION SUBJECTIVE DES CHANGEMENTS</b> .....	<b>52</b>
<b>SECTION 11 – RÉSULTATS – INNOCUITÉ</b> .....	<b>56</b>
<b>SECTION 12 – ANALYSE</b> .....	<b>57</b>
CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA MALADIE .....	57
CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT .....	59
FAISABILITÉ DE L’ADMINISTRATION DU NUSINERSEN.....	61
FAISABILITÉ DE LA PASSATION DES TESTS .....	62
DONNÉES MANQUANTES.....	64
EFFICACITÉ.....	67
INNOCUITÉ.....	77
FORCES.....	77
LIMITES .....	78
<b>SECTION 13 – RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>80</b>
FAITS A CONSIDERER .....	80
RECOMMANDATIONS .....	80
<b>SECTION 14 – CONCLUSION</b> .....	<b>83</b>
<b>SECTION 15 – AUTEURS ET RÉVISEURS</b> .....	<b>85</b>
<b>ANNEXE I - FORMULAIRE DE COLLECTE DE DONNÉES RECOMMANDÉ PAR L’INESSS</b> .....	<b>87</b>
<b>ANNEXE II - RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SUR LA FONCTION MOTRICE : SOUS-ANALYSE SELON LE TYPE DE L’AMYOTROPHIE SPINALE</b> .....	<b>88</b>
<b>ANNEXE III - RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE : SOUS-ANALYSE SELON LE TYPE DE L’AMYOTROPHIE SPINALE</b> .....	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>91</b>
<b>NOTE : MODIFICATIONS APPORTÉES À LA VERSION INITIALE DU RAPPORT</b> .....	<b>93</b>

## RÉSUMÉ

---

Le nusinersen (Spinraza<sup>md</sup>) est un médicament innovant et coûteux destiné au traitement de l'amyotrophie spinale (AS), une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive. Cette maladie neuromusculaire est causée par une mutation ou une délétion sur le chromosome 5q, qui cause la perte de fonction du gène de survie des motoneurones (survival motor neuron – SMN) responsable de la production de la protéine SMN1. Elle est caractérisée par de la faiblesse musculaire généralisée qui entraîne des limitations fonctionnelles, à des degrés variables de gravité.

Le nusinersen est le premier médicament disponible au Canada capable de modifier le cours de la maladie. En janvier 2019, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommandait l'inscription du nusinersen à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de l'amyotrophie spinale des types II, III et présymptomatique, à condition que soient réalisés un suivi clinique et une atténuation du fardeau économique. Dans le contexte de l'approbation appuyée sur des données cliniques limitées, du coût élevé (environ 700 000,00 \$ pour les 12 premiers mois) et de la différence entre les recommandations des agences d'évaluation canadienne et québécoise, les comités de pharmacologie des centres hospitaliers universitaires (CHU) ont demandé qu'un suivi de l'usage soit effectué. Cette analyse du Programme de gestion thérapeutique des médicaments décrit la faisabilité du suivi dans le contexte de la vie réelle ainsi que l'efficacité et l'innocuité observées après 24 mois d'usage.

### **Principaux résultats**

#### **Caractéristiques des patients et du traitement**

Au total, 56 enfants et 56 adultes ont reçu au moins une dose de nusinersen durant les 24 mois du suivi de l'usage, soit au cours des années 2019 et 2020, dans les centres hospitaliers universitaires du Québec.

Durant les 24 mois du suivi de l'usage, la durée médiane du traitement a été de 18,2 mois pour les enfants et de 11,5 mois pour les adultes. Un total de 810 doses ont été administrées, pour la totalité des patients.

#### **Faisabilité du suivi de l'usage**

L'analyse a montré qu'un suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle est faisable et que la collaboration des cinq centres hospitaliers universitaires a permis de dresser un portrait global de l'usage qu'il n'aurait pas été possible d'obtenir avec des initiatives plus locales.

Cependant, le contexte de la vie réelle est bien différent du contexte des études cliniques. Des obstacles importants rencontrés au cours de cette analyse ont empêché d'obtenir un portrait complet de l'usage et de l'efficacité du nusinersen. L'absence d'un protocole établi avant l'amorce du traitement est la plus conséquente. La courte période d'observation pour une maladie qui évolue lentement, l'hétérogénéité et le petit nombre de patients ont limité la portée des résultats. De plus, le contexte pandémique a complexifié le suivi et a fort probablement eu un impact sur l'efficacité observée.

De nombreuses recommandations appuyées sur les principaux constats de cette analyse permettront d'améliorer le suivi de l'usage du nusinersen. Elles pourraient servir de guide pour le suivi de l'usage d'autres médicaments innovants destinés au traitement de l'amyotrophie spinale.

#### **Fonction motrice chez les enfants**

Le paramètre principal qui décrit l'effet du nusinersen sur la fonction motrice est la proportion des enfants qui ont atteint un seuil de signification clinique reconnu, et mesuré à l'aide d'outils objectifs.

Tableau 1 - Proportion d'ENFANTS qui ont obtenu une AMÉLIORATION MINIMALE de leur score<sup>1</sup>

	Enfants évaluables (N)	Enfants avec amélioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
6MWT	7	1/3 33 %	0/4 0 %	1/3 33 %
HFMS /40	21	1/15 7 %	2/11 18 %	3/9 33 %
HFMS/66	24	4/14 29 %	5/13 39 %	5/13 39 %
RULM	27	8/22 36 %	6/13 46 %	5/14 36 %

Globalement, la proportion des enfants pour lesquels les scores se sont améliorés varie grandement selon les outils et les moments des mesures.

Plus du tiers des enfants ont obtenu une amélioration cliniquement significative de leur fonction motrice dans les sous-groupes pour lesquels l'écart de temps était le plus long (15-20 mois).

Tableau 2 - Proportion d'ENFANTS sans DÉTÉRIORATION<sup>2</sup>

	Enfants évaluables (N)	Enfants sans détérioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
6MWT	7	2/3 67 %	3/4 75 %	2/3 67 %
HFMS /40	21	3/15 20 %	5/11 45 %	5/9 56 %
HFMS/66	24	6/14 43 %	8/13 62 %	10/13 77 %
CHOP INTEND /64	5	2/2 100 %	0/0 S.O.	1/2 50 %
RULM	27	14/22 64 %	9/13 69 %	8/14 57 %
TUG	1	0/0 S.O.	0/0 S.O.	1/1 100 %
MARCHE (surface plane)	1	0/1 0 %	0/0 S.O.	0/0 S.O.
MARCHE (escalier)	4	2/3 67 %	1/2 50 %	0/1 0 %

Globalement, la proportion des enfants dont l'état ne s'est pas détérioré varie grandement selon les outils et les moments des mesures.

Dans plusieurs sous-groupes, la proportion des enfants dont l'état ne s'est pas détérioré est supérieure à 50 %.

Les résultats indiquent une plus grande proportion d'enfants chez qui la maladie semble avoir été stabilisée par le traitement que de patients chez qui le traitement a mené à une amélioration de leur état.

<sup>1</sup> AMÉLIORATION définie par une différence minimale du score selon le tableau 24

<sup>2</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une différence minimale du score  $\geq 0$

## Fonction motrice chez les adultes

Le paramètre principal qui décrit l'effet du nusinersen sur la fonction motrice est la proportion des adultes qui ont atteint un seuil de signification clinique reconnu, et mesuré à l'aide d'outils objectifs.

Tableau 3 - Proportion d'ADULTES qui ont obtenu une AMÉLIORATION MINIMALE de leur score<sup>3</sup>

	Adultes évaluables (N)	Adultes avec amélioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
6MWT	6	0/2 0 %	3/3 100 %	1/2 50 %
HFMS /40	9	1/5 20 %	0/5 0 %	0/1 0 %
HFMSE /66	13	1/10 10 %	0/4 0 %	2/7 29 %
HFMSE /69	16	3/5 60 %	4/16 25 %	0/0 S.O.
RULM	17	5/11 45 %	3/9 33 %	2/6 33 %

Globalement, la proportion des adultes pour lesquels les scores se sont améliorés varie grandement selon les outils et les moments des mesures.

Tableau 4 - Proportion d'ADULTES sans DÉTÉRIORATION<sup>4</sup>

	Adultes évaluables (N)	Adultes sans détérioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
6MWT	6	2/2 100 %	3/3 100 %	1/2 50 %
HFMS /40	9	2/5 40 %	1/5 20 %	0/1 0 %
HFMSE /66	13	5/10 50 %	1/4 25 %	4/7 57 %
HFMSE /69	16	3/5 60 %	7/16 44 %	0/0 S.O.
CHOP INTEND /64	13	1/2 50 %	6/13 46 %	0/0 S.O.
RULM	17	7/11 64 %	4/9 44 %	2/6 33 %
TUG	5	1/2 50 %	3/3 100 %	0/1 0 %
MARCHE (surface plane)	7	1/5 20 %	3/5 60 %	0/1 0 %
MARCHE (escalier)	5	1/2 50 %	3/3 100 %	1/2 50 %

Globalement, la proportion des adultes dont l'état ne s'est pas détérioré varie grandement selon les outils et les moments des mesures.

Les résultats indiquent que certains adultes ont obtenu une amélioration clinique de leur fonction motrice et des proportions significatives d'adultes pour lesquels la maladie semble stabilisée.

<sup>3</sup> AMÉLIORATION définie par une différence minimale du score selon le tableau 24

<sup>4</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une différence minimale du score  $\geq 0$

## Fonction respiratoire chez les enfants et les adultes

Une minorité d'enfants semblent avoir maintenu les valeurs de la capacité vitale forcée (CVF), alors qu'au moins 50 % des adultes l'ont maintenue, et ce, à tous les écarts de temps. Pour le débit expiratoire de pointe à la toux (DET), l'absence de détérioration est très variable dans les deux populations.

## Qualité de vie et capacité fonctionnelle chez les enfants et les adultes

L'effet du nusinersen sur la qualité de vie et sur la capacité fonctionnelle a été mesuré par le nombre de patients qui ont atteint un seuil de signification clinique reconnu et mesuré à partir de questionnaires (PedsQL ou SMAFRS) qui captent la perception du patient, de sa famille ou d'un clinicien.

Tableau 5 - Proportion d'ENFANTS sans DÉTÉRIORATION<sup>5</sup>

	Enfants évaluables (N)	Enfants sans détérioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
SMAFRS	1	0/0 S.O.	0/0 S.O.	1/1 100 %
PedQL 3.0 Famille	8	3/3 100 %	4/6 67 %	3/5 60 %
PedQL 3.0 Patient	8	2/3 67 %	4/6 67 %	1/4 25 %
PedQL 4.0 Famille	10	3/3 100 %	5/6 83 %	3/7 43 %
PedQL 4.0 Patient	10	2/3 67 %	4/6 67 %	2/6 33 %

Une tendance vers une diminution de la proportion des enfants dont la qualité de vie s'est améliorée durant le traitement est observée parallèlement à l'augmentation de la durée du traitement.

Tableau 6 - Proportion d'ADULTES sans DÉTÉRIORATION<sup>6</sup>

	Adultes évaluables (N)	Adultes sans détérioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
SMAFRS	27	9/14 64 %	11/20 55 %	5/6 83 %

Une augmentation de la proportion des adultes qui ont obtenu une stabilisation de leur capacité fonctionnelle est observée avec le temps.

<sup>5</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une variation minimale du score  $\geq 0$

<sup>6</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une variation minimale du score



## Perception subjective des changements

Afin de tenir compte de l'opinion des patients, de leur famille et des cliniciens quant à l'effet du nusinersen sur la qualité de vie et la capacité fonctionnelle, une description subjective et libre des changements qu'ils perçoivent a été colligée. Les experts rapportent que les tests disponibles ne font pas ressortir tous les éléments permettant d'obtenir un portrait complet de l'efficacité sur ce plan, d'où l'importance d'une description libre.

Sur les 112 patients inclus dans l'étude, 43 enfants (ou familles) et 44 adultes ont rapporté au moins un commentaire subjectif, alors que ceux rapportés par un professionnel ont concerné respectivement 35 enfants et 37 adultes. Au total, les patients et les professionnels ont formulé 333 commentaires concernant les enfants et 273 pour les adultes.

Les commentaires touchant une perception de l'amélioration sont détaillés aux tableaux 7 et 8, et ils sont les plus nombreux.

En pédiatrie, au total, 23 commentaires sur la perception d'une stabilisation ont été rapportés par des enfants (ou familles) (n = 9) et par les professionnels (n = 14), alors que pour les adultes un total de 22 commentaires ont été rapportés par les patients (n = 11) ou un professionnel (n = 11).

Finalement, huit commentaires (n = 2 enfants, n = 3 adultes, n = 3 professionnels) liés à la perception d'une détérioration ont été rapportés pour l'ensemble de la population étudiée.

Tableau 7 - Répartition des commentaires et des patients qui ont perçu une AMÉLIORATION

		Énergie/ Endurance	Force	Tonus	Déglutition	Respiration	Voix	Mastication	Ouverture de la bouche	Tremblements
Enfants	Commentaires (N total)	29	60	31	13	10	16	5	7	8
	Patients (N)	23	33	21	7	9	9	4	6	6
Adultes	Commentaires (N total)	49	42	29	8	5	5	4	1	0
	Patients (N)	31	31	19	5	5	3	2	1	0

Tableau 8 - Répartition des commentaires et des patients pour lesquels un professionnel aperçu une AMÉLIORATION

		Énergie/ Endurance	Force	Tonus	Déglutition	Respiration	Voix	Mastication	Ouverture de la bouche	Tremblements
Enfants	Commentaires (N total)	14	52	24	4	6	8	2	-	4
	Patients (N)	9	26	16	2	4	6	2	-	4
Adultes	Commentaires (N total)	23	36	20	4	2	-	2	-	1
	Patients (N)	15	27	14	4	2	-	2	-	1

## AVIS SCIENTIFIQUE DU PGTM

Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments est d'avis qu'il est important d'assurer un suivi de l'usage le plus complet possible pour l'ensemble des patients. Les suggestions suivantes pourraient être implantées afin d'optimiser la qualité du suivi de l'usage du nusinersen et des autres médicaments destinés au traitement de l'amyotrophie spinale dans les centres hospitaliers universitaires :

1. Poursuivre le suivi de l'usage afin de décrire l'efficacité et l'innocuité du nusinersen à plus long terme.
2. Inclure tout nouveau patient dans le suivi de l'usage. S'assurer que tous les patients sont évalués à l'amorce du traitement et au moins tous les 12 mois par la suite. Planifier les évaluations pour qu'elles incluent tous les aspects fonctionnels : fonctions motrice et respiratoire, qualité de vie et capacité fonctionnelle.
3. Former une communauté de praticiens pour uniformiser les modalités d'évaluation.
  - Établir un protocole pour la poursuite du suivi de l'usage. Ce protocole devra permettre de réduire le nombre des données manquantes et d'uniformiser les données rapportées. Il devra se conformer aux recommandations de l'INESSS en ce qui a trait aux informations minimalement requises. Il devra préciser le seuil de signification clinique dont on devra tenir compte.
  - Uniformiser les moments des mesures.
  - Uniformiser et optimiser la sélection des outils de mesure en privilégiant les outils validés ou pour lesquels un consensus d'experts a été obtenu. Contribuer au développement de nouveaux outils mieux adaptés au contexte clinique.
  - Assurer la formation uniformisée des cliniciens affectés à la passation des tests.
  - Agir à titre de ressource en ce qui a trait à la prise en charge de l'amyotrophie spinale.

Cette communauté de praticiens serait un lieu de partage de connaissances sur l'amyotrophie spinale.

Un coordonnateur clinique provincial pourrait être désigné pour favoriser un consensus, prendre position et formuler rapidement des recommandations quant aux ajustements du protocole en vue de maintenir l'uniformisation des pratiques et d'optimiser le suivi de l'usage.

4. Améliorer et harmoniser l'outil de collecte des données. L'amélioration devrait cibler :
  - La possibilité de documenter en temps réel toute l'information nécessaire au suivi de l'usage par les équipes cliniques (p. ex. outil de collecte en ligne) et par les patients (p. ex. questionnaire en ligne sur la perception de la qualité de vie);
  - Faciliter les modalités d'accès et de transfert de l'information entre les établissements pour permettre le suivi de l'ensemble des données disponibles sur un même patient.
5. Compléter l'information manquante en ce qui concerne les caractéristiques de tous les patients, en particulier les caractéristiques génétiques (présence de mutation ou de délétion, nombre de copies du gène *SMN2*). Planifier la réalisation systématique des tests génétiques requis pour les futurs patients.

6. Prévoir l'ajout de renseignements pertinents aux d'informations actuellement requises comme:
  - Indicateurs de gravité : ajouter les catégories qui décrivent l'importance de l'atteinte, soit marcheurs, personnes indépendantes pour s'asseoir et personnes dépendantes pour s'asseoir;
  - Nouveaux outils de mesure à intégrer (p. ex. dynamomètre).
7. Prévoir les ressources disponibles pour assurer le suivi adéquat de l'usage – p. ex. coordination, passation des tests par les physiothérapeutes et les ergothérapeutes, collecte et analyse des données.
8. Prévoir l'inclusion des nouveaux médicaments destinés au traitement de l'amyotrophie spinale, soit l'onasemnogène abéparavec (Zolgensma<sup>md</sup>) et le risdiplam (Evrysdi<sup>md</sup>) dans le protocole de suivi de l'usage.
9. Prévoir l'ajout d'information qui permettra de comparer comment est vécue la transition du nusinersen vers un autre médicament destiné au traitement de l'amyotrophie spinale lorsqu'une telle transition est nécessaire.
10. Prévoir l'ajout d'information qui permettra de documenter comment est vécu le transfert des patients pédiatriques vers les cliniques qui offrent des soins aux patients adultes.

## CONTEXTE

Le nusinersen (Spinraza<sup>MD</sup>) est un médicament innovant et coûteux destiné au traitement de l'amyotrophie spinale, une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive. Cette maladie neuromusculaire est causée par une mutation ou une délétion sur le chromosome 5q, qui cause la perte de fonction du gène de survie des motoneurons (*survival motor neuron* –SMN) responsable de la production de la protéine SMN1. Elle est caractérisée par de la faiblesse musculaire généralisée qui entraîne des limitations fonctionnelles. Le moment de l'apparition des symptômes de la maladie varie, allant de la période néonatale à l'âge adulte. Le degré de gravité varie aussi. Quatre types d'amyotrophie spinale sont classiquement définis, allant du type I au type IV, caractérisés selon la gravité de l'atteinte et le début de l'apparition. L'incidence de l'amyotrophie spinale est d'environ 1/10 000 naissances vivantes. Il s'agit de la maladie génétique responsable du plus grand nombre de décès durant l'enfance et une cause de morbidité importante chez les enfants. Le nusinersen est le premier médicament disponible au Canada qui peut modifier le cours de la maladie. Avant la commercialisation du nusinersen, il existait seulement un traitement de soutien constitué principalement par un soutien respiratoire (ventilation) et nutritionnel ainsi que la prévention des contractures musculotendineuses à l'aide d'orthèses, de physiothérapie et de chirurgie.

### **Description des types de l'amyotrophie spinale (ACMTS 2018)**

<b>Type I</b>	Forme la plus grave; apparition avant l'âge de 6 mois; le patient ne parvient jamais à s'asseoir sans soutien; l'espérance de vie ne dépasse pas 2 ans.
<b>Type II</b>	Apparition entre 6 à 18 mois; le patient parvient à s'asseoir sans soutien; il ne parvient jamais à marcher seul; l'espérance de vie dépasse 25 ans, avec besoin important en soins de soutien.
<b>Type III</b>	Apparition entre 18 mois et l'âge adulte; le patient parvient à marcher seul; l'espérance de vie n'est pas raccourcie.
<b>Type IV</b>	Forme la moins grave; apparition à l'âge adulte; capacité de marcher maintenue malgré la présence de faiblesse musculaire; le patient ne souffre pas de problèmes respiratoires ou nutritionnels; l'espérance de vie est normale.
<b>Présymptomatique</b>	Le patient ne présente pas de symptômes, mais il est susceptible de développer l'amyotrophie spinale de tous types.

Le nusinersen, administré par voie intrathécale, est le premier médicament approuvé pour le traitement de l'amyotrophie spinale et dont le mécanisme cible directement la pathophysiologie de cette maladie. C'est un oligonucléotide antisens synthétique qui se fixe près d'un site intron/exon de l'acide ribonucléique (ARN) prémessager du gène *SMN2*; il accroît ainsi le taux d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'ARN du gène *SMN2* et augmente la production de la protéine SMN fonctionnelle.

Le produit Spinraza<sup>md</sup> a reçu l'avis de conformité de Santé Canada en juin 2017. En novembre 2017, le nusinersen a été inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements (L-É)* pour le traitement de l'amyotrophie spinale de type I. En décembre 2017, l'Agence canadienne des médicaments et des

technologies de la santé (ACMTS) a recommandé le remboursement du nusinersen pour les patients qui ont reçu un diagnostic d'amyotrophie spinale de type I (maladie de Werdnig-Hoffman). En janvier 2019, l'INESSS recommandait l'inscription du nusinersen à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de l'amyotrophie spinale des types II, III et présymptomatique, avec comme conditions la réalisation d'un suivi clinique et l'atténuation du fardeau économique. L'avis de l'INESSS s'inscrivait dans une démarche de changement du paradigme de l'évaluation des médicaments en conformité avec de nouvelles orientations ministérielles québécoise et canadienne visant à favoriser un accès plus rapide aux thérapies innovantes, particulièrement pour des petits groupes de patients dont ceux souffrant d'une maladie rare. Puisque les données disponibles décrivant l'efficacité de ces thérapies innovantes sont plus limitées que pour d'autres thérapies, l'INESSS a accepté de tenir compte des preuves comme des études qui ne sont pas contrôlées et à répartition aléatoire, des abrégés, des affiches ou des données qui s'appuient sur des marqueurs de substitution ([INESSS 2018](#)). Le nusinersen est le deuxième médicament évalué avec les nouvelles modalités découlant de cette démarche.

Les centres hospitaliers universitaires du Québec participant au Programme de gestion thérapeutique des médicaments ont amorcé l'usage du nusinersen au cours de l'année 2019 pour la majorité des patients. Un de ces établissements avait déjà rendu disponible ce traitement depuis 2016, soit avant son homologation, dans le cadre d'une recherche clinique pour quatre patients. Dans ce contexte de l'approbation appuyée sur des données cliniques limitées, en raison du coût élevé (environ 700 000,00 \$ pour les 12 premiers mois) et d'une différence dans les recommandations des agences d'évaluation canadienne et québécoise, les comités de pharmacologie des centres hospitaliers universitaires ont demandé que les résultats sur l'efficacité et l'innocuité observés après douze mois de traitement soient décrits. L'organisation d'une démarche uniformisée des cinq établissements visait aussi à répondre à la condition de l'INESSS dans son avis à la ministre, soit la réalisation d'un suivi clinique ([INESSS 2018](#)).

La mise en application d'un protocole détaillé et complet sur le suivi de l'usage en contexte de vie réelle est un nouveau défi pour les équipes cliniques et administratives des centres hospitaliers universitaires du Québec. Afin d'offrir à ces équipes cliniques un plan pour réaliser le suivi clinique, l'INESSS a publié en février 2020, soit plus d'un an après l'inscription du médicament, une liste des informations minimalement requises pour faire le suivi de l'usage du nusinersen dans le contexte de la vie réelle. Entre-temps, diverses tentatives d'élaboration de protocoles cliniques ont été effectuées par des équipes cliniques, dont l'instauration de registres canadien et québécois. Aucun protocole définitif n'était encore disponible au moment où le Programme de gestion thérapeutique des médicaments a entrepris cette analyse descriptive ni au moment de la publication du rapport final.

À défaut d'un protocole provincial recommandé par les instances gouvernementales, le Programme a procédé à une analyse descriptive afin de dresser le portrait global de l'usage du nusinersen dans les centres hospitaliers universitaires du Québec. Le protocole s'appuie sur la liste des informations minimalement requises de l'INESSS. Des informations supplémentaires ont été ajoutées, pour répondre à des questions soulevées lors de l'élaboration du projet.

## Contexte historique des principaux événements associés à l'approbation

ANNÉE	Description
2016	Amorce de l'usage du nusinersen dans le contexte d'une étude clinique pour quelques patients dans un CHU du Québec.
Juin 2017	Santé Canada - Avis de conformité
Décembre 2017 ( <a href="#">ACMTS 2017</a> )	<p><b>ACMTS</b> – Recommandation – Remboursement selon les critères, dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durée de la <b>maladie inférieure à 26 semaines</b> avec apparition des signes cliniques et des symptômes après la première semaine de vie ou <b>avant l'âge de 7 mois</b>.</li> <li>– Le traitement doit être cessé avant la cinquième dose ou avant toute dose subséquente s'il n'y a pas de maintien ou d'amélioration des habiletés motrices (mesurées avec le <i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i> (HINE) section 2 ou si une ventilation permanente invasive est requise.</li> </ul>
Décembre 2017 ( <a href="#">INESSS 2017</a> )	<p><b>INESSS</b> – Avis de refus pour l'amyotrophie spinale de type I</p> <p><b>INESSS</b> – Avis de refus pour l'amyotrophie spinale des type II, III ou présymptomatique</p>
Novembre 2018 ( <a href="#">INESSS 2018</a> )	<p><b>MSSS</b> – Inscription à la Liste par la ministre pour le traitement de l'amyotrophie spinale de type I avec le statut de <b>médicament d'exception</b>, à la suite d'une entente avec le fabricant, et sans nouvelle évaluation de l'INESSS, selon les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– AS de type I; patient présentant les symptômes et ne dépendant pas d'une ventilation permanente.</li> <li>– Le diagnostic doit être confirmé par un test génétique.</li> <li>– <b>Condition : tous les 12 mois, le médecin doit fournir les données démontrant les effets bénéfiques par l'absence de détérioration significative et de ventilation permanente.</b></li> </ul>
Décembre 2018 ( <a href="#">INESSS 2018</a> )	<p><b>INESSS</b> – Avis d'inscription pour l'amyotrophie spinale des type II, III et présymptomatique, avec le statut de <b>médicament d'exception</b>, et avec conditions.</p> <p>Critères et conditions suivantes, en plus de ceux établis en novembre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– AS des types I, II, III; patient présentant les symptômes et ne dépendant pas d'une ventilation permanente.</li> <li>– AS présymptomatique.</li> <li>– <b>Conditions : réalisation d'un suivi clinique et atténuation du fardeau économique.</b></li> </ul>

ANNÉE	Description
<p><b>Janvier 2019</b> <b>à juillet 2019</b></p>	<p>Inscription aux listes des médicaments locales.</p> <p>Anticipation du protocole de suivi en provenance du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), en particulier les modalités de transmission de l'information et les actions à accomplir pour réaliser le suivi clinique.</p> <p>Anticipation d'un outil uniformisé de collecte des données.</p> <p>Anticipation d'un registre québécois ou canadien.</p>
<p><b>Février 2020</b> <b>(INESSS 2020)</b></p>	<p><b>INESSS</b> – Avis : Recommandations sur les informations minimalement requises au suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle.</p>
<p><b>Mai 2020</b></p>	<p><b>INESSS</b> – Proposition d'un outil de collecte des données (annexe I)</p>
<p><b>Juin 2020</b> <i>(Courriel de l'équipe projet de l'INESSS)</i></p>	<p><b>MSSS</b> – Le processus de normalisation du formulaire de collecte de données à remplir lors du suivi de l'usage est interrompu, car le dossier nusinersen n'est plus une priorité pour le Ministère.</p>
<p><b>Décembre 2020</b></p>	<p><b>PGTM</b> – Recommandation de réaliser le suivi de l'usage en contexte de vie réelle, pour l'ensemble des CHU, et appuyé par les recommandations de l'INESSS concernant l'information minimalement requise.</p>
<p><b>Janvier 2021</b></p>	<p><b>PGTM</b> – Approbation du protocole par le comité scientifique.</p>
<p><b>Janvier 2021</b></p>	<p><b>PGTM</b> – Début de la collecte des données.</p>

## DÉFINITIONS

<b>Analyse de faisabilité</b>	Analyse visant à quantifier la capacité d'administrer le nusinersen et d'évaluer son effet.
<b>Intervalle posologique</b>	Période de temps écoulé entre l'administration de deux doses.
<b>Mesure de base</b>	Mesure d'un paramètre de l'efficacité prise avant l'amorce du traitement.
<b>Modalités de prise en charge</b>	Pratiques appliquées pour administrer un traitement, en évaluer l'effet et en rapporter l'innocuité.
<b>Outil de mesure</b>	Test objectif utilisé pour mesurer la capacité des fonctions motrice et respiratoire, l'appréciation de la qualité de vie et la capacité fonctionnelle.
<b>Patient évaluable</b>	<p>Patient pour lequel il est possible d'évaluer l'effet du nusinersen. Patient pour lequel deux mesures d'un paramètre d'efficacité ont été prises. Les mesures doivent avoir été obtenues avec le même outil. De plus, les items évalués doivent être les mêmes pour les deux mesures, c'est-à-dire que le score des deux mesures doit être exprimé avec le même dénominateur.</p> <p>Exemple : Un patient dont la fonction motrice a été évaluée à deux reprises à l'aide des 33 items prévus de l'outil de mesure HFMSE. Chaque item valant au maximum 2 points, le nombre maximal de points qu'un patient peut obtenir est 66. Le score obtenu par le patient est exprimé sur un dénominateur total de 66.</p>
<b>Seuil de signification clinique</b>	<p>Valeur d'un paramètre d'efficacité à partir de laquelle un effet est jugé cliniquement significatif, soit dans le cadre d'études cliniques ou dans la pratique clinique.</p> <p>Exemple : Une différence d'au moins 2 points au test RULM et une différence d'au moins 3 points au test HFMSE sont les seuils considérés comme une amélioration cliniquement significative de la fonction motrice.</p>



## SIGLES ET ACRONYMES DES PRINCIPAUX OUTILS DE MESURE

<b>Fonction motrice</b>	
<b>CHOP ATEND</b>	<i>Children's Hospital of Philadelphia Adult Test of Neuromuscular Disorders.</i> Recommandé chez les adultes incapables de s'asseoir. Il s'agit d'une version du CHOP INTEND, ajustée pour les adultes, en retirant au CHOP INTEND trois items jugés inappropriés pour cette population.
<b>CHOP INTEND</b>	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infants Test of Neuromuscular Disorders.</i> Recommandé chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 24 mois, ou de plus de 24 mois incapables de s'asseoir.
<b>HFMS</b>	<i>Hammersmith Functionnal Motor Scale.</i> Outil précédant le HFMSE. Utilisé pour les non marcheurs. Il est devenu la première partie de l'outil HFMSE. Il comprend 20 items pouvant obtenir un score maximal de 2 points par item. Le score varie de 0 à 40 points.
<b>HFMSE</b>	<i>Hammersmith Functionnal Motor Scale Expanded.</i> Recommandé chez les enfants âgés de plus de 24 mois, capables de s'asseoir ou de marcher. Il s'agit de la version étendue du HFMS comprenant 20 items, à laquelle 13 items pouvant obtenir un score maximal de 2 points chacun ont été ajoutés. Le score varie de 0 à 66 points.
<b>HINE</b>	<i>Hammersmith Infant Neurological Examination.</i> Recommandé chez les enfants âgés de 2 à 24 mois, incapables de s'asseoir.
<b>NSAA</b>	<i>North Star Ambulatory Assessment</i>
<b>RULM</b>	<i>Revised Upper Limb Module.</i> Recommandé chez les enfants âgés de plus de 30 mois et les adultes capables de s'asseoir ou de marcher. Le score varie de 0 à 37 points.
<b>R9HPT</b>	<i>Repeated nine-hole peg test.</i> Le R9HPT évalue 5 répétitions consécutives du 9HPT afin d'évaluer la fatigabilité du patient.
<b>TUG</b>	<i>Timed « up and go »</i> ou test chronométré du lever de chaise de Mathias.
<b>6MWT</b>	<i>6-Minutes Walk Test.</i> Recommandé chez les enfants (préférentiellement de plus de 60 mois) et les adultes capables de marcher.
<b>Fonction respiratoire</b>	
<b>CVF</b>	Capacité vitale forcée
<b>DET</b>	Débit expiratoire de pointe à la toux

<b>Qualité de vie et capacité fonctionnelle</b>	
<b>ALSFR-SR</b>	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised</i>
<b>PedsQL 3.0</b>	<i>Pediatric Quality of Life Inventory. Module du PedsQL 4.0, spécifique aux maladies neuromusculaires</i>
<b>PedsQL 4.0</b>	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
<b>SF 36</b>	<i>Short Form (36) Health Survey</i>
<b>SMAFRS</b>	<i>Spinal Muscular Atrophy (SMA) Functional Rating Scale. Recommandé pour évaluer la capacité fonctionnelle chez les adultes. Cet outil évalue la capacité fonctionnelle plutôt que la qualité de vie.</i>

## QUESTIONS DÉCISIONNELLES ET QUESTIONS D'ÉVALUATION

---

### Questions décisionnelles

Quels sont les résultats sur l'efficacité du nusinersen observés après 24 mois d'usage dans un contexte de vie réelle?

Quels sont les résultats sur l'innocuité du nusinersen observés après 24 mois d'usage dans un contexte de vie réelle?

Quelle est la faisabilité du suivi de l'usage dans un contexte de vie réelle?

### Questions d'évaluation

Pour la population pédiatrique et pour la population adulte (séparément) :

1. Quelles sont les caractéristiques des patients à l'amorce du traitement?
  - a. Âge, sexe
2. Quelles sont les caractéristiques de l'amyotrophie spinale à l'amorce du traitement?
  - a. Confirmation génétique, nombre de copies du gène *SMN2*, type, présence de symptômes, durée de la maladie
3. Quelles sont les caractéristiques des indicateurs de gravité de l'atteinte?
  - a. Présence de symptômes
  - b. Soutien ventilatoire
  - c. Trachéotomie
  - d. Tube gastro-intestinal
  - e. Chirurgie scoliotique
  - f. Hospitalisations toutes causes confondues
4. Quelles sont les caractéristiques du traitement?
  - a. Nusinersen : dose administrée et durée du traitement
  - b. Autres traitements pharmacologiques reçus (cadre de recherche clinique)
  - c. Réadaptation : thérapie intensive, active, passive
  - d. Interventions requises lors de l'administration et continuum de soins
    - i. Anesthésie ou radiologie
    - ii. Lieux de l'administration
    - iii. Séjour hospitalier
5. Quelle est la faisabilité de l'administration?
  - i. Respect du régime posologique
6. Quelle est la faisabilité de la passation des tests d'évaluation de la fonction motrice, de la fonction respiratoire et de la qualité de vie?
  - a. Moments des mesures
  - b. Outils de mesure
  - c. Nombre de patients évaluable
7. Quelle est l'importance des données manquantes et quelles sont les justifications évoquées pour expliquer la non-faisabilité?

8. Quels sont les résultats sur l'efficacité du nusinersen mesurés avec les tests d'évaluation des fonctions motrice et respiratoire? Ainsi, pour chacun des tests applicables :
  - a. Proportion de patients qui ont atteint le seuil jugé cliniquement significatif dans les études pivots
  - b. Score obtenu
9. Quelle est la perception subjective des changements par les patients et leur famille?
10. Quelle est la perception subjective des changements par les professionnels de la santé?
11. Quels sont les effets indésirables rapportés avec le nusinersen?
  - a. Effets non graves et graves
  - b. Effets qui ont mené à un arrêt
  - c. Effets qui ont mené à une diminution de la dose

## SECTION 1 – DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

---

### **Buts**

- Décrire l'usage du nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale chez les enfants et les adultes des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec – 24 mois d'usage après l'amorce du traitement.
- Décrire les résultats sur l'efficacité et l'innocuité observés en fonction des informations recommandées par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

### **Objectifs**

- Décrire la patientèle traitée.
- Obtenir un portrait de l'efficacité et de l'innocuité selon le type de l'amyotrophie spinale pour les patients pédiatriques et adultes.
- Apprécier la faisabilité de l'évaluation de l'usage à l'aide des informations recommandées par l'INESSS.

### **Méthodologie**

#### **Questions décisionnelles et questions d'évaluation**

Le libellé de certaines questions apparaissant au protocole de départ a été légèrement reformulé afin d'optimiser la présentation de ce rapport. À notre connaissance, ces ajustements n'ont pas d'impact sur les objectifs visés et n'ont pas entraîné de biais.

#### **Critères d'inclusion**

- Tout patient qui a reçu au moins une dose de nusinersen dans les centres hospitaliers universitaires du Québec. En contexte de vie réelle, ce sont les patients qui ont reçu une dose entre le 12 décembre 2016 et le 31 décembre 2020.

#### **Précisions supplémentaires**

- Quatre patients qui ont reçu au moins une dose de nusinersen dans le cadre d'une étude clinique avant sa commercialisation ont été répertoriés avec la collecte des données. Ils sont inclus dans la description de la population et du traitement. Les modalités de traitement et d'évaluation dans une étude clinique pouvant différer des modalités en contexte de vie réelle, il aurait été possible que l'inclusion de ces patients modifie les résultats de l'évaluation de l'effet. Par contre, ces patients ne répondent pas aux critères des patients évaluable; ils n'ont pas été inclus dans l'évaluation de l'effet, et leur présence n'influe pas sur les résultats.
- Rétrospective : effectuée à partir de l'information déclarée sur le formulaire de collecte de données proposé par l'INESSS ou, lorsque non disponible, dans différentes sections du dossier du patient – p.ex. notes d'évolution médicales, notes parallèles de professionnels comme ergothérapeutes ou physiothérapeutes, feuilles de collecte de résultats de tests, dossier pharmacologique.
- Un responsable a été identifié pour la supervision de la collecte de données dans chaque centre hospitalier universitaire.
- Les données anonymisées ont été colligées dans un fichier Excel.

- Une double vérification a été faite sur un échantillon des données afin d'assurer le contrôle de la qualité.
- Période ciblée :
  - L'INESSS a recommandé qu'une confirmation de la nécessité de poursuivre le traitement soit faite 12 mois après l'amorce du traitement pour chaque patient. Les centres hospitaliers universitaires avaient d'abord envisagé le suivi global pour l'ensemble des patients 12 mois après l'inscription aux listes locales. Voyant que l'information réellement disponible était limitée 12 mois après le début de l'usage, soit au 31 décembre 2019, il a été décidé de considérer une période d'analyse plus longue, soit jusqu'au 31 décembre 2020, ce qui représente 24 mois de suivi de l'usage.
  - La période de suivi de l'usage n'est pas identique à la période du suivi réel en clinique. En effet, pour la majorité des patients, l'administration du nusinersen n'a pas commencé exactement au 1er janvier 2019, mais elle a été étalée au cours de l'année 2019. Ainsi, la date du 31 décembre correspond à la fin de la période des 12 premiers mois du suivi de l'usage. Par contre, l'évaluation demandée par l'INESSS 12 mois après l'amorce du traitement n'a pas été faite autour du 31 décembre 2019, mais plutôt au cours de l'année 2020. La période de suivi de l'usage correspond à une période de suivi réel en clinique inférieure à 12 mois en date du 31 décembre 2019, et inférieure à 24 mois en date du 31 décembre 2020.

### **Faisabilité - Administration du nusinersen**

#### Un paramètre objectif

La faisabilité de l'administration du nusinersen est la capacité des centres hospitaliers universitaires de l'administrer selon les recommandations de la monographie. Le paramètre choisi est le respect du régime posologique (dose, intervalle).

### **Faisabilité - Passation des tests**

L'effet du nusinersen correspond à la variation du score obtenu lors de l'évaluation de la fonction (motrice, respiratoire), de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle. Pour connaître la variation, au moins deux mesures doivent avoir été prises à l'aide du même outil. De plus, les items évalués doivent être les mêmes pour les deux mesures et le score obtenu aux deux mesures doit être exprimé avec le même dénominateur.

#### Trois paramètres objectifs déterminant le nombre de patients évaluable

La faisabilité de la passation des tests est la capacité des équipes cliniques des centres hospitaliers universitaires et des patients à passer les tests d'évaluation fonctionnelle qui permettent de connaître l'effet du nusinersen. Les paramètres choisis sont le respect du moment des mesures ainsi que de la sélection et des modalités d'application des outils de mesure selon les recommandations de l'INESSS. Ces paramètres déterminent le nombre de patients évaluable.

#### Moments des mesures

L'INESSS a recommandé qu'une première mesure soit prise à l'amorce du traitement (mesure de base) et une deuxième mesure après 12 mois de traitement. Dans le cadre de cette analyse, des moments de mesure différents ont aussi été inclus (voir « Deux stratégies » ci-après).

### Sélection des outils de mesure

L'INESSS a recommandé des outils de mesure pour évaluer les fonctions motrice, respiratoire, de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle. En contexte de vie réelle, des outils supplémentaires ont aussi été utilisés. Des critères ont été établis arbitrairement pour déterminer quels outils de mesure méritaient d'être sélectionnés dans l'évaluation de l'effet, car le nombre de patients évalués à l'aide de plusieurs outils a été jugé trop petit pour permettre une évaluation fiable de l'effet. Ces critères tiennent compte du nombre de patients évaluables pour chaque outil de mesure.

Critères d'inclusion :

- Outil recommandé par l'INESSS à condition qu'au moins 5 patients soient évaluables.
- Outil non recommandé par l'INESSS, à condition :
  - qu'au moins 5 patients soient évaluables ET qu'il ait été utilisé dans plus d'un CHU
  - OU
  - qu'au moins 6 patients soient évaluables.

### Modalités d'application des outils

Les items qui doivent être évalués par chaque outil de mesure sont définis dans le protocole d'application. En contexte de vie réelle, il a été rapporté que les items qui ont été évalués ont parfois varié. Dans le cadre de cette analyse, tous les outils qui ont évalué les items comme recommandé au protocole ont été inclus dans l'analyse. La collecte de données a permis de constater que le HFMSE a été utilisé avec l'ajout de trois items qui n'apparaissent pas au protocole pour de nombreux patients. Cet outil, identifié comme HFMSE/69, a aussi été inclus dans l'analyse en raison du nombre important de patients touchés.

### Détermination du nombre de patients évaluables

Un patient évaluable est défini comme un patient pour lequel il est possible de décrire l'effet du nusinersen, soit la variation entre deux mesures d'un paramètre d'efficacité. Le nombre de patients évaluables est calculé à partir du nombre total de patients inclus dans la collecte de données, duquel ont été soustraits les patients non évaluables. Les patients non évaluables sont les patients pour lesquels au moins deux mesures d'un paramètre d'efficacité n'ont pas été prises, ou pour lesquels les moments des mesures ne correspondent pas aux moments indiqués, ou pour lesquels les mesures sont rapportées avec des outils ou des dénominateurs différents. Ces patients ont été exclus de l'évaluation de l'effet.

### Deux stratégies

Selon la stratégie de l'INESSS, l'évaluation de l'efficacité du nusinersen est obtenue en comparant les mesures d'un paramètre d'efficacité obtenues à l'amorce du traitement et après 12 mois d'usage. Le nombre de patients évaluables a d'abord été déterminé selon cette stratégie. Puisque le nombre de patients évaluables était faible avec cette stratégie, le Programme de gestion thérapeutique des médicaments a envisagé une deuxième stratégie selon laquelle l'évaluation de l'efficacité est appuyée sur les deux mesures obtenues pendant la durée du traitement la plus longue et sans exiger que la première mesure ait été prise à l'amorce. La comparaison du nombre de patients évaluables dans chaque stratégie est détaillée au tableau 22. Puisque la stratégie du Programme a permis d'inclure un plus grand nombre de patients évaluables, c'est elle qui a été retenue pour évaluer l'effet du nusinersen.

Tableau 9 - Comparaison des deux stratégies pour déterminer le nombre de patients évaluables

	Stratégie de l'INESSS	Stratégie du PGTM
Nombre et moments des mesures	Deux mesures : à l'amorce et à 12 mois	Deux mesures : première et dernière
Durée du traitement	Fixe : 12 mois (+/- 2 mois <sup>7</sup> )	Variable : la plus longue possible

### Évaluation de l'efficacité

#### Quatre aspects fonctionnels

L'efficacité du nusinersen est évaluée selon quatre aspects : l'effet sur les fonctions motrice et respiratoire ainsi que sur la qualité de vie et la capacité fonctionnelle.

#### Deux paramètres objectifs

Le paramètre objectif primaire choisi pour décrire l'efficacité sur les fonctions motrice, respiratoire, de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle est la proportion des patients qui ont atteint le seuil de signification clinique. Le paramètre objectif secondaire choisi est la variation moyenne du score mesuré pour la fonction motrice.

#### Deux définitions du seuil de signification clinique

Deux définitions sont employées pour reconnaître le seuil de signification clinique, soit une amélioration minimale de la fonction évaluée ou l'absence de détérioration. L'absence de détérioration indique qu'on a observé une stabilisation de la condition clinique. Une amélioration minimale n'a été reconnue dans le cadre d'études cliniques que pour quelques outils de mesure (HFMSE, 6MWT et RULM). Pour plusieurs outils qui ont été utilisés dans le contexte de la vie réelle, une telle valeur n'a pas été déterminée dans la littérature ni dans la pratique clinique.

#### Détermination de sous-groupes d'écart de temps pour exprimer les résultats

Pour tenir compte de la variation des moments de mesure, qui est inévitable dans le contexte de la vie réelle, des sous-groupes d'écart de temps ont été déterminés arbitrairement pour faciliter la description des résultats. Cette technique permet de regrouper les patients en fonction des moments des mesures prises tout au long de la période totale de la collecte de données. Par exemple, des sous-groupes de patients dont la fonction motrice a été mesurée durant des périodes allant de 6 à 9 mois, de 10 à 14 mois ou de 15 à 20 mois ont été établis. Le sous-groupe [6-9] correspond alors aux patients pour lesquels une mesure a été prise aux sixième, septième, huitième ou neuvième mois.

#### Perception subjective des changements

Le formulaire de collecte de données proposé par l'INESSS prévoit des zones de texte libre qui sont destinées aux patients ou à leur famille ainsi qu'aux professionnels pour décrire subjectivement les changements qu'ils perçoivent durant le traitement. Les commentaires librement exprimés ont été

<sup>7</sup> L'écart accepté est déterminé arbitrairement et tient compte des défis organisationnels en contexte de vie réelle.



colligés à partir du formulaire de l'INESSS lorsqu'il était disponible ou encore des dossiers médicaux. Selon la suggestion de cliniciens experts, les commentaires ont été regroupés en neuf paramètres distincts, soit : force, énergie/endurance, tonus, respiration, déglutition, mastication, ouverture de la bouche, voix et tremblements. Les commentaires ont été jugés évaluables s'ils pouvaient correspondre à un paramètre reconnu. Les commentaires qui ne correspondaient pas à un paramètre ont été estimés non évaluables (p. ex. commentaire « condition stable »). Chaque paramètre a été caractérisé selon l'effet perçu, soit une amélioration, une stabilisation ou une détérioration.

## SECTION 2 – RÉSULTATS – CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA MALADIE

La population des patients qui ont reçu au moins une dose de nusinersen a été divisée en deux sous-groupes, selon l'âge à l'amorce du traitement. Les enfants sont définis comme des patients âgés de moins de 18 ans, et les adultes sont ceux âgés de 18 ans ou plus. Le hasard a voulu que le nombre d'enfants et le nombre d'adultes dans la cohorte soit exactement le même.

Tableau 10 - Caractéristiques de la population

	Enfants	Adultes
	56 N (%)	56 N (%)
<b>Sexe</b>		
Filles	27 (48 %)	26 (46 %)
Garçon	29 (52 %)	30 (54 %)
<b>Confirmation génétique</b>		
Délétion SMN1	39 (70 %)	48 (85 %)
Mutation SMN1	17 (30 %)	2 (4 %)
Inconnu	0 (0 %)	6 (11 %)
<b>Nombre de copies du gène SMN2</b>		
2 copies	7 (12 %)	1 (2 %)
3 copies	24 (43 %)	28 (50 %)
4 copies	5 (9 %)	14 (25 %)
Inconnu	20 (36 %)	13 (23 %)
<b>Type d'amyotrophie spinale</b>		
Type I	9 (16 %)	1 (2 %) <sup>8</sup>
Type II	32 (57 %)	18 (32 %)
Type III	14 (25 %)	35 (62 %)
Présymptomatique	1 (2 %)	2 (4 %)
<b>Évolution</b>		
<b>Âge</b>	Moyenne (écart type) Médiane (min.; max.)	Moyenne (écart type) Médiane (min.; max.)
Apparition des symptômes	1,1 an (+/- 1,2) 0,8 ans (0,0; 4,8)	9,5 ans (+/- 10,3) 7,8 ans (0,5; 40,0)
Au diagnostic	2,0 ans (+/- 1,7) 1,5 an (0,0; 8,5)	20,9 ans (+/- 18,3) 16,8 ans (0,8; 75,7)
À l'amorce du traitement	9,3 ans (+/- 5,2) 8,8 ans (0,1; 17,8)	38,1 ans (+/- 15,8) 35,5 ans (18,0; 76,0)

<sup>8</sup> Patient adulte, comme déclaré dans la collecte de données. Des vérifications effectuées en cours d'analyse n'ont pas permis d'obtenir plus de précision.

La perte graduelle des capacités motrices peut nécessiter le recours à un soutien ventilatoire ou nutritionnel. Le développement d'une scoliose peut nécessiter une correction chirurgicale. Des complications de la maladie peuvent entraîner des périodes d'hospitalisation.

Tableau 11 - Indicateurs de la gravité de la maladie<sup>9</sup>

Gravité de la maladie	Enfants	Adultes
	56	56
<b>Indicateur</b>	N (%) <sup>9</sup>	N (%) <sup>9</sup>
Présence de symptômes	54 <sup>10</sup> (96 %)	42 (75 %)
Soutien de ventilation non invasive	29 (52 %)	13 (23 %)
Trachéotomie	0 (0 %)	1 (2 %)
Tube gastro-intestinal	11 (20 %)	0 (0 %)
Chirurgie scoliotique	19 (34 %)	19 (34 %)
Hospitalisation toutes causes confondues	22 (39 %)	5 (9 %)

<sup>9</sup> En se basant sur les fortes probabilités d'un état de gravité globalement stable au cours de la période étudiée, une seule occurrence de ces indicateurs a été considérée pour être incluse dans les résultats pour toute la période de traitement.

<sup>10</sup> Donnée manquante pour un enfant.

## SECTION 3 – RÉSULTATS – CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT

Le tableau suivant détaille les éléments posologiques, le profil de consommation et l'impact budgétaire du traitement avec le nusinersen. L'information disponible concernant les autres traitements pharmacologiques destinés aux personnes atteintes de l'amyotrophie spinale et les services de réadaptation sont également détaillés.

Tableau 12 - Caractéristiques du traitement

	Enfants N (%)		Adultes N (%)	
	56 (50 %)		56 (50 %)	
<b>NUSINERSEN</b>				
<b>Posologie</b>				
Dose de 12 mg	56 (100 %)		56 (100 %)	
Nombre de doses reçues	<b>À 12 mois<sup>11</sup></b>		<b>À 12 mois<sup>11</sup></b>	
	Moyenne (écart)	5,1 (+/- 2,0)	Moyenne (écart)	3,2 (+/- 1,9)
	Médiane (min. - max.)	5,0 (0,0 - 12,0)	Médiane (min. - max.)	4,0 (0,0 - 6,0)
	<b>À 24 mois<sup>12</sup></b>		<b>À 24 mois<sup>12</sup></b>	
	Moyenne (écart)	8,1 (+/- 1,6)	Moyenne (écart)	6,4 (+/- 1,5)
	Médiane (min. - max.)	8,0 (5,0 - 14,0)	Médiane (min. - max.)	7,0 (3,0 - 9,0)
Durée (mois)	<b>À 12 mois</b>		<b>À 12 mois<sup>11</sup></b>	
	Moyenne (écart)	9,4 (+/- 6,7)	Moyenne (écart)	3,5 (+/- 3,0)
	Médiane (min. - max.)	9,0 (0,0 - 36)	Médiane (min. - max.)	3,0 (0,0 - 11)
	<b>À 24 mois</b>		<b>À 24 mois</b>	
	Moyenne (écart)	18,2 (+/- 6,4)	Moyenne (écart)	11,5 (+/- 5,9)
	Médiane (min. - max.)	19 (6,0 - 45)	Médiane (min. - max.)	13,0 (0,0 - 22,0)
<b>Profil de consommation et impact budgétaire</b>				
Nombre total de doses N = 810	450 (55 %)		360 (45 %)	
Coût	53 122 050,00 \$		42 497 640,00 \$	
<b>Coût total</b>	<b>95 619 690,00 \$</b>			
<b>AUTRES TRAITEMENTS</b>				
<b>Traitements pharmacologiques antérieurs reçus pour modifier l'amyotrophie spinale</b>				
	4 (7 %)		4 (7 %)	
<b>Services en réadaptation<sup>13</sup></b>				
	37 (66 %)		12 (21 %)	

La période de suivi de l'usage n'est pas identique à la période du suivi réel en clinique. En effet, pour la majorité des patients, l'administration du nusinersen n'a pas débuté exactement au 1<sup>er</sup> janvier 2019, mais a été étalée au cours de l'année 2019. La date du 31 décembre 2019 correspond à la fin de la période des

<sup>11</sup> En date du 31 décembre 2019

<sup>12</sup> En date du 31 décembre 2020

<sup>13</sup> Une seule occurrence a été considérée pour être incluse dans les résultats pour toute la période de traitement, à cause du manque de données pour permettre une documentation à la fréquence recommandée par l'INESSS (à l'amorce et aux 12 mois).

12 premiers mois du suivi de l'usage mais à une période plus courte de suivi réel en clinique, soit environ 9 mois pour les enfants et 3,5 mois pour les adultes. La date du 31 décembre 2020 correspond à la fin de la période de 24 mois de suivi de l'usage, mais à une période plus courte de suivi réel en clinique d'environ 18 mois pour les enfants et de 11,5 mois pour les adultes.

Les traitements pharmacologiques antérieurs reçus et les services en réadaptation font partie des informations minimalement requises pour le suivi de l'usage recommandées par l'INESSS. La collecte de données a permis de constater que le recours à des traitements pharmacologiques a été envisagé avant que l'accès au nusinersen ne soit possible pour quelques patients. L'association de l'acide valproïque et de la carnitine peut être citée à titre d'exemple.

Par ailleurs, bien que l'impact budgétaire ne soit pas une information demandée par l'INESSS, il s'agit d'un élément de grand intérêt pour les centres hospitaliers universitaires.

L'administration intrathécale peut être effectuée par des cliniciens de formation différente. L'intervention de spécialistes peut être nécessaire pour assurer que l'administration intrathécale du nusinersen est sécuritaire et bien tolérée par les patients. Le tableau suivant détaille l'importance de la contribution des équipes d'anesthésie et de radiologie, et les lieux où les doses sont administrées.

Tableau 13 - Caractéristiques du traitement - Interventions requises et continuum de soins

	Enfants N (%)	Adultes N (%)
Nombre total de doses	56	56
	450 (55 %)	361 (45 %)
<b>Interventions</b>		
Neurologue	276 (61 %)	129 (36 %)
Anesthésiste	197 (44 %)	38 (11 %)
Inhalothérapeute	145 (32 %)	14 (4 %)
Radiologue	92 (20 %)	184 (51 %)
<b>Lieu d'administration</b>		
Salle de sédation/Bloc opératoire	217 (48 %)	0 (0 %)
Salle de radiologie d'intervention	80 (18 %)	184 (51 %)
Salle d'opération	41 (9 %)	4 (1,1 %)
Centre de jour	28 (6 %)	169 (47 %)
Clinique privée	19 (4 %)	0 (0 %)
Hors CHU	4 (0,9 %)	0 (0 %)
Chambre d'hospitalisation	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)
Salle de sédation/Soins intensifs	1 (0,2 %)	0 (0 %)
Inconnu	58 (13 %)	2 (0,6 %)
<b>Hospitalisations après l'administration</b>		
	53	3**

\*\*Patients venant de loin

Au total, 450 doses ont été administrées en pédiatrie et 361 chez l'adulte, avec la participation de différents spécialistes et selon différents continums de soins. Le neurologue est le spécialiste le plus souvent présent lors de l'administration en pédiatrie, alors que c'est le radiologue pour l'adulte.

Les enfants reçoivent principalement leurs injections au bloc ou en salle de sédation, alors que les adultes se répartissent entre la salle de radiologie d'intervention et un centre de jour. Il n'a pas été possible de retracer le lieu d'administration de plusieurs injections en pédiatrie, alors que l'information était disponible pour pratiquement tous les adultes.

Sur les 56 enfants, 11 ont vu leur continuum de soins modifié. Sur les 56 adultes, 7 ont vu leur continuum de soins modifié. La modification de continuum la plus fréquente est le passage d'une clinique ambulatoire à une salle de sédation ou à un bloc opératoire.

Cinquante-trois enfants ont été hospitalisés après l'injection comparativement à seulement 3 adultes, et cela pour différentes raisons dont certaines sont directement liées à l'administration du nusinersen, et d'autres qui ne le sont pas. La collecte de données n'a pas permis de détailler la durée des séjours hospitaliers.

## SECTION 4 – RÉSULTATS – FAISABILITÉ : ADMINISTRATION DU NUSINERSEN

Une des questions relatives à la faisabilité est de déterminer dans quelle mesure il est possible d'administrer le nusinersen conformément aux recommandations dans le contexte de la vie réelle des centres hospitaliers universitaires. Le respect du régime posologique est le paramètre objectif qui décrit la faisabilité de l'administration et il est défini comme l'administration de la dose recommandée, aux intervalles posologiques recommandés.

Selon la monographie ([Biogen 2020](#)), la dose destinée aux enfants et aux adultes est identique, soit 12 mg, administrée aux intervalles suivants :

- Doses d'attaque : trois doses administrées à 14 jours d'intervalle (p. ex. jours 0, 14 et 28). Quatrième dose administrée environ 30 jours à la suite (p. ex. jour 63)
- Doses d'entretien : administrées tous les quatre mois.

Comme rapporté au tableau 12, toutes les doses administrées sont conformes à la dose recommandée.

Le tableau suivant décrit les intervalles posologiques observés par rapport au calendrier recommandé, exprimés par le nombre et la proportion des patients pour lesquels il y a eu un décalage ainsi que le nombre de jours de décalage. Le nombre de jours de décalage est défini comme la différence entre la date prévue de l'administration de la dose et la date à laquelle la dose a réellement été administrée. Pour des fins de comparaison, les intervalles mentionnés dans la monographie ont été ceux retenus.

Tableau 14 - Décalage par rapport aux intervalles posologiques recommandés

Numéro de dose	Jour prévu (mois)	Patients qui ont reçu la dose N (%)		Patients avec un décalage N (%) <sup>14</sup> Jours de décalage (N moyen) (écart-type) (min.; max.)	
		ENFANTS	ADULTES	ENFANTS	ADULTES
2	J14	56 (100 %)	56 (100 %)	16 (29 %) 5,6 (+/- 6,2) (- 1; 18)	5 (9 %) 3,0 (+/- 4,2) (- 1; 10)
3	J28 (M1)	56 (100 %)	56 (100 %)	17 (30 %) 11,6 (+/- 15,3) (- 1; 60)	11 (20 %) 3,4 (+/- 3,6) (- 4; 10)
4	J63 (M2)	56 (100 %)	54 (96 %)	36 (64 %) 5,9 (+/- 23,3) (- 8; 119)	31 (57 %) 1,5 (+/- 9,8) (- 8; 24)

<sup>14</sup> La date réelle de l'administration n'a pas été rapportée pour certains patients (données manquantes). Il a été arbitrairement décidé de considérer qu'elle était conforme, par défaut (sans décalage). Il est donc possible que le décalage soit sous-estimé.

Tableau 14 - Décalage par rapport aux intervalles posologiques recommandés

Numéro de dose	Jour prévu (mois)	Patients qui ont reçu la dose N (%)		Patients avec un décalage N (%) <sup>14</sup> Jours de décalage (N moyen) (écart-type) (min.; max.)	
		ENFANTS	ADULTES	ENFANTS	ADULTES
5	J183 (M6)	55 (98 %)	46 (82 %)	52 (95 %) 11,0 (+/- 25,2) (- 35; 87)	46 (100 %) 9,7 (+/- 30,4) (- 8; 169)
6	J303 (M10)	53 (95 %)	41 (73 %)	50 (94 %) 21,7 (+/- 44,0) (- 44; 166)	41 (100 %) 4,7 (+/- 33,1) (- 19; 188)
7	J423 (M14)	47 (84 %)	35 (63 %)	44 (94 %) 27,8 (+/- 52,1) (- 37; 177)	35 (100 %) - 1,6 (+/- 19,7) (- 27; 35)
8	J543 (M18)	40 (71 %)	14 (25 %)	37 (93 %) 18,5 (+/- 46,8) (- 46; 147)	14 (100 %) 7,3 (+/- 21,4) (- 25; 35)
9	J663 (M22)	19 (34 %)	2 (4 %)	16 (84 %) - 9,9 (+/- 40,9) (- 49; 80)	2 (100 %) 19,0 (+/- 9,9) (12; 26)
10	J783 (M26)	5 (9 %)	0 (0 %)	3 (60 %) 55,7 (+/- 47,4) (5; 99)	0 (0 %)
11	J903 (M30)	3 (5 %)	0 (0 %)	3 (100 %) 56,0 (+/- 56,2) (- 3; 109)	0 (0 %)
12	J1023 (M34)	2 (4 %)	0 (0 %)	2 (100 %) 44,0 (+/- 35,4) (19; 69)	0 (0 %)
13	J1143 (M38)	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (100 %) 96,0	0 (0 %)
14	J1263 (M42)	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (100 %) 118,0	0 (0 %)

Il a été choisi arbitrairement que les intervalles seraient calculés en jours. Ainsi, un mois a été considéré comme comportant 30 jours.



Un décalage négatif signifie que l'administration a été devancée par rapport à la date prévue. Il est possible que, pour des raisons organisationnelles, les dates d'administration soient planifiées le même jour de la semaine (p. ex. les mardis). Par exemple, la dose M2 peut avoir été planifiée à J56 plutôt que J63, ce qui fait apparaître le décalage comme étant négatif. De tels décalages sont tout-à-fait acceptables dans le contexte de la vie réelle et conformes aux recommandations de la monographie qui préconise un nombre de jours approximatif.

Un décalage positif signifie que l'administration a été retardée par rapport à la date prévue. Un retard est observé pour une majorité de patients et de doses. Les écarts indiquent que le décalage a pu être important pour certains patients.

Tableau 15 - Décalage aux intervalles posologiques pour les doses de charge et les doses d'entretien

Décalage par rapport aux intervalles posologiques recommandés	Jours (N moyen)	
	Enfants	Adultes
Doses d'attaque	7,2	2,1
Doses d'entretien	19,3	5,2

Le décalage est plus grand pour les enfants que pour les adultes, tant pour les doses d'entretien que pour les doses d'attaque.

## SECTION 5 – RÉSULTATS – FAISABILITÉ : PASSATION DES TESTS

L'effet du nusinersen correspond à la variation des fonctions motrice, respiratoire, de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle. Pour connaître la variation, il est essentiel de comparer deux valeurs obtenues à l'aide d'outils de mesure, à deux moments différents au cours du traitement. Pour assurer une comparaison fiable, le même outil doit être utilisé. De plus, les items évalués doivent être les mêmes pour les deux mesures, c'est-à-dire que le score des deux mesures doit être exprimé avec le même dénominateur.

Le tableau suivant indique les recommandations de l'INESSS ([INESSS 2020](#)) en ce qui concerne les moments auxquels une mesure devrait être prise. Deux moments précis sont recommandés, soit avant l'amorce du traitement et après 12 mois d'usage. Les outils de mesure recommandés sont également détaillés.

Tableau 16 - Stratégie recommandée par l'INESSS : moments et outils de mesure

Outils de mesure	Moments des mesures	
	À l'amorce	12 mois après l'amorce
<b>Fonction motrice</b>		
<i>Hammersmith Infant Neurological Exam (HINE), section 2</i> <sup>15</sup>	✓	✓
<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)</i> <sup>15</sup>	✓	✓
<i>Children's Hospital of Philadelphia Adult Test of Neuromuscular Disorders (CHOP ATEND)</i> <sup>15</sup>	✓	✓
<i>Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE)</i> <sup>15</sup>	✓	✓
<i>Revised Upper Limb Module (RULM)</i> <sup>15</sup>	✓	✓
<i>6-Minute Walk Test (6MWT)</i> <sup>15</sup>	✓	✓
<b>Fonction respiratoire</b>		
Capacité vitale forcée (CVF) <sup>15</sup>	✓	✓
Débit expiratoire de pointe à la toux (DET) <sup>15</sup>	✓	✓
<b>Qualité de vie et capacité fonctionnelle</b>		
<i>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 3.0)</i> <sup>15</sup>	✓	✓
<i>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0)</i> <sup>15</sup>	✓	✓
<i>Spinal Muscular Atrophy (SMA) Functional Rating Scale (SMAFRS)</i> <sup>15</sup>	✓	✓
Qualité de vie perçue par la personne ayant un diagnostic d'AS <sup>16</sup>	✓	✓
Qualité de vie perçue par le professionnel de la santé <sup>16</sup>	✓	✓

La faisabilité de la passation des tests décrit dans quelle mesure il a été possible pour les patients de passer les tests comme recommandé par l'INESSS, permettant ainsi de connaître l'effet du nusinersen. Le respect des moments des mesures, de la sélection des outils de mesure et de certaines modalités d'application détermine le nombre de patients évaluable.

<sup>15</sup> Score mesuré

<sup>16</sup> Description qualitative libre

### Respect des moments des mesures

Les tableaux suivants détaillent le nombre et la proportion des patients pour lesquels au moins une mesure a été prise avant l’amorce du traitement, puis douze mois après l’amorce du traitement. Les moments exacts des mesures prises avant l’amorce sont regroupés dans des écarts de temps. Chaque écart de temps regroupe les patients selon la période écoulée entre le moment auquel une mesure a été prise et l’amorce du traitement. En contexte de vie réelle, les moments et le nombre de mesures varient selon les patients. Par exemple, la fonction motrice a été évaluée au cours des 5 mois précédant le début du traitement pour 77 patients. Chez un patient, la fonction motrice a été évaluée plus de 12 mois avant le début du traitement. En tout, 77 patients ont été évalués durant l’écart 0-5 mois. Cinq patients ont été évalués à deux moments, c.-à-d. durant les écarts 0-5 et 6-12. Les écarts figurant au tableau sont mutuellement exclusifs.

Tableau 17 - Moments des mesures : patients  
(enfants et adultes) évalués avant  
l'amorce du traitement

	Écart de temps <sup>17, 18</sup>	N (%)
Nombre total (enfants et adultes)		112
Évaluation de la fonction motrice	Disponible N (%)	100 (89 %)
	[0-5] mois avant le traitement	77 (77 %)
	[0-5] et [6-12] mois avant le traitement	5 (5 %)
	[0-5] et plus de 12 mois avant le traitement	2 (2 %)
	[6-12] mois avant le traitement	14 (14 %)
	[6-12] et plus de 12 mois avant le traitement	1 (1 %)
	Plus de 12 mois avant le traitement	1 (1 %)
	Non disponible	12 (11 %)
	[0-12] mois avant le traitement	99/112 (88 %)
	Plus de 12 mois avant le traitement	1/112 (0,1 %)
Évaluation de la fonction respiratoire	Disponible N (%)	78 (70 %)
	[0-5] mois avant le traitement	47 (60 %)
	[0-5] et [6-12] mois avant le traitement	7 (9 %)
	[0-5] et plus de 12 mois	3 (4 %)
	[6-12] mois avant le traitement	11 (14 %)
	[6-12] et plus de 12 mois avant le traitement	1 (1 %)
	Plus de 12 mois avant le traitement	9 (12 %)
	Non disponible	34 (30 %)
	[0-12] mois avant le traitement	69/112 (62 %)
	Plus de 12 mois avant le traitement	9/112 (8 %)
Évaluation de la qualité de vie	Disponible	58 (52 %)
	[0-5] mois avant le traitement	51 (88 %)
	[0-5] et [6-12] mois avant le traitement	2 (3 %)
	[0-5] et plus de 12 mois	0
	[6-12] mois avant le traitement	5 (9 %)
	[6-12] et plus de 12 mois avant le traitement	0
	Plus de 12 mois avant le traitement	0
	Non disponible	54 (48 %)
	[0-12] mois avant le traitement	58/112 (52 %)
	Plus de 12 mois avant le traitement	0/112 (0 %)

<sup>17</sup> Écart de temps : période écoulée entre le moment auquel une mesure de la fonction a été prise et l'amorce du traitement. Les écarts ont été déterminés arbitrairement pour faciliter la description.

<sup>18</sup> Le nombre 0 correspond au moment d'une mesure de base sans tenir compte de l'écart réel entre la date de la mesure de base et la date de l'amorce du traitement.

La proportion des patients pour lesquels au moins une mesure de base a été prise (quel que soit le moment avant l'amorce du traitement) est la suivante :

- Fonction motrice : 100/112 (89 %)
- Fonction respiratoire : 78/112 (70 %)
- Qualité de vie : 58/112 (52 %)

La proportion des patients de toute la cohorte pour laquelle au moins une mesure a été prise avant l'amorce du traitement au cours des 12 mois précédant l'amorce était de 99/112 (88 %) pour la fonction motrice, de 69/112 (62 %) pour la fonction respiratoire et de 58/112 (52 %) pour la qualité de vie. Pour 1 /112 (0,1 %), 9/112 (8 %) et 0/112 (0 %) des patients de la cohorte, la mesure des fonctions motrice, respiratoire et de la qualité de vie ont été prises plus de 12 mois avant l'amorce du traitement.

Tableau 18 - Moments des mesures : patients (enfants et adultes) évalués 12 mois après l'amorce du traitement

	N (%)
Nombre total (enfants et adultes) À 12 (+/- 2 mois) <sup>19</sup>	112
Évaluation de la fonction motrice	45 (40 %)
Évaluation de la fonction respiratoire	43 (38 %)
Évaluation de la qualité de vie	34 (30 %)

**La proportion des patients pour lesquels une mesure à 12 mois est disponible est de moins de 50 % pour les fonctions motrice, respiratoire et de la qualité de vie.**

<sup>19</sup> Pour tenir compte de la difficulté de prendre une mesure exactement 12 mois après l'amorce du traitement dans le contexte de la vie réelle, un écart de deux mois autour de la date exacte recommandée par l'INESSS a été considéré.

Le tableau suivant montre les moments des mesures et le nombre de mesures prises pour dix patients sélectionnés au hasard. Il illustre bien la variation des moments de la mesure destinée à évaluer les fonctions motrice, respiratoire et de la qualité de vie.

Tableau 19 - Moments des mesures : exemple de quelques patients

Moments des mesures (mois) <sup>20</sup>			
Patient <sup>21</sup>	Fonction motrice	Fonction respiratoire	Qualité de vie
1	0 <sup>22</sup> -18	0	1-11-18-22
2	0-3-12-14	0-4-10-23	2-8-13
3	0-8	*	*
4	*	9	*
5	*	0-7-10-14-17-21	*
6	0-6-12	*	0-6-12
7	0	0	*
8	0-6-12	0-12	0-6-12
9	0-6-12-19	0-6-14-20	0-12-19
10	0	0-17	0

#### Respect de la sélection des outils de mesure

Les outils de mesure recommandés par l'INESSS ont été sélectionnés à la suite d'une démarche structurée et consultative de cliniciens experts. La plupart de ces outils mesurent objectivement et quantitativement la capacité fonctionnelle et ils ont été validés. Les données collectées indiquent que, dans le contexte de la vie réelle, les cliniciens ont aussi eu recours à d'autres outils qui ne font pas partie des outils recommandés par l'INESSS. Ils sont détaillés ci-dessous :

<sup>20</sup> Chaque moment des mesures est rapporté dans ce tableau. Il est possible que des outils de mesure différents aient été utilisés à différents moments. Par exemple : une mesure à l'aide de l'outil HFMS à 12 mois, puis une mesure à l'aide de l'outil RULM à 14 mois.

<sup>21</sup> Numéro fictif différent du numéro d'étude.

<sup>22</sup> La valeur de zéro signifie qu'une mesure de base a été prise, mais elle ne précise pas le moment exact. Le symbole \* signifie qu'aucune mesure n'a été prise.

- Outils évaluant la fonction motrice
  - Test de marche (surface plane)
  - Test de marche (escaliers)
  - Timed Up and Go (TUG)
  - Test de course
  - Repeated nine-hole peg test (R9HPT)
  - Dynamométrie de préhension (Dynamo Préhension Pince)
  - North star ambulatory assessment (NSAA)
  
- Outils évaluant la qualité de vie
  - Short Form (36) Health Survey (SF 36)
  - Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised (ALSFR-SR)
  - CIG Famille
  - CIG Médecin

#### Respect de certaines modalités d'application des outils de mesure

Selon le protocole validé de ces outils, la capacité fonctionnelle est exprimée par un score qui décrit le nombre d'items réussis (numérateur) comparativement au nombre total d'items à évaluer (dénominateur). Les données collectées indiquent qu'en contexte de la vie réelle plusieurs dénominateurs différents ont été rapportés, ce qui laisse supposer que les items évalués ont varié. L'expression d'un dénominateur plus petit que prévu au protocole signifie que des items n'ont pas été évalués. Le protocole de la plupart des outils permet à l'évaluateur de décider de ne pas évaluer la capacité d'un patient pour certains items en raison de conditions qui limitent la capacité de ce patient à les passer comme des contractures ou une chirurgie récente (p. ex. chirurgie scoliotique). Le nombre d'items évalués (exprimé par le dénominateur) peut varier, puisque la capacité du patient peut se modifier avec le temps. Le protocole du RULM ne prévoit pas le retrait d'items. L'expression d'un dénominateur plus grand que prévu au protocole signifie que des items supplémentaires ont été ajoutés aux items prévus. Les données collectées indiquent que des items ont été ajoutés même si aucun protocole ne prévoit l'ajout d'items. Les items qui ont été ajoutés n'ont pas été précisés dans la collecte de données.

Le tableau suivant détaille les dénominateurs recommandés et les dénominateurs comme ils ont été rapportés à partir de quelques outils de mesure.

Tableau 20 - Principaux outils de mesure de la fonction motrice et les dénominateurs rapportés

Outil	Dénominateur recommandé	Autres dénominateurs rapportés
HFMS / HFMSE <sup>23</sup>	40 /66	30, 69
RULM	37	0 <sup>24</sup> , 26, 31, 36, 40, 41, 42, 43
CHOP-INTEND	64	47, 48, 52
CHOP-ATEND	52	47, 48

Pour 17 patients (6 enfants et 11 adultes), les outils utilisés ou les items évalués du même outil ont varié au cours du traitement. Les patients évalués avec un outil différent ou avec des modalités d'application qui ont varié au cours du traitement sont jugés « non évaluables » et ne peuvent donc pas être inclus dans l'évaluation de l'effet.

<sup>23</sup> Les deux outils ont été utilisés. Une transition graduelle du HFMS, outil initialement utilisé en pratique, vers le HFMSE était en cours durant la période ciblée.

<sup>24</sup> Pour un patient, le score rapporté est 3/0 sans détails additionnels.



### Sélection des outils de mesure

Le tableau suivant détaille les outils de mesure qui ont été sélectionnés à partir des critères d'inclusion (voir méthodologie).

Tableau 21 - Outils de mesure inclus pour l'évaluation de l'effet\*

	ENFANTS	ADULTES	TOUS
Patients (N)	56	56	112
<b>Fonction motrice</b>			
HFMS/HFMSE / 40	21	9	30
<b>HFMSE /66</b>	24	13	37
<b>RULM /37</b>	27	17	44
<b>6MWT</b>	7	6	13
HFMS /69	0	16	16
CHOP INTEND /64	5	13	18
Test de marche (surface plane)	1	7	8
Test de marche (escalier)	4	5	9
TUG	1	5	6
<b>Fonction respiratoire</b>			
CVF	28	31	59
DET	11	9	20
<b>Qualité de vie et capacité fonctionnelle</b>			
<b>SMAFRS</b>	1	27	28
PedsQL 3.0 famille	8	0	8
PedsQL 3.0 patient	8	0	8
PedsQL 4.0 famille	10	0	10
PedsQL 4.0 patient	10	0	10
SF36	0	17	17

\*Caractères gras : outils recommandés par l'INESSS. Caractères non gras : outils non recommandés par l'INESSS, mais pour lesquels le nombre de patients évaluables correspond aux critères d'inclusion.

Les outils qui n'apparaissent pas au tableau sont ceux pour lesquels le nombre de patients évaluables ne répondait pas aux critères et qui n'ont pas été sélectionnés pour l'évaluation de l'effet :

- Outils évaluant la fonction motrice
  - Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)
  - Children's Hospital of Philadelphia Adapted Test of Neuromuscular Disorders (CHOP ATEND)
  - Test de course
  - R9HPT, NSAA
  - Dynamométrie de préhension
  - Contractures et extensions pour HFMS (sauf HFMSE/69)
- Outils évaluant la qualité de vie
  - Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised (ALSFR-SR)
  - CIG Famille
  - CIG Médecin

**Nombre de patients évaluable**

Le nombre de patients évaluable est calculé à partir du nombre total de patients de la cohorte, duquel ont été soustraits les patients pour lesquels au moins deux mesures d'un paramètre d'efficacité n'ont pas été prises, ou pour lesquels les moments des mesures ne correspondent pas aux moments indiqués dans les stratégies de l'INESSS et du Programme de gestion thérapeutique des médicaments, ou pour lesquels les mesures sont rapportées avec des outils ou des dénominateurs différents.

Le tableau suivant indique le nombre de patients évaluable pour chaque outil de mesure. Le nombre total de patients évaluable peut être supérieur au nombre de patients de la cohorte, puisque plus d'un outil peut être utilisé pour un même patient.

Tableau 22 - Nombre de patients évaluable en fonction des stratégies pour chaque outil de mesure

NOMBRE DE PATIENTS ÉVALUABLES							
ENFANTS	56	ENFANTS	56	ADULTES	56	ADULTES	56
<b>Stratégie de l'INESSS</b> Une mesure de base <sup>25, 26</sup> ET Une mesure à 12 (+/- 2) mois Durée de traitement de 12 mois		<b>Stratégie du PGTM</b> La première <sup>27</sup> mesure ET la dernière des mesures <sup>28</sup> Durée des traitements <b>variable</b>		<b>Stratégie de l'INESSS</b> Une mesure de base <sup>25, 26</sup> ET Une mesure à 12 (+/- 2) mois Durée de traitement de 12 mois		<b>Stratégie du PGTM</b> La première <sup>27</sup> mesure ET la dernière des mesures <sup>28</sup> Durée des traitements <b>variable</b>	
<b>Tests de la fonction motrice</b>							
HFMS/HFMSE/40	10	HFMSE/40	21	HFMSE/40	4	HFMS/40	9
HFMSE/66	11	HFMSE/66	24	HFMSE/66	4	HFMSE/66	13
RULM/37	11	RULM/37	27	RULM/37	8	RULM/37	17
6MWT	3	6MWT	7	6MWT	3	6MWT	6
CHOP ATEND	0	CHOP ATEND	0	CHOP ATEND	0	CHOP ATEND	0
CHOP INTEND	0	CHOP INTEND	5	CHOP INTEND	14	CHOP INTEND	14
HINE	0	HINE	1	HINE	0	HINE	0
<b>Tests de la fonction respiratoire</b>							
CVF	17	CVF	28	CVF	21	CVF	31
DET	5	DET	11	DET	2	DET	9
<b>Tests de la qualité de vie</b>							
SMAFRS	0	SMAFRS	1	SMAFRS	20	SMAFRS	27
PedsQL 3.0 famille	2	PedsQL 3.0 famille	8	PedsQL 3.0 famille	0	PedsQL 3.0 famille	0
PedsQL 3.0 patient	1	PedsQL 3.0 patient	8	PedsQL 3.0 patient	0	PedsQL 3.0 patient	0
PedsQL 4.0 famille	2	PedsQL 4.0 famille	10	PedsQL 4.0 famille	0	PedsQL 4.0 famille	0
PedsQL 4.0 patient	1	PedsQL 4.0 patient	10	PedsQL 4.0 patient	0	PedsQL 4.0 patient	0

<sup>25</sup> Aucune restriction n'a été appliquée en ce qui concerne le moment de la valeur de base pour la fonction motrice et la qualité de vie.

<sup>26</sup> Une restriction de 12 mois avant l'amorce du traitement a été appliquée pour le moment de la valeur de base de la fonction respiratoire.

<sup>27</sup> Le moment de la première mesure peut être avant l'amorce, à l'amorce ou après l'amorce du traitement.

<sup>28</sup> Le moment de la dernière des mesures est calculé en nombre de mois après la première dose reçue.

Tableau 23 - Variation du nombre de patients évaluable entre les deux stratégies

	Nombre de patients évaluable <sup>1</sup>					
	Enfants		Variation (%)	Adultes		Variation (%)
	Stratégie INESSS	Stratégie PGTM		Stratégie INESSS	Stratégie PGTM	
Fonction motrice	35	79	126 %	19	45	137%
Fonction respiratoire	22	50	127 %	22	41	86%
Qualité de vie	6	37	517%	20	27	35%
Total	63	166	163 %	61	113	85%

La variation la plus importante est l'augmentation du nombre d'enfants évaluable avec les outils mesurant la qualité de vie. Globalement, le nombre de patients évaluable est beaucoup plus grand pour la stratégie du PGTM que pour la stratégie de l'INESSS.

## SECTION 6 – RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SUR LA FONCTION MOTRICE

L'effet du nusinersen sur la fonction motrice a été mesuré par deux paramètres, soit la proportion de patients qui ont atteint un seuil de signification clinique reconnu et la variation moyenne des scores mesurés avec des outils objectifs. Deux définitions différentes du seuil de signification clinique ont été repérées à partir de la littérature et de discussions avec les cliniciens experts.

### Première définition : amélioration minimale

Dans les études cliniques réalisées chez les enfants, le seuil de signification clinique a été défini par une amélioration minimale du score obtenu avec le nusinersen par rapport au score initial mesuré. Par exemple, le seuil de signification clinique au HFMSE est défini comme une amélioration du score d'au moins 3 points. Au moment de cette analyse descriptive, un seuil de signification clinique n'a pas été défini dans la littérature pour tous les outils de mesure. Les outils de mesure pour lesquels une augmentation minimale du score a été définie chez les enfants atteints d'amyotrophie spinale des types II ou III sont les suivants (Mercuri, Darras, Hodgkinson) :

Tableau 24 - Outils de mesure et seuils de signification clinique

Outil de mesure	Seuil de signification clinique <i>AMÉLIORATION minimale</i>
6MWT	≥ 30 mètres
HFMS/40; HFMSE/66	≥ 3 points
RULM	≥ 2 points

### Deuxième définition : absence de détérioration

Cette définition a été proposée au cours des discussions avec des cliniciens experts exerçant auprès des patients atteints d'amyotrophie spinale. Si le nusinersen permet d'éviter une détérioration de l'état de ces patients, cela peut être considéré comme un effet cliniquement significatif, puisque l'amyotrophie spinale est une maladie dégénérative qui mène inévitablement à une détérioration de la fonction motrice si la personne atteinte ne reçoit pas de traitement. Ainsi, les cliniciens experts ont suggéré qu'une absence de détérioration devrait être considérée comme un seuil de signification clinique. Une variation de zéro point ou plus entre le score obtenu avec le nusinersen et le score initial mesuré est considérée comme le seuil de signification clinique.

Les tableaux qui suivent détaillent la proportion d'enfants et d'adultes qui ont atteint le seuil de signification clinique selon les deux définitions et pour les écarts de temps déterminés. Chaque colonne détaille les résultats selon un écart de temps.

Dans le contexte de la vie réelle, il y a une variation de la durée des traitements et des moments d'évaluation. Tous les patients qui ont été évalués dans chaque écart de temps ont été inclus. Ainsi, il est possible qu'un même patient figure dans plus d'un écart de temps. Il est aussi possible qu'un même patient ait été évalué avec plus d'un outil de mesure. Il est donc possible qu'un patient se trouve dans plus d'un sous-groupe.

Puisque plus de deux mesures peuvent avoir été prises chez des patients, il est possible que certains d'entre eux se trouvent dans plus d'un sous-groupe.

Tableau 25 - Proportion d'ENFANTS qui ont obtenu une AMÉLIORATION MINIMALE de leur score<sup>29</sup>

	Enfants évaluables (N)	Enfants avec amélioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
6MWT	7	1/3 33 %	0/4 0 %	1/3 33 %
HFMS /40	21	1/15 7 %	2/11 18 %	3/9 33 %
HFMS/66	24	4/14 29 %	5/13 39 %	5/13 39 %
RULM	27	8/22 36 %	6/13 46 %	5/14 36 %

Globalement, la proportion des enfants pour lesquels les scores se sont améliorés varie grandement selon les outils et les moments des mesures.

Plus du tiers des enfants ont obtenu une amélioration cliniquement significative de leur fonction motrice dans les sous-groupes pour lesquels l'écart de temps était le plus long (15-20 mois).

Tableau 26 - Proportion d'ENFANTS sans DÉTÉRIORATION<sup>30</sup>

	Enfants évaluables (N)	Enfants sans détérioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
6MWT	7	2/3 67 %	3/4 75 %	2/3 67 %
HFMS /40	21	3/15 20 %	5/11 45 %	5/9 56 %
HFMS/66	24	6/14 43 %	8/13 62 %	10/13 77 %
CHOP INTEND /64	5	2/2 100 %	0/0 S.O.	1/2 50 %
RULM	27	14/22 64 %	9/13 69 %	8/14 57 %
TUG	1	0/0 S.O.	0/0 S.O.	1/1 100 %
MARCHE (surface plane)	1	0/1 0 %	0/0 S.O.	0/0 S.O.
MARCHE (escalier)	4	2/3 67 %	1/2 50 %	0/1 0 %

Globalement, la proportion des enfants dont l'état ne s'est pas détérioré varie grandement selon les outils et les moments des mesures.

Dans plusieurs sous-groupes, la proportion des enfants dont l'état ne s'est pas détérioré est supérieure à 50 %.

Les résultats indiquent une plus grande proportion d'enfants chez qui la maladie semble avoir été stabilisée par le traitement que de patients chez qui le traitement a mené à une amélioration de leur état.

<sup>29</sup> AMÉLIORATION définie par une différence minimale du score selon le tableau 24

<sup>30</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une différence minimale du score  $\geq 0$

Tableau 27 - Proportion d'ADULTES qui ont obtenu une AMÉLIORATION MINIMALE de leur score<sup>31</sup>

	Adultes évaluables (N)	Adultes avec amélioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
6MWT	6	0/2 0 %	3/3 100 %	1/2 50 %
HFMS /40	9	1/5 20 %	0/5 0 %	0/1 0 %
HFMSE /66	13	1/10 10 %	0/4 0 %	2/7 29 %
HFMSE /69	16	3/5 60 %	4/16 25 %	0/0 S.O.
RULM	17	5/11 45 %	3/9 33 %	2/6 33 %

Globalement, la proportion des adultes pour lesquels les scores se sont améliorés varie grandement selon les outils et les moments des mesures.

Tableau 28 - Proportion d'ADULTES sans DÉTÉRIORATION<sup>32</sup>

	Adultes évaluables (N)	Adultes sans détérioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
6MWT	6	2/2 100 %	3/3 100 %	1/2 50 %
HFMS /40	9	2/5 40 %	1/5 20 %	0/1 0 %
HFMSE /66	13	5/10 50 %	1/4 25 %	4/7 57 %
HFMSE /69	16	3/5 60 %	7/16 44 %	0/0 S.O.
CHOP INTEND /64	13	1/2 50 %	6/13 46 %	0/0 S.O.
RULM	17	7/11 64 %	4/9 44 %	2/6 33 %
TUG	5	1/2 50 %	3/3 100 %	0/1 0 %
MARCHE (surface plane)	7	1/5 20 %	3/5 60 %	0/1 0 %
MARCHE (escalier)	5	1/2 50 %	3/3 100 %	1/2 50 %

Globalement, la proportion des adultes dont l'état ne s'est pas détérioré varie grandement selon les outils et les moments des mesures.

Les résultats indiquent que certains adultes ont obtenu une amélioration clinique de leur fonction motrice et des proportions significatives d'adultes pour lesquels la maladie semble stabilisée.

<sup>31</sup> AMÉLIORATION définie par une différence minimale du score selon le tableau 24

<sup>32</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une différence minimale du score  $\geq 0$

Tableau 29 - Variation du score chez les ENFANTS

		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
	<b>N</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
<b>6MWT</b>	Moyenne (écart-type)	33,6 (+/- 64,6)	2,6 (+/- 18)	22,3 (+/- 64,5)
	Médiane	24	6,6	24
	(min.; max.)	(- 26; 103)	(- 22; 19)	(- 43; 86)
	<b>N</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>9</b>
<b>HFMS /40</b>	Moyenne (écart-type)	0,2 (+/- 1,4)	0,3 (+/- 3,3)	1,1 (+/- 3,6)
	Médiane	0,0	0,0	1,0
	(min.; max.)	(- 2; 4)	(- 5; 7)	(- 6; 7)
	<b>N</b>	<b>14</b>	<b>13<sup>33</sup></b>	<b>13<sup>33</sup></b>
<b>HFMS/66</b>	Moyenne (écart-type)	1,0 (+/- 2,7)	2,0 (+/- 3,8)	2,2 (+/- 2,8)
	Médiane	0,0	2,0	2,0
	(min.; max.)	(- 3; 6)	(- 5; 9)	(- 3; 8)
	<b>N</b>	<b>22</b>	<b>13<sup>33</sup></b>	<b>14</b>
<b>RULM</b>	Moyenne	0,9	1,3	1,0
	(écart-type)	(+/- 2,1)	(+/- 1,8)	(+/- 2,3)
	Médiane	1,0	1,0	1,0
	(min.; max.)	(- 4; 6)	(- 2; 4)	(- 3; 5)

L'analyse statistique n'a déterminé de différence statistiquement significative entre la variation du score pour aucune comparaison, sauf avec deux sous-groupes pour les écarts de temps de 10-14 mois selon le RULM et de 15-20 mois selon le HFMS/66.

Tableau 30 - Variation du score chez les ADULTES

		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
	<b>N</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>6MWT</b>	Moyenne (écart-type)	14,0 (+/- 8,5)	84,7 (+/- 37,7)	10,0 (+/- 42,4)
	Médiane	14	93	10
	(min.; max.)	(8; 20)	(44; 118)	(- 20; 40)
	<b>N</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>1</b>
<b>HFMS /40</b>	Moyenne (écart-type)	-0,4 (+/- 6,1)	-1,2 (+/- 2,6)	0,0 (S.O.)
	Médiane	0,0	- 1,0	0,0
	(min.; max.)	(- 10; 7)	(- 5; 2)	(S.O.)
	<b>N</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>7</b>
<b>HFMS/66</b>	Moyenne (écart-type)	-0,1 (+/- 4,0)	-1,8 (+/- 2,9)	1,9 (+/- 3,0)
	Médiane	0,5	- 2,0	1,0
	(min.; max.)	(- 10; 6)	(- 5; 2)	(- 1; 6)
	<b>N</b>	<b>11<sup>34</sup></b>	<b>9</b>	<b>6</b>
<b>RULM</b>	Moyenne	1,4	0,3	1,2
	(écart-type)	(+/- 1,6)	(+/- 2,6)	(+/- 4,0)
	Médiane	1,0	0,0	0,0
	(min.; max.)	(- 1; 4)	(- 4; 3)	(- 3; 7)

L'analyse statistique n'a déterminé de différence statistiquement significative entre la variation du score pour aucune comparaison, sauf avec un sous-groupe pour l'écart de temps de 6-9 mois selon le RULM.

<sup>33</sup> Statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ )

<sup>34</sup> Statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ )

## SECTION 7 – RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE

L'effet du nusinersen sur la fonction respiratoire a été mesuré par la proportion de patients qui ont atteint un seuil de signification clinique reconnu et mesuré à partir d'outils de mesure objectifs. Aucun seuil définissant une amélioration minimale de la fonction respiratoire n'a été décrit dans la littérature. Des discussions avec des cliniciens qui évaluent et qui traitent les symptômes respiratoires ont confirmé qu'une absence de détérioration est jugée cliniquement significative dans la pratique. L'absence de détérioration de la capacité vitale forcée et du débit expiratoire de pointe à la toux constitue donc le paramètre d'efficacité qui a été employé pour évaluer l'effet du nusinersen sur la fonction respiratoire.

Les tableaux qui suivent détaillent la proportion d'enfants et d'adultes qui ont atteint le seuil de signification clinique selon ce paramètre.

Dans le contexte de la vie réelle, on observe une variation des moments des mesures. Il est donc possible qu'un patient se trouve dans plus d'un sous-groupe.

Tableau 31 - Proportion d'ENFANTS sans DÉTÉRIORATION<sup>35</sup>

	Enfants évaluables (N)	Enfants sans détérioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
CVF	28	3/12 25 %	7/15 47 %	8/19 42 %
DET	11	1/3 33 %	3/4 75 %	4/5 80 %

Tableau 32 - Proportion d'ADULTES sans DÉTÉRIORATION<sup>35</sup>

	Adultes évaluables (N)	Adultes sans détérioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
CVF	31	7/14 50 %	11/22 50 %	3/4 75 %
DET	9	2/6 33 %	0/3 0 %	2/4 50 %

Une minorité d'enfants semblent avoir maintenu les valeurs de la capacité vitale forcée, alors qu'au moins 50 % des adultes l'ont maintenue, et ce, pour tous les écarts de temps. Pour le débit expiratoire de pointe à la toux, l'absence de détérioration est très variable dans les deux populations.

<sup>35</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une différence minimale du score  $\geq 0$



## **SECTION 8 – RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SELON LE TYPE DE L'AMYOTROPHIE SPINALE**

---

La présentation des patients atteints d'amyotrophie spinale des types II et III est différente. Ainsi, une différence relative à l'effet du nusinersen pourrait être attendue selon le type. Un des objectifs de cette analyse était de vérifier cette hypothèse. La proportion des patients qui avaient atteint les seuils de signification clinique selon le type pour les fonctions motrice et respiratoire est rapportée en annexe. Globalement, aucune différence importante n'a été constatée. Pour quelques sous-groupes, une différence statistiquement significative a été rapportée.

## SECTION 9 – RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SUR LA QUALITÉ DE VIE ET LA CAPACITÉ FONCTIONNELLE

L'effet du nusinersen sur la qualité de vie et la capacité fonctionnelle a été mesuré par le nombre de patients qui ont atteint un seuil de signification clinique reconnu et mesuré à partir de questionnaires destinés à capter la perception du patient, de sa famille ou d'un clinicien à propos de la qualité de vie ou de la capacité fonctionnelle. Aucun seuil définissant une amélioration minimale de la qualité de vie ou de la capacité fonctionnelle n'a été décrit dans la littérature. L'obtention minimale d'une absence de détérioration de la qualité de vie ou de la capacité fonctionnelle constitue donc le paramètre d'efficacité qui a été employé pour évaluer l'effet du nusinersen sur ces aspects.

Les tableaux qui suivent détaillent la proportion d'enfants et d'adultes qui ont atteint le seuil de signification clinique selon ce paramètre.

Dans le contexte de la vie réelle, on observe une variation des moments des mesures. Il est donc possible qu'un patient se trouve dans plus d'un sous-groupe.

Tableau 33 - Proportion d'ENFANTS sans DÉTÉRIORATION<sup>36</sup>

	Enfants évaluables (N)	Enfants sans détérioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
SMAFRS	1	0/0 S.O.	0/0 S.O.	1/1 100 %
PedsQL 3.0 Famille	8	3/3 100 %	4/6 67 %	3/5 60 %
PedsQL 3.0 Patient	8	2/3 67 %	4/6 67 %	1/4 25 %
PedsQL 4.0 Famille	10	3/3 100 %	5/6 83 %	3/7 43 %
PedsQL 4.0 Patient	10	2/3 67 %	4/6 67 %	2/6 33 %

Une tendance vers une diminution de la proportion des enfants dont la qualité de vie s'est améliorée avec la durée du traitement est observée parallèlement à l'augmentation de la durée du traitement.

Tableau 34 - Proportion d'ADULTES sans DÉTÉRIORATION<sup>36</sup>

	Adultes évaluables (N)	Adultes sans détérioration (N/N évaluables) (%)		
		Moments des mesures (mois)		
		[6-9]	[10-14]	[15-20]
SMAFRS	27	9/14 64 %	11/20 55 %	5/6 83 %

Une augmentation de la proportion des adultes qui ont obtenu une stabilisation de leur capacité fonctionnelle est observée avec le temps.

<sup>36</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une variation minimale du score  $\geq 0$

L'outil de mesure SF36 a été utilisé dans un seul centre hospitalier universitaire, pour les adultes seulement.

Tableau 35 - Proportion d'ADULTES sans DÉTÉRIORATION<sup>37</sup>

	Adultes évaluables (N)	Adultes sans détérioration (N/N évaluables) (%)	
		Moments des mesures	
		PréTx- 6 mois	PréTx- 12 mois
SF36 DP	17	0/0 S.O.	10/17 59 %
SF36 GH	17	0/0 S.O.	7/17 41 %
SF36 HT	17	0/0 S.O.	5/17 29 %
SF36 MH	17	0/0 S.O.	5/17 29 %
SF36 PF	17	0/0 S.O.	11/17 65 %
SF36 RE	17	0/0 S.O.	2/17 12 %
SF36 RP	17	0/0 S.O.	8/17 47 %
SF36 SF	17	0/0 S.O.	6/17 55 %
SF36 VT	17	0/0 S.O.	9/17 53 %

Globalement, le nombre d'adultes est limité. En effet, environ au plus 50 % des patients sont évaluables par l'ensemble des tests portant sur la qualité de vie ou sur la capacité fonctionnelle. L'évaluation objective de ces aspects ne semble pas être systématiquement intégrée dans la pratique pour les adultes. De plus, aucune mesure n'a été prise avant l'amorce du traitement pour le SF36.

Le choix des outils de mesure est différent pour les enfants et pour les adultes.

<sup>37</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une variation minimale du score  $\geq 0$

## SECTION 10 – RÉSULTATS – PERCEPTION SUBJECTIVE DES CHANGEMENTS

Afin de tenir compte de l'opinion des patients, de leur famille et des cliniciens, l'INESSS a recommandé que la description subjective et libre des changements qu'ils perçoivent fasse partie des informations minimalement requises pour évaluer l'effet du nusinersen, en plus de la mesure à l'aide d'outils objectifs.

Les tableaux suivants détaillent le nombre d'évaluations subjectives effectuées, la répartition des commentaires et, selon le changement perçu, l'amélioration, la détérioration ou la stabilisation.

Sur les 112 patients inclus dans l'étude, 43 enfants (ou familles) et 44 adultes ont rapporté au moins un commentaire subjectif, alors que ceux rapportés par un professionnel ont concerné respectivement 35 enfants et 37 adultes. Au total, les patients et les professionnels ont formulé 333 commentaires concernant les enfants et 273 pour les adultes. Les évaluations qui ont permis de colliger un ou plusieurs commentaires peuvent avoir été réalisées au même moment par le patient ou le professionnel ou à des dates différentes. On note que l'amélioration de la force est le paramètre le plus souvent rapporté à la fois par les patients et par les professionnels, suivie de l'énergie/endurance et du tonus. Seulement huit patients (4 enfants/familles et 4 adultes) et six professionnels (3 enfants et 3 adultes) ont rapporté la détérioration d'au moins un paramètre. La stabilisation a été rapportée à plusieurs reprises, sans toutefois qu'il soit possible de préciser, dans la majorité des cas, à quelle activité ou état clinique la déclaration faisait référence. Des exemples des commentaires retracés pour des patients sélectionnés au hasard sont montrés aux tableaux 36 et 37. Il est à noter que, pour faciliter la présentation en tableau, des commentaires peuvent avoir été résumés et regroupés à partir de la déclaration en texte libre des patients.

Tableau 36 – Exemples de commentaires subjectifs rapportés – ENFANTS

Numéro *	Patient - famille	Professionnel
1	Dort mieux et est plus éveillé durant la journée. Mange beaucoup mieux et davantage depuis les derniers mois. Gain de poids. Plus fort au niveau des membres supérieurs. Maintenant capable de faire un sandwich seul et de découper seul sa salade. Bouge beaucoup moins depuis le début de la pandémie; la mère remarque que le tronc est « plus raide ». Beaucoup plus d'énergie et de force qu'auparavant. Maintenant capable de se brosser les dents seul en appuyant suffisamment sur la brosse à dents.	Augmentation de l'asymétrie posturale et de la cyphose. Diminution de l'amplitude aux membres supérieurs. Progrès sur le plan de sa participation à ses AVQ en fonction de ses capacités.
2	Améliorations. Capable de mieux tenir sa tête. Bouge plus ses pieds et ses mains.	Amélioration significative et progressive du point de vue moteur.
3	Parents notent légère détérioration 2 à 3 semaines avant une nouvelle injection. Augmentation des tremblements.	Pas de pertes. Quelques gains : porte la main à la bouche, préhension brève, tourne la tête. Bouge plus spontanément.
4	Moins de fatigabilité. Épisodes d'étouffement moins fréquents.	Meilleur tonus. Tient mieux en position assise. Parle beaucoup plus. Amélioration de la motricité fine, plus tolérante lors des activités motrices. Demeurent toujours les signes de faiblesse proximale et distale.
5	Capable de se tourner du ventre au dos de novo. Transfert plus facile selon aidante, car meilleur tonus global. Légère amélioration force MSG. Amélioration aux déplacements au bord de la piscine. Meilleure rétention urinaire. Meilleure énergie. Maintenant capable d'utiliser complètement seule la salle de bain, y compris remonter son vêtement.	Légère amélioration de la situation.

\* Numéro fictif différent du numéro d'étude

Tableau 37 - Exemples de commentaire subjectifs rapportés - ADULTES

Numéro *	Patient - famille	Professionnel
1	Endurance augmentée, moins de fatigue. Amélioration en physio.	Augmentation de l'endurance. Moins de pauses. Après le travail, arrive à prendre son bain, faire à souper. Capable d'ouvrir les tiroirs du frigo, peut manipuler une commande, ouvrir des pots. Capable de se lever au lieu de glisser, sans support. Se tourne un peu plus et mieux (aide présente) état stable.
2	Voix plus forte. Endurance augmentée. Stable même si augmentations de poids. Difficulté avec ses bras en comparaison avec quelques années passées.	Quelques petites améliorations de la force. Pas de perte.
3	Plus d'énergie. Récupère plus rapidement quand utilise ses membres supérieurs.	Plus d'énergie et d'endurance. Plus de force aux membres inférieurs.
4	Plus d'énergie pour réaliser ses activités quotidiennes. Amélioration de l'endurance main droite et tronc. Plus d'endurance dans les doigts. Plus reposée avec moins d'heures de sommeil. Capable de soulever une grande tasse plutôt que des petites seulement.	Stabilité globale vs légère amélioration de la force sans gain fonctionnel. Niveau d'aide inchangé AVQ-AVD. Effet positif sur rendement occupationnel à l'alimentation et les manipulations générales.
5	Moins d'étouffement. Toux plus efficace pour se dégager.	Meilleure gestion des étouffements et de la toux, se dégage plus facilement.

\* Numéro fictif différent du numéro d'étude

Tableau 38 - Commentaires subjectifs rapportés

	Commentaires par le patient		Commentaires par le professionnel	
	Enfants	Adultes	Enfants	Adultes
	N	N	N	N
Commentaires (N total)	56	56	56	56
Patients avec au moins un commentaire rapporté	193	159	140	114
Commentaires non évaluables <sup>38</sup>	43	44	35	37
	10	12	20	23

Tableau 39 - Répartition des commentaires et des patients qui ont perçu une AMÉLIORATION

		Énergie/ Endurance	Force	Tonus	Déglutition	Respiration	Voix	Mastication	Ouverture de la bouche	Tremblements
Enfants	Commentaires (N total)	29	60	31	13	10	16	5	7	8
	Patients (N)	23	33	21	7	9	9	4	6	6
Adultes	Commentaires (N total)	49	42	29	8	5	5	4	1	0
	Patients (N)	31	31	19	5	5	3	2	1	0

Tableau 40 - Répartition des commentaires et des patients pour lesquels un professionnel a perçu une AMÉLIORATION

		Énergie/ Endurance	Force	Tonus	Déglutition	Respiration	Voix	Mastication	Ouverture de la bouche	Tremblements
Enfants	Commentaires (N total)	14	52	24	4	6	8	2	-	4
	Patients (N)	9	26	16	2	4	6	2	-	4
Adultes	Commentaires (N total)	23	36	20	4	2	-	2	-	1
	Patients (N)	15	27	14	4	2	-	2	-	1

Tableau 41 - Répartition des commentaires et des patients qui ont perçu une DÉTÉRIORATION

		Énergie/ Endurance	Force	Tonus	Déglutition	Respiration	Voix	Mastication	Ouverture de la bouche	Tremblements
Enfants	Commentaires (N total)	2	2	-	-	-	-	-	-	-
	Patients (N)	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Adultes	Commentaires (N total)	3	1	-	-	-	-	-	-	-
	Patients (N)	3	1	-	-	-	-	-	-	-

<sup>38</sup> Aucun paramètre spécifié avec le commentaire. Par exemple : condition stable, patient encouragé, amélioration notée, etc.

Tableau 42 - Répartition des commentaires et des patients pour lesquels un professionnel a perçu une DÉTÉRIORATION

		Énergie/ Endurance	Force	Tonus	Déglutition	Respiration	Voix	Mastication	Ouverture de la bouche	Tremblements
Enfants	Commentaires (N total)	3	1	-	-	1	-	-	-	1
	Patients (N)	3	1	-	-	1	-	-	-	1
Adultes	Commentaires (N total)	-	3	-	-	-	-	-	-	-
	Patients (N)	-	3	-	-	-	-	-	-	-

Tableau 43 - Répartition des commentaires et des patients qui ont perçu une AMÉLIORATION suivie d'une DÉTÉRIORATION

	Énergie/ Endurance	Force	Tonus	Déglutition	Respiration	Voix	Mastication	Ouverture de la bouche	Tremblements
Commentaires par le patient(N)	4	3	0	0	0	0	0	0	0
Commentaires par le professionnel (N)	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 44 - Répartition des commentaires et des patients qui ont perçu une AMÉLIORATION suivie d'une DÉTÉRIORATION

	Commentaire (N)		Patients (N)	
	Par patient	Par le professionnel	Commentaires par le patient	Commentaires par le professionnel
Enfants	9	14	7	8
Adultes	11	21	11	17

## SECTION 11 – RÉSULTATS – INNOCUITÉ

Les effets indésirables sont décrits pour chaque dose administrée. Les difficultés directement liées à l'administration intrathécale et leur conséquence sur la capacité à administrer la dose sont détaillées. Les effets indésirables plus généraux sont divisés selon leur degré de gravité.

Tableau 45 - Effets indésirables

	Enfants	Adultes
Nombre total de doses administrées (N)	450	360
<b>EIM non grave</b>		
Douleur/Œdème au site d'injection (N, %)	9 (2 %)	23 (6 %)
Céphalées (N, %)	22 (5 %)	84 (23 %)
<b>EIM grave</b>		
Infection des voies respiratoires (N, %)	3 (0,7 %)	0 (0 %)
Troubles de la coagulation (N, %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Toxicité rénale (N, %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Hydrocéphalie (N, %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Méningite aseptique (N, %)	2 (0,4 %)	1 (0,3 %)
<b>Intolérance</b>		
Arrêt (N, %)	0 (0 %)	1 (0,3 %)
Dose réduite (N, %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Difficultés d'administration</b>		
Dose administrée (N, %)	23 (5 %)	30 (8 %)
Dose non administrée (N, %)	4 (0,9 %)	8 (2 %)

Les principaux effets indésirables rapportés pour plus de 1 % des doses administrées sont jugés non graves. Les céphalées sont l'effet indésirable le plus fréquent, fort probablement le plus souvent causées par l'administration intrathécale. Très peu d'effets indésirables graves ont été rapportés, soit pour moins de 1 % des doses administrées. Le traitement a été arrêté pour un seul adulte, et aucun ajustement de dose n'a été requis en raison de l'apparition d'un effet indésirable.

Une difficulté pour administrer le nusinersen par voie intrathécale a été rapportée pour 5 % des doses données aux enfants et pour 8 % des doses données aux adultes. Cette difficulté a empêché l'administration de 12 doses (enfants et adultes).



### **Caractéristiques des patients et de la maladie**

La cohorte comprend un nombre similaire de patients de sexe féminin et de sexe masculin. Au moment d'amorcer le nusinersen, l'âge moyen des enfants était d'environ 9 ans, et celui des adultes était d'environ 38 ans. Pour une majorité des patients, la maladie était causée par une délétion de l'exon 7 du gène *SMN1*. Les résultats indiquent que, pour 70 % des enfants, une délétion est en cause et que, pour 30 %, c'est plutôt une mutation qui est responsable de l'amyotrophie spinale. Cette répartition est surprenante, puisque la littérature rapporte que pour environ 95 % des enfants la maladie est causée par une délétion. Pour la plupart des enfants (64 %) et des adultes (77 %), le nombre de copies du gène *SMN2* est d'au moins 2. La collecte de données n'a pas permis de trouver la confirmation génétique (délétion, mutation) pour 11 % des adultes, et le nombre de copies du gène *SMN2* pour 36 % des enfants et 23 % des adultes. Le devis rétrospectif limite le suivi possible de cette information. Il est aussi possible que les renseignements n'aient pas été documentés pour tous les patients au moment de l'amorce du traitement. En effet, les tests génétiques ne sont disponibles que depuis quelques années. Puisque la confirmation génétique montrant une mutation ou une délétion du gène *SMN1* et que le nombre de copies du gène *SMN2* font maintenant partie des critères de remboursement du nusinersen, et que l'utilisation des tests est désormais mieux intégrée dans la pratique, il est fort probable que cette information soit connue pour tous les patients.

La cohorte est répartie en une majorité d'enfants atteints de l'amyotrophie spinale de type II (57 %), et une majorité d'adultes de type III (62 %), ce qui concorde avec l'âge de l'apparition des symptômes et l'espérance de vie. Les patients atteints du type I de la maladie ne représentent qu'une faible proportion de la cohorte en raison de leur espérance de vie très raccourcie. Il est étonnant de constater qu'un patient de ce type ait été rapporté parmi les adultes, conformément à l'information trouvée au dossier. Cependant, cette caractéristique peut être mise en doute, puisque l'espérance de vie dans ce cas n'est que de deux ans. Seulement trois patients présymptomatiques ont été identifiés. L'absence de dépistage systématique à la naissance au moment de la collecte de données peut aussi expliquer le petit nombre de patients présymptomatiques. Il est probable que ces patients aient été identifiés à la suite de la confirmation du diagnostic au sein de leur fratrie. Par ailleurs, la littérature récente décrit la tendance de l'emploi de nouvelles catégories qui semblent mieux décrire la condition clinique des patients. Ces catégories sont : 1) les marcheurs (*walkers*), 2) les personnes qui sont indépendantes pour s'asseoir (*sitters*), et 3) les personnes qui sont dépendantes pour s'asseoir (*non sitters*). Employer cette nomenclature en parallèle avec la nomenclature traditionnelle (types I à IV) rendrait plus aisée la compréhension des atteintes fonctionnelles et permettrait de refléter les derniers développements dans le domaine.

Il y a un délai de plusieurs années entre l'âge à l'apparition des symptômes et l'âge au diagnostic, et de façon plus importante pour les adultes. Cela peut s'expliquer par différents facteurs, dont l'importance moins grande accordée par des adultes à leurs symptômes. Ils peuvent ne pas avoir senti le besoin de consulter un médecin pour obtenir des soins dans le contexte d'une maladie dont l'évolution est lente. De plus, l'absence de tests génétiques au moment où les premiers symptômes sont apparus ne permettait pas d'établir le diagnostic. Finalement, la nécessité d'obtenir un diagnostic était moins évidente, puisqu'il n'y avait pas de traitement pharmacologique. Ainsi, le diagnostic clinique peut avoir été établi de nombreuses années avant le diagnostic génétique.

Il y a un délai de plusieurs années entre la confirmation du diagnostic et l’amorce du nusinersen, et de façon plus importante pour les adultes, ce qui est normal puisque le médicament n’est commercialisé que depuis peu. La durée moyenne de la maladie avant l’amorce du nusinersen est de plusieurs années, période durant laquelle la maladie a pu progresser alors que seuls les traitements de soutien étaient disponibles.

Vu le caractère dégénératif de la maladie, et le nombre d’années de son évolution avant que le nusinersen ne soit disponible, il est attendu que la majorité des patients seront symptomatiques. Pour un quart des adultes traités, aucune mention de symptômes n’a été trouvée, ce qui peut probablement s’expliquer par la difficulté de retracer l’information dans le contexte du devis rétrospectif. Puisque la présence de symptômes est un critère d’accès au médicament, il faut présumer que ces patients étaient aussi symptomatiques. Conformément aux critères établis par le ministre responsable des listes des médicaments, aucun patient ne devait avoir besoin d’une ventilation invasive permanente pour obtenir le traitement, mais une proportion significative avait besoin d’une ventilation non invasive. Un tiers des enfants et des adultes ont subi une correction chirurgicale de la scoliose, condition fréquemment observée chez cette patientèle.

Selon le tableau des indicateurs de gravité, les enfants de la cohorte semblent présenter une atteinte fonctionnelle plus marquée que les adultes. La prévalence des indicateurs de gravité est globalement plus élevée chez les enfants, ce qui peut s’expliquer par une proportion plus élevée d’amyotrophie spinale de type II chez les enfants et une proportion plus élevée d’amyotrophie spinale de type III chez les adultes. Au moment d’amorcer le nusinersen, les proportions des enfants avec soutien ventilatoire, tube gastro-intestinal et hospitalisations sont plus élevées que celles des adultes.

L’indicateur des hospitalisations, toutes causes confondues, est une information que l’INESSS a recommandé de documenter, sans que la raison de l’hospitalisation doive être détaillée. Les raisons de l’hospitalisation n’ont pas été documentées et elles peuvent être diverses. Le lien de causalité entre l’hospitalisation et la maladie n’est pas établi. Certaines raisons de l’hospitalisation peuvent être une complication directe de la maladie (comme une pneumonie) ou un traitement (comme une chirurgie pour correction de scoliose, une installation d’un tube gastro-intestinal ou un traitement ne ciblant pas l’amyotrophie spinale). D’autres peuvent avoir un lien direct avec l’administration du nusinersen – p. ex. période d’observation désirée pour une première dose, céphalée après l’injection intrathécale, problème lié à la procédure de sédation ou d’anesthésie comme une détresse respiratoire après l’extubation. Il est possible que certains patients qui ont subi un effet indésirable non grave comme les céphalées se soient présentés à l’urgence et n’aient pas été hospitalisés. Les visites à l’urgence sans hospitalisation n’ont pas été retenues, comme demandé par l’INESSS. Il est également possible que le nombre d’hospitalisations soit sous-estimé dans le contexte de la pandémie de la COVID-19 et du confinement, ce qui a probablement diminué le nombre des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS) et les besoins d’hospitalisation. Par ailleurs, pour quelques patients, une hospitalisation d’une nuit a été rapportée à la suite de l’injection, et cela pour des contraintes personnelles, notamment parce que le patient ne pouvait retourner de façon sécuritaire à son domicile trop éloigné.

Il aurait été intéressant de connaître plus en détail des caractéristiques décrivant des capacités motrices comme la capacité de s’asseoir ou de marcher. Ces caractéristiques reconnues permettent d’évaluer la gravité de l’atteinte, mais elles ne font pas partie des informations demandées par l’INESSS.

## Caractéristiques du traitement

### Traitement avec le nusinersen

Le traitement avec le nusinersen comporte six doses administrées la première année et trois doses administrées les années subséquentes. La dose recommandée est de 12 mg, quel que soit l'âge des patients (Biogen 2020). La totalité des doses administrées correspond à la dose uniformisée à 12 mg, conformément à la recommandation de la monographie, tant pour les enfants que pour les adultes.

La durée du traitement est exprimée en nombre de doses reçues, mesurées à deux dates fixes, soit le 31 décembre 2019 (12 mois d'usage) et le 31 décembre 2020 (24 mois d'usage). Le nombre moyen de doses reçues par les enfants après 12 mois de suivi de l'usage était de 5 doses augmentées à 8 doses après 24 mois de suivi. Le nombre moyen de doses reçues par les adultes après 12 et 24 mois de suivi de l'usage était de 3 doses et de 6 doses, respectivement. Il existe une variation du nombre de doses reçues entre les patients, car les dates d'amorce du traitement au nusinersen ont été étalées dans le temps à partir du moment où le médicament a été disponible.

La durée du traitement exprimée en mois est mesurée aux mêmes dates. La durée moyenne du traitement chez les enfants après 12 mois de suivi de l'usage était de 9,4 mois et augmentée à 18,2 mois après 24 mois de suivi. La durée moyenne du traitement reçu par les adultes après 12 et 24 mois de suivi de l'usage était de 3,5 mois et de 11,5 mois, respectivement. Des discussions avec les cliniciens experts ont permis d'observer que les équipes cliniques qui exercent auprès des enfants ont eu l'occasion de se préparer plus tôt que celles qui travaillent auprès des adultes en raison de l'accès privilégié de certains enfants au nusinersen offert dans le cadre du programme d'accès spécial plusieurs mois avant son inscription officielle sur la *Liste des médicaments*. Les équipes cliniques des adultes étaient moins préparées, ce qui explique le plus grand délai avant l'amorce du traitement chez cette population.

### Profil de consommation et impact budgétaire

Le nusinersen est un des médicaments les plus chers utilisés dans les centres hospitaliers universitaires du Québec. Le coût du traitement pour un patient pour la première année s'élève à environ 700 000 \$. Le coût pour les années subséquentes est d'environ 350 000 \$. Plus de 800 doses au total ont été administrées aux enfants et aux adultes durant la période de 24 mois, ce qui représente un coût de près de 100 millions de dollars pour les cinq centres hospitaliers universitaires. Une diminution du coût global est prévue, puisque le nombre de doses diminue à partir de la deuxième année de traitement et que le nombre des nouveaux patients qui pourraient commencer un traitement avec le nusinersen sera en baisse, la majorité de la cohorte ayant déjà débuté pendant la période ciblée de la collecte de données. En mai 2022, une fiole de Spinraza<sup>md</sup> de 12 mg coûte 118 049,00 \$.

### Traitements pharmacologiques antérieurs

Différents traitements ont été envisagés pour ralentir ou arrêter la progression de la maladie avant que le nusinersen ne soit disponible. La créatine, la gabapentine, l'hydroxyurée, le phénylbutyrate, la somatotropine, l'hormone de libération de la thyrotropine et l'acide valproïque utilisé seul ou en combinaison avec la lévocarnitine sont les principaux médicaments destinés au traitement des patients qui ont reçu un diagnostic d'amyotrophie spinale des types II et III et qui ont déjà fait l'objet d'une étude clinique mais sans démonstration de leur efficacité (Wadman 2020). Dans le cadre de cette analyse, il a été rapporté que huit patients ont reçu un traitement pharmacologique dans le cadre d'un essai clinique

avant l'administration du nusinersen. Quatre enfants ont reçu l'association d'acide valproïque et de lévocarnitine. Un adulte a reçu un oligonucléotide non spécifié, un adulte a reçu du risdiplam. Deux autres adultes inclus dans une étude clinique ont reçu un traitement pharmacologique qui n'a pas été précisé. Les moments de l'inclusion et de la durée des traitements sont peu documentés. Le moment rapporté pour deux enfants est de 2006 à 2008 et pour un adulte de 2016 à 2017 (médicament non spécifié). La collecte n'a pas permis de détailler les devis de ces essais cliniques. Puisque ces traitements n'ont pas démontré leur efficacité et que ces patients n'ont pu être inclus dans la population évaluable selon les critères de cette analyse, ils n'ont pas eu d'incidence sur les résultats finaux.

### Services en réadaptation

Les soins de réadaptation constituent le traitement classique de l'amyotrophie spinale, en plus des soins de soutien comme le soutien ventilatoire ou l'installation d'un tube gastro-intestinal. La proportion d'enfants qui ont bénéficié de soins de réadaptation est plus élevée que celle des adultes, en concordance avec le profil de gravité de l'atteinte, les différences sur le plan de l'offre de services et les modalités appliquées dans la pratique. Des discussions avec les cliniciens experts ont également permis de relever que les adultes semblent avoir moins d'intérêt pour ces soins, pour diverses raisons – p. ex. disponibilité moins grande à cause du travail, absence du soutien d'un aidant naturel, ressources limitées. Les soins de réadaptation sont adaptés aux besoins et aux capacités de chaque patient. Ils peuvent être actifs ou passifs; et ils peuvent varier en fréquence et en intensité. La collecte de données n'a pas permis de décrire qualitativement les soins en réadaptation, ni d'indiquer à quelle fréquence ils ont été appliqués. Une intensification peut être envisagée, en particulier chez les patients pour qui le nusinersen amène une augmentation de la tolérance à ces soins avec l'amélioration de la fonction motrice. Des discussions avec les cliniciens experts ont permis de relever qu'une intensification n'a pas été possible pendant la période du suivi de l'usage en raison du délestage inévitable durant la pandémie de la COVID-19. Une intensification peut constituer un facteur de confusion de l'évaluation de l'effet du nusinersen, c'est-à-dire que la contribution de chacun de ces facteurs sur la variation de la fonction devient difficile à distinguer. Néanmoins, l'observation de la capacité fonctionnelle à la suite de l'introduction du nusinersen et d'une intensification des soins de réadaptation peut être considérée comme un bénéfice du traitement.

### Interventions requises

Différentes interventions sont parfois requises pour faciliter l'administration intrathécale, en particulier chez les enfants qui ont un niveau fonctionnel moins élevé. L'administration intrathécale peut être douloureuse ou anxiogène, en particulier chez les enfants. L'anxiété déjà présente chez ceux qui doivent se soumettre à de nombreux rendez-vous médicaux, à des visites répétées pour recevoir des traitements de réadaptation et à des séances d'évaluation qui peuvent parfois être difficiles peut contribuer à leur réaction face aux injections intrathécales. Le recours à la sédation administrée par les équipes d'anesthésie (anesthésiologistes, inhalothérapeutes) pour atténuer la douleur et l'anxiété a été nécessaire pour près de 50 % des doses administrées aux enfants.

Chez les patients scoliotiques, le trajet pour atteindre l'espace sous-arachnoïdien peut être difficile à trouver sans technique radiologique. La contribution des équipes de radiologie qui détiennent l'expertise appropriée pour faciliter la manœuvre est essentielle, par exemple lorsque le guidage par fluoroscope est nécessaire.

Bien que les services en réadaptation constituent une partie importante de la prise en charge des personnes atteintes d'amyotrophie spinale, la collecte des données n'a pas permis de détailler la participation des physiothérapeutes et des ergothérapeutes, professionnels activement engagés dans le traitement.

Le lieu de l'administration dépend souvent du personnel médical et des installations matérielles requises par la complexité de l'administration intrathécale. Par exemple, une administration peu complexe peut être effectuée dans des centres de jour ou des cliniques ambulatoires. Par contre, l'administration qui requiert des interventions spécialisées doit être réalisée en salle de sédation ou au bloc opératoire. Un nombre plus élevé de doses doivent être administrées en salle de sédation ou au bloc opératoire pour les enfants alors que la majorité des doses des adultes sont administrées en salle de radiologie ou en centre de jour. Cela indique l'importance des ressources que peut nécessiter cette voie d'administration en pédiatrie.

Quelques hospitalisations rapportées à la suite des injections intrathécales, pour observation, traiter un effet indésirable ou pour offrir un hébergement peuvent aussi être considérées comme des interventions requises par le traitement au nusinersen.

Des discussions avec les cliniciens experts ont permis de relever que l'ampleur des interventions nécessaires était anticipée mais pas complètement connue lorsque le traitement au nusinersen a été amorcé. En contexte de la vie réelle, il a été nécessaire que les centres hospitaliers universitaires développent l'expertise requise et mettent en place l'importante organisation des ressources humaines, matérielles et financières associées à l'administration du nusinersen.

### **Faisabilité de l'administration du nusinersen**

Dans le contexte de la vie réelle, il peut être plus difficile de respecter le régime posologique que dans le cadre d'une étude clinique. Les moments de l'administration du nusinersen ont été établis en fonction de la disponibilité des patients et des ressources. L'allongement des intervalles pourrait constituer un obstacle à l'obtention optimale de l'effet du nusinersen, mais le nombre moyen de jours de décalage observé, qui est inférieur à un mois, semble raisonnable dans le contexte de la vie réelle. Il est peu probable qu'un retard de cette ampleur ait eu une incidence sur l'efficacité attendue du nusinersen pour traiter une maladie dont l'évolution est lente.

Quelques facteurs auraient pu contribuer aux retards observés, par exemple l'imposition des mesures sanitaires dans le contexte de la pandémie de la COVID-19 et les exigences organisationnelles qu'impliquent plusieurs visites pour l'administration et l'évaluation du traitement. Pour certains patients, la fatigue et le besoin d'accompagnement pour les déplacements ont contribué à ces retards, comme rapporté par certains commentaires notés à des dossiers. Un décalage par rapport au régime posologique recommandé a été observé de façon plus marquée pour les enfants. Les écarts types indiquent que le décalage a été important pour certains d'entre eux, allant jusqu'à plusieurs mois. La nécessité d'une organisation plus complexe pour les visites (accompagnateur, transport) et l'atteinte plus importante de certains enfants (proportion plus grande de patients atteints du type II) peuvent être des explications possibles.

Une analyse supplémentaire comparant le nombre de doses reçues par rapport au nombre de doses prévues a permis de constater que seulement quatre patients ont reçu un nombre de doses moindre que le nombre prévu.

Dans l'ensemble, les résultats indiquent que la majorité des patients ont reçu le nombre de doses prévues pendant la durée de leur traitement, et ce, malgré les contraintes potentielles, ce qui témoigne d'une capacité des centres hospitaliers universitaires à répondre rapidement aux besoins des patients, même en contexte pandémique. Une évaluation des facteurs qui ont contribué à un décalage important pour quelques patients identifiés et l'application de mesures correctrices pourraient être prévues.

## **Faisabilité de la passation des tests**

### Variation des moments des mesures

Dans son avis, l'INESSS a recommandé que deux mesures soient prises à des moments uniformisés afin de permettre la comparaison des paramètres d'efficacité avant l'amorce du traitement (« mesure de base ») et après une durée de traitement uniforme pour tous les patients (tous les 12 mois), et donc de décrire l'effet du nusinersen. En contexte de vie réelle, les moments des mesures ont varié entre les patients. Le nombre et la fréquence des évaluations ont aussi varié.

Dans le contexte de la vie réelle, les mesures de base des fonctions motrice et respiratoire ont été prises pour une majorité de patients. Par contre, il semble **qu'il ait été plus difficile de planifier une évaluation 12 mois après l'amorce du traitement pour une majorité de patients**. De plus, **l'évaluation de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle a été moins intégrée dans la pratique**, tant avant l'amorce du traitement que par la suite. Des discussions avec les cliniciens experts ont permis de relever que, même si certaines équipes cliniques n'ont pas été capables de prendre les mesures à 12 mois, elles ont plutôt réussi à les prendre à un autre moment (p. ex. à 6 mois ou à 18 mois) pour une grande proportion de leurs patients.

La détermination du moment des mesures dépend principalement de la disponibilité des professionnels cliniques et de l'organisation des services, et aussi de la disponibilité des patients. Par exemple, l'expertise partagée entre différents professionnels peut nécessiter la coordination d'horaires ou la planification de plus d'une séance d'évaluation. Aussi, le niveau de connaissance et d'expérience des évaluateurs peut influencer sur la détermination de la durée de la passation des tests. De plus, la passation des tests à l'aide d'outils de mesure peut exiger une bonne dose d'énergie et beaucoup de temps. Il est possible que les tests ne puissent être passés complètement en une seule visite et nécessiter plusieurs visites. Il s'agit d'une limite qui empêche une évaluation complète aux moments recommandés par l'INESSS.

Afin de tenir compte de la variation des moments des mesures, il a été nécessaire de diviser la cohorte en sous-groupes répartis dans des écarts de temps définis aléatoirement. Le nombre de patients qui se trouvent dans la majorité des sous-groupes est donc parfois petit, ce qui limite la capacité de dégager un portrait global concluant de l'effet du nusinersen.

Par ailleurs, il a aussi été nécessaire de définir arbitrairement des moments de mesure jugés cliniquement acceptables et d'exclure certains patients évalués à des moments jugés inacceptables. Par exemple, le délai maximal jugé acceptable entre la date de l'évaluation avant l'amorce du traitement et la date de l'amorce du traitement a été fixé à 12 mois pour la fonction respiratoire, alors qu'aucun délai n'a été jugé nécessaire pour la fonction motrice et la qualité de vie ainsi que la capacité fonctionnelle, selon la recommandation de professionnels consultés.

Des discussions avec les cliniciens experts ont permis de relever que les moments des mesures recommandés par l'INESSS devraient être ciblés pour l'ensemble des patients traités avec le nusinersen. La planification des rendez-vous de suivis destinés à la passation des tests devrait viser l'attribution des



dates de rendez-vous proches des dates correspondant à 12 mois, puis à 24 mois, puis à 36 mois de traitement pour chaque patient. Une telle uniformisation des moments des mesures permettrait d'obtenir une description plus complète de l'efficacité du nusinersen pour l'ensemble des patients. De plus, pour assurer une évaluation optimale de l'efficacité, les dates de passation des tests ne devrait pas correspondre aux dates d'administration des doses. En effet, le respect d'un espace entre les dates de passation des tests et les dates d'administration des doses (par exemple situées à 10 et 14 mois de traitement) permet d'éviter une diminution possible de l'effet de fin de dose.

#### Variabilité des modalités d'application des outils de mesure

L'utilisation d'outils de mesure objectifs, préférablement validés, favorise une évaluation objective de l'effet du nusinersen. L'uniformisation de la sélection des outils de mesure et des modalités d'application assure la faisabilité de l'évaluation de l'effet du nusinersen.

Les résultats ont permis de constater que des modalités d'application des outils de mesure ont varié, en particulier en ce qui concerne les trois aspects suivants.

##### 1. Outils non reconnus par l'INESSS

Les résultats ont permis de constater que des outils de mesure qui ne faisaient pas partie des outils recommandés par l'INESSS ont été utilisés pour évaluer l'effet du nusinersen. Il semble que les principaux outils recommandés par l'INESSS ne reflètent pas totalement la pratique clinique et que d'autres outils choisis par les équipes cliniques ont été jugés mieux adaptés à certains patients. Les raisons exactes justifiant pour chaque patient une sélection différente n'ont pas pu être documentées lors de la collecte de données. Par contre, l'amyotrophie spinale étant une maladie rare, il est possible que le développement d'outils de mesure plus sensibles ou plus fiables soit en cours. Des discussions avec les cliniciens experts ont permis de relever qu'une sélection des outils qui considérerait le degré de l'atteinte fonctionnelle des patients serait mieux adaptée au contexte de la vie réelle et serait aussi plus précise. Par exemple, les outils devraient être choisis selon l'importance de l'atteinte, soit selon les catégories des marcheurs (*walkers*), des personnes qui sont indépendantes pour s'asseoir (*sitters*) et des personnes qui sont dépendantes pour s'asseoir (*non sitters*) (Slayter).

##### 2. Modification des items évalués

Pour certains outils, le nombre d'items mesurés a été différent du nombre d'items définis au protocole. Dans certains cas, des items n'ont pas été mesurés, alors que dans d'autres cas des items ont été ajoutés. Les raisons d'une modification des items n'ont pas été détaillées dans la collecte des données. Le retrait de certains items est parfois permis par le protocole dans le cas de patients qui se présentent avec des contractures ou qui ont eu une chirurgie empêchant la passation optimale du test. Un tel ajustement est prévu au protocole des outils HFMS/HFMSE, et c'est ce qui peut expliquer que le score a été rapporté sur des dénominateurs plus petits que ce qui était attendu – p. ex. scores au HFMSE rapporté avec un dénominateur de 30. Par contre, un tel ajustement n'est pas prévu au protocole du RULM, outil pour lequel le score obtenu doit toujours être rapporté sur le dénominateur de 37. La collecte des données a montré que des scores ont de même été rapportés avec différents dénominateurs plus petits que 37 – p. ex. scores au RULM rapportés avec des dénominateurs comme 36, 31 et 26. La modification du dénominateur peut laisser supposer qu'il y a eu soit une erreur de correction, soit de passation du test. Par ailleurs, il semble que l'ajout d'items ne devrait pas être envisagé et ne serait pas permis dans la pratique courante, par exemple l'ajout d'items au RULM et des scores rapportés avec des dénominateurs

rapportés comme 40, 41, 43 ou l'ajout de trois items au HFMS et des scores rapportés sur le dénominateur 69. La collecte de données n'a pas permis de connaître quels items supplémentaires ont été ajoutés, ni d'ajuster les résultats pour obtenir un score conforme au protocole.

### 3. Évolution des outils et confusion possible

L'outil choisi pour des patients a été modifié au cours de la période de suivi de l'usage. Une évolution de la sélection des outils est possible selon l'évolution de la pratique et de la formation des intervenants. Une modification de l'outil peut aussi s'expliquer lorsque la condition clinique du patient montre un gain ou une perte fonctionnelle qui peut augmenter ou diminuer sa capacité à être évalué avec un outil donné.

Par exemple, le HFMS qui contenait 20 items a été modifié en une version étendue, soit le HFMS qui contient 33 items. L'utilisation des deux outils a été rapportée pendant la période ciblée. Un autre exemple est celui du CHOP INTEND, destiné aux enfants, qui a inspiré le CHOP ATEND mieux adapté à la population adulte et dans lequel des items ont été retranchés. L'élaboration du CHOP ATEND est passée par l'utilisation de deux versions différentes nommées version 1 et version 2, qui n'évaluaient pas le même nombre d'items. L'utilisation de ces versions différentes a été rapportée pendant la collecte de données. L'usage concomitant de différentes versions d'un outil a fort probablement semé la confusion sur le plan de l'identification exacte de l'outil qui a été utilisé et rapporté dans la collecte des données. L'analyse des données a permis de remarquer qu'il existait une imprécision quant à la déclaration du nom des outils HFMS et HFMS, et des dénominateurs associés. Par exemple, pour un patient, le nom HFMS était associé à un score calculé sur 40 items. Il a été interprété que ce patient avait probablement été plutôt évalué avec l'outil HFMS. Avec le devis rétrospectif, l'imprécision de la nomenclature exacte de l'outil utilisé a causé l'exclusion de certains patients de l'évaluation de l'effet.

Avec l'évolution de la pratique depuis l'avis de l'INESSS de février 2020, il est devenu nécessaire de redéfinir et de préciser la sélection des outils les mieux adaptés à l'amyotrophie spinale. L'uniformisation de la nomenclature ainsi que de l'application des outils de mesure utilisés permettrait d'augmenter le nombre de patients évaluable. L'uniformisation des modalités pour exprimer les scores obtenus – p. ex. transformation des scores absolus en pourcentage ou uniformisation du dénominateur pour des versions différentes du même outil lors de passage d'une première version d'un outil vers une version modifiée – permettrait également d'augmenter le nombre de patients évaluable.

## **Données manquantes**

### Principales données manquantes

L'analyse a permis de constater que des données n'étaient pas disponibles pour des proportions variables de patients, en particulier :

- Caractéristiques génétiques – p. ex. délétion ou mutation du gène, nombre de copies du gène SMN2.
- Confirmation de la présence de symptômes à l'amorce du nusinersen.
- Dates réelles de l'administration des doses.
- Mesures obtenues à l'amorce du traitement.
- Mesures obtenues 12 mois après l'amorce du traitement. Il semble qu'il n'ait pas été possible de planifier une évaluation 12 mois après l'amorce du traitement pour une majorité de patients.



- Mesures objectives mesurant la qualité de vie et la capacité fonctionnelle. Il semble que ce soit les aspects les moins intégrés dans les pratiques d'évaluation de l'effet, tant avant l'amorce du traitement que par la suite.
- Nom exact de l'outil de mesure utilisé. Description des items évalués. Justification des modifications au protocole.
- Modalités des services en réadaptation : type, fréquence, intensification.

#### Principales raisons pouvant expliquer les données manquantes

Les difficultés pour trouver l'information sont inhérentes à un devis rétrospectif. Dans le cadre plus spécifique de cette analyse effectuée dans le contexte de la vie réelle des centres hospitaliers universitaires, d'autres éléments peuvent expliquer la difficulté d'obtenir toutes les données nécessaires au suivi de l'usage.

#### Absence d'un protocole officiellement établi

Une des principales raisons expliquant les données manquantes est l'absence d'un protocole officiellement établi et connu des équipes cliniques. Au moment où les centres hospitaliers universitaires commençaient l'administration du nusinersen au cours des premiers mois de l'année 2019, aucun protocole de suivi de l'usage n'était officiellement établi. À ce moment, ces établissements étaient dans l'attente d'un outil de collecte de données uniformisé produit par l'INESSS, qui n'a pas été officiellement publié à cause d'une modification de la priorisation des activités de l'INESSS en contexte de pandémie de la COVID-19. L'avis de l'INESSS indiquant les informations minimalement requises pour le suivi de l'usage a été publié en février 2020, avec un décalage d'environ un an avec le début de l'administration du nusinersen. Pendant cette période de décalage, les centres hospitaliers universitaires n'ont pas pu établir et uniformiser les modalités de documentation du suivi de l'usage. L'absence d'un protocole établi et celle d'une coordination de son application par une instance ou une équipe clinique spécialisée ont contribué au manque de données. Ce manque de données peut avoir un impact important. Des données n'ont pas été collectées parce que les établissements n'ont pas été en mesure de planifier la collecte qui inclurait toute l'information. L'absence de certaines données a un impact important. À titre d'exemple, l'absence de la mesure de l'état fonctionnel à l'amorce du traitement, pour plusieurs patients, empêche de bien évaluer l'effet du nusinersen. Un autre exemple est la confirmation génétique du diagnostic qui fait partie des informations minimalement requises figurant à l'outil de collecte proposé par l'INESSS en 2020 et qui a été intégré graduellement dans la pratique clinique.

#### Variabilité des modalités d'évaluation

La variabilité des outils utilisés pour évaluer la fonction motrice en est un bon exemple. L'absence d'un protocole établi pour uniformiser les modalités peut expliquer cette variabilité. L'évaluation de la qualité de vie peut être citée à titre d'exemple. En effet, cette évaluation a été considérée par l'INESSS comme étant une information minimale requise, mais elle n'était pas effectuée d'emblée par tous les centres hospitaliers universitaires. Une évolution de la sélection des outils qui s'est produite pour certains patients au cours de l'usage peut aussi avoir contribué au manque de données. À titre d'exemple, mentionnons la sélection du HFMSE qui a été remplacé au cours de l'usage par le CHOP ATEND puis le CHOP ATEND2 mieux adapté pour des patients dépendants pour s'asseoir (*non sitters*). Il n'a pas été possible d'obtenir une mesure à l'amorce pour les nouveaux outils, ce qui a contribué à augmenter le nombre des données manquantes.

### Variabilité et disponibilité des outils de collecte de données utilisés

La capacité de trouver l'information dépend de l'outil de collecte consulté. Dans certains cas, il a été plus facile de trouver l'information à partir de l'outil de collecte recommandé par l'INESSS que dans certains dossiers médicaux. Par contre, une recherche dans les dossiers médicaux a parfois permis d'obtenir une information plus complète qu'avec l'outil de collecte de l'INESSS. Des tableaux récapitulatifs des moments des mesures et des résultats obtenus ont facilité la collecte de données, lorsque disponibles. L'analyse des données a permis de constater qu'un seul centre hospitalier universitaire a utilisé l'outil de collecte recommandé par l'INESSS. D'après des discussions avec les cliniciens experts, certains d'entre eux apprécieraient un outil plus facile à utiliser, et en particulier un outil qui ne nécessiterait pas de répéter les renseignements personnels des patients et qui serait facilement accessible.

### Lieu où a été fait le suivi des patients

L'accès à l'information dans des outils de collecte a été plus restreint ou impossible lorsque le lieu du suivi des patients était à l'extérieur des centres hospitaliers universitaires, en particulier dans des installations séparées de ces établissements ou dans des cliniques ambulatoires.

### Variabilité de la collaboration avec les cliniciens experts

Puisque plusieurs professionnels participent à l'administration du nusinersen, la facilité de retracer ou d'interpréter l'information a pu varier en fonction du type de collaboration qui a été établie en cours de collecte des données.

### Limitations concernant les patients et les équipes cliniques

La collaboration et la forme physique du patient le jour de son évaluation peuvent varier. Les discussions avec les équipes ont mis en évidence des limites qui découlent d'une maladie affectant la fonction motrice. En effet, des enjeux de fatigabilité, de motivation, d'acceptation d'un sentiment de « pression » ou de « stress de performance » lors de la passation des tests peuvent être vécus par les patients et, par conséquent, avoir un impact sur la capacité de réaliser les évaluations et d'obtenir toute l'information nécessaire.

### Évolution des pratiques

Par exemple, la confirmation génétique n'a pas toujours fait partie de l'information systématiquement documentée, mais elle l'est beaucoup plus maintenant.

### Impact des données manquantes sur la faisabilité de l'évaluation de l'effet

La faisabilité de l'évaluation de l'effet est la capacité d'évaluer l'effet du nusinersen à partir des données disponibles.

Dans le contexte de la vie réelle, il **n'a pas été possible d'évaluer de façon optimale l'effet du nusinersen pour une proportion importante des patients qui ont été jugés non évaluables en raison du manque de données :**

- Patient pour lequel une seule mesure de la fonction est disponible.
- Patient pour lequel deux mesures n'ont pas été prises avec le même outil.
- Patient pour lequel deux mesures ont été prises avec le même outil, mais cet outil a évalué différemment les items (dénominateurs rapportés différents).

Pour tenir compte de la disponibilité limitée des mesures à l’amorce du traitement et après 12 mois d’usage, le nombre de patients évaluable a été défini selon la stratégie du Programme de gestion thérapeutique des médicaments, qui diffère de la stratégie de l’INESSS. Chacune des stratégies présente des avantages et des inconvénients. La stratégie de l’INESSS est plus rigoureuse, car elle est basée sur l’uniformisation des modalités de traitement et d’évaluation, mais elle est limitée dans le contexte de la vie réelle par l’inclusion d’un plus petit nombre de patients évaluable. La stratégie du Programme présente l’avantage d’évaluer l’effet en se basant sur les données disponibles pour un plus grand nombre de patients évaluable, mais avec le compromis d’une plus grande variabilité des modalités de traitement (durée plus longue mais variable) et d’évaluation (moment variable des mesures). Dans cette stratégie, il n’a pas été exigé que la première mesure soit prise avant l’amorce. Ainsi, l’évaluation a été faite à partir de la première et de la dernière des mesures qui étaient disponibles dans les données collectées. De plus, lorsque plus d’une mesure a été prise avant l’amorce, c’est la première mesure qui a été retenue, et non pas la mesure prise au moment le plus proche de l’amorce. La variabilité des mesures rend plus difficile des comparaisons entre les patients. D’après des discussions avec des cliniciens experts, l’amyotrophie spinale étant une maladie à l’évolution lente, la variation des mesures prises au cours de l’année avant l’amorce était faible et il est donc permis de considérer cette approche comme raisonnable.

Idéalement, l’amélioration de l’uniformité des modalités d’évaluation permettrait d’augmenter le nombre de patients évaluable et d’obtenir un portrait plus rigoureux et plus complet de l’effet. L’application de mesures permettant d’assurer la formation des équipes cliniques pour la passation des tests ou la désignation d’une équipe d’experts pour faire passer les tests favoriseraient cette amélioration.

## **Efficacité**

Les paramètres objectifs choisis pour décrire l’effet du nusinersen sur la fonction motrice sont la proportion des patients qui ont obtenu une amélioration minimale de leur fonction et la proportion des patients qui n’ont pas montré une détérioration de leur fonction. La proportion des patients qui ont obtenu une amélioration minimale ne peut être décrite que dans le cas des quelques outils de mesure pour lesquels un seuil minimal d’amélioration du score mesuré est reconnu par les cliniciens comme étant cliniquement significatif. La variation des scores mesurés en cours de traitement est également un paramètre choisi pour décrire l’effet. Puisqu’il n’existe pas de valeur reconnue comme étant une amélioration minimale qui représenterait une amélioration clinique significative pour la fonction respiratoire et pour la qualité de vie, le seul paramètre objectif qui a pu être employé pour décrire l’efficacité du nusinersen est l’absence de détérioration.

Au moment de commencer l’administration du nusinersen dans les centres hospitaliers universitaires du Québec, les études les plus importantes qui ont évalué l’efficacité du nusinersen n’étaient pas encore officiellement publiées, mais elles étaient disponibles sous forme de résumés fournis par les auteurs ou d’affiches présentées dans le cadre de congrès. La proportion des patients qui ont obtenu une amélioration minimale de leur score ainsi que la variation des scores mesurés à l’aide d’outils de mesure sont les principaux paramètres évalués dans ces études.

### Fonction motrice - Enfants

Deux études principales avaient pour but d’évaluer l’efficacité du nusinersen chez les patients atteints d’amyotrophie spinale des types II et III. L’étude CHERISH de Mercuri et coll. était une étude de phase 3, à répartition aléatoire et contrôlée, multicentrique, portant sur 126 enfants qui avaient reçu 4 doses de

12 mg de nusinersen et avaient été évalués après 15 mois. L'étude CS12 de Darras et coll. était une étude d'extension, multicentrique, portant sur 28 enfants venant d'une étude antérieure (CS2), de phase 1 / 2a, où 2 à 3 doses de nusinersen, variant entre 3 et 12 mg et considérées comme des doses de charge ont été évaluées. Dans l'étude CS12, 4 doses de 12 mg de nusinersen, considérées comme des doses de maintien, ont été administrées à environ 6 mois d'intervalle. Les enfants évalués dans l'analyse de CS12 publiée ont été suivis durant un nombre moyen de 32 mois (écart : 1 à 40) et ont reçu un nombre moyen de 7 doses (écart : 1 à 7).

Dans l'étude CHERISH, une variation statistiquement significative de la proportion d'enfants qui avaient obtenu une amélioration du score du HFMSE ( $\geq 3$  points) après 15 mois a été observée (57 % contre 26 % pour le placebo). Dans l'étude CS12, la proportion des 11 enfants atteints de la maladie de type II évaluables à environ 8 mois et qui avaient obtenu une amélioration du score au HFMSE ( $\geq 3$  points) était de 82 %; la proportion des 9 enfants de type II évaluables à environ 35 mois était de 78 %. La proportion des 16 enfants évaluables atteints de la maladie de type III à environ 8 mois était de 19 % et celle des 11 enfants évaluables atteints de la maladie de type III à environ 35 mois était de 36 %.

Dans l'étude CHERISH, une variation statistiquement significative de la variation moyenne des scores au HFMSE était aussi obtenue : 3,9 points contre - 1 point pour le placebo. La variation entre les groupes traité et non traité de 5,9 points (IC 95 % : 3,7 à 8,1;  $p < 0,001$ ), avait été jugée comme ayant un effet clinique suffisamment significatif pour mener à l'arrêt prématuré de l'étude. Dans l'étude CS12, la variation moyenne des scores au HFMSE à environ 35 mois était de 10,8 ( $\pm 4,3$ ) points pour les enfants atteints de la maladie de type II et de 1,8 ( $\pm 0,9$ ) point pour ceux atteints de la maladie de type III.

Dans l'étude CHERISH, la proportion d'enfants qui ont obtenu une amélioration de leur score au RULM n'est pas détaillée. Dans l'étude CS12, la proportion des onze enfants évaluables atteints de la maladie de type II à environ 8 mois qui ont obtenu une amélioration de leur score au test ULM ( $\geq 2$  points) était de 45 %; la proportion des 9 enfants évaluables atteints de l'amyotrophie spinale de type II à environ 35 mois était de 56 %.

Dans l'étude CHERISH, une variation statistiquement significative de la variation moyenne des scores au RULM a aussi été observée (4,2 points contre 0,5 point pour le placebo). Dans l'étude CS12, la variation moyenne des scores au test ULM à environ 35 mois était de 4,0 ( $\pm 2,4$ ) points.

Dans l'étude CHERISH, l'outil de mesure 6MWT n'a pas été utilisé pour évaluer l'efficacité du nusinersen. Dans l'étude CS12, la proportion des 12 enfants évaluables à environ 8 mois et qui ont obtenu une amélioration de leur score au 6MWT ( $\geq 30$  mètres) était de 50 %; la proportion des 8 enfants évaluables à environ 35 mois était de 100 %. Dans l'étude CS12, la valeur de la variation moyenne des scores n'est pas rapportée.

#### Dans la présente analyse

La proportion des enfants pour lesquels les scores se sont améliorés varie grandement selon les outils et les moments des mesures.

La proportion des 9 enfants évaluables avec le HFMS et des 13 enfants évaluables avec le HFMSE qui ont gagné au moins 3 points est respectivement de 33 % et de 39 %, à l'écart de temps [15-20 mois].

La variation moyenne des scores était de 1,1 au HFMS et de 2,2 au HFMSE à l'écart de temps [15-20 mois].

Avec le RULM, la proportion des 14 enfants évaluables qui ont gagné au moins 2 points était de 36 % à l'écart de temps [15-20 mois]. La variation moyenne des scores était de 1,0 point à l'écart de temps [15-20 mois].

Avec le 6MWT, la proportion des trois enfants évaluables qui ont gagné au moins 30 mètres est de 33 % à l'écart de temps [15-20 mois]. La variation moyenne des scores est de 22, 3 mètres à l'écart de temps [15-20 mois].

La proportion des enfants dont l'état ne s'est pas détérioré varie aussi selon les outils et les moments des mesures, et elle est supérieure à 50 % dans plusieurs sous-groupes. La variation des scores était globalement positive mais non statistiquement significative dans la plupart des sous-groupes.

Les résultats sur l'efficacité observés dans cette analyse ne peuvent pas être directement comparés aux résultats des études publiées, car il existe des différences importantes entre les enfants inclus dans les cohortes des études et les patients inclus dans cette analyse, et en particulier sur le plan de la gravité de l'atteinte qui est plus importante chez les enfants inclus dans cette analyse. Les principales différences sont les suivantes :

- La durée de la maladie : la durée médiane de la maladie des enfants inclus dans cette analyse est d'environ 8 ans comparativement à environ 4 ans dans l'étude CHERISH. Les patients pour qui la durée de la maladie était plus longue peuvent avoir une atteinte fonctionnelle plus importante et obtenir des scores plus faibles.
- La présence de patients âgés de plus de 12 ans dans cette analyse alors que l'âge maximal était de 12 ans dans l'étude CHERISH augmente la proportion de patients qui ont les limitations fonctionnelles plus importantes. En particulier, alors qu'environ 30 % des patients inclus dans cette analyse ont subi une chirurgie pour corriger une scoliose, aucun n'a été inclus dans l'étude CHERISH. Cela concorde avec la prévalence plus élevée de scoliose chez les enfants âgés de 12 à 18 ans. Les patients qui ont subi une chirurgie pour corriger une scoliose obtiennent généralement des scores plus faibles.

Le score moyen obtenu au HFMS lors de l'inclusion des patients dans l'étude CHERISH était de 22,4 +/- 8,3 (min. – max. : 10 - 54). Dans cette analyse, le score moyen obtenu aux tests HFMS et HFMS avant l'amorce du traitement était de 22,9 +/- 19,3 (min. – max. : 1 - 58). L'hétérogénéité de l'état fonctionnel des patients était donc plus grande en contexte de vie réelle.

Les devis des études et de cette analyse sont différents à plusieurs égards. Les régimes posologiques, les moments des mesures et les outils d'évaluation ne sont pas totalement identiques. Les groupes de patients évalués diffèrent également. Citons à titre d'exemple le long intervalle de 6 mois entre les doses et l'analyse effectuée selon le type de l'amyotrophie spinale dans l'étude CS12. Ces différences peuvent rendre les comparaisons difficiles.

### Fonction motrice - Adultes

Les données des études qui ont évalué spécifiquement l'efficacité du nusinersen chez les adultes sont très limitées. Aucun essai clinique à répartition aléatoire, contrôlé, touchant spécifiquement la population adulte, n'a été publié. Seules deux publications ont servi à l'analyse des résultats de l'étude en cours.

La première publication (Hodgkinson) consiste en une position d'experts, publiée en réponse aux décisions prises par les gouvernements provinciaux, notamment au regard du monitoring demandé pour les patients atteints d'amyotrophie spinale. Dans la communauté médicale, les opinions sont divisées

quant aux bénéfiques réels d'un traitement avec le nusinersen chez les adultes. Les auteurs soulignent que la plupart des renseignements disponibles relèvent d'études observationnelles, sans groupe témoin, entraînant ainsi un risque élevé de biais dans l'interprétation des résultats. Une même position est notée à propos des données sur la vie réelle, ces dernières ne faisant pas consensus. Concernant les preuves scientifiques en lien avec la fonction motrice, ces auteurs confirment qu'un changement de 3 points (sur un maximum de 66) au score de l'outil HFMSE est considéré comme étant le seuil de signification clinique. Certaines preuves suggèrent que les proportions des patients qui ont atteint le seuil de signification clinique est de 28 %, 35 % et 40 %, respectivement, 6, 10 et 14 mois. Des changements statistiquement significatifs sont aussi attendus à ces mêmes périodes pour les tests RULM et 6MWT. Une amélioration cliniquement significative est attendue pour tous les critères moteurs après une période d'un à deux ans de traitement (Hodgkinson).

La deuxième publication est une étude de cohortes observationnelle, non interventionnelle et multicentrique, qui avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du nusinersen chez des adultes atteints d'amyotrophie spinale (Hagenacker). Pour être inclus, les patients devaient avoir reçu le nusinersen en concordance avec le schéma posologique reconnu durant une période minimale de 6 mois et eu un suivi allant jusqu'à 14 mois. L'objectif primaire était la variation du score total au HFMSE, évalué à 6, 10, et 14 mois, sur la base de comparaisons pré et post-traitement. Au total, les données de 139 adultes ont pu être analysées, réparties ainsi : 124 (89 %) à 6 mois, 92 (66 %) à 10 mois et 57 (41 %) à 14 mois. La variation moyenne des scores avait significativement augmenté, et ce, à 6 mois (1,73 [IC 95 % : 1,05-2,41],  $p < 0,0001$ ), 10 mois (2,58 [IC 95 % : 1,76-3,39],  $p < 0,0001$ ) et 14 mois (3,12 [IC 95 % : 2,06-4,19],  $p < 0,0001$ ). La proportion des patients qui ont atteint le seuil de signification clinique défini par un score amélioré de 3 points a été la suivante : 35 (28 %) des 124 patients à 6 mois, 33 (35 %) des 92 patients à 10 mois et 57, soit l'ensemble des patients évaluables, à 14 mois. À l'exception de deux patients, tous ceux qui ont obtenu une amélioration de 3 points ou plus à 10 mois ont maintenu cette amélioration au moins jusqu'à 14 mois de traitement. On note que l'état de 14 patients s'est détérioré pendant le traitement.

Une amélioration significative du score au RULM a aussi été notée chez certains patients. Après 6 mois, 28 (23 %) des 120 patients ont obtenu une amélioration d'au moins 2 points, soit le seuil minimal jugé significatif, alors que 74 (61 %) patients n'ont pas démontré de changement et que 18 (15 %) ont perdu 1 point ou plus et 10 (8 %) ont perdu 2 points ou plus. La variation moyenne des scores a aussi augmenté significativement à 10 mois (0,59 [IC 95 % : 0,15-1,03],  $p = 0,0014$ ) et à 14 mois (1,09 [IC 95 % : 0,62-1,55],  $p < 0,0001$ ). Une stabilisation est rapportée à 14 mois pour les 21 patients qui ont noté une amélioration à 6 mois. Dans la présente analyse, la proportion des adultes pour lesquels les scores se sont améliorés ou ne se sont pas détériorés varie grandement selon les outils et les moments des mesures.

La proportion d'adultes qui ont gagné au moins 3 points au score du HFMSE est de 29 % à 17,5 mois (2 adultes) et celle du nombre de patients dont l'état ne s'est pas détérioré est de 57 % (4 adultes). Ces résultats sont vus positivement dans un contexte où une détérioration est attendue pour l'ensemble des patients.

L'analyse des résultats avec le RULM indique que le nombre de patients qui ont atteint le seuil de signification clinique, soit une amélioration d'au moins 2 points, est de 2 adultes (33 %). À l'exemple du HFMSE, ce pourcentage est vu positivement puisque, sans traitement, une détérioration serait normalement observée.



Peu d'adultes ont pu être évalués avec le 6MWT et, par conséquent, la prudence s'impose quant à l'interprétation des résultats. Le seuil de signification clinique (une amélioration de 30 mètres) a pu être rapportée pour 2 adultes (50 %). L'évolution normale de l'amyotrophie spinale avec le temps influe sur la possibilité, pour les patients marcheurs, de maintenir cette capacité, d'où le nombre restreint d'adultes qui ont fait l'objet d'une évaluation.

Il ressort que les différences de populations empêchent toute comparaison avec les résultats des études publiées. Malgré cela, des gains sont observés à plusieurs tests pour certains patients des centres hospitaliers universitaires, de même qu'une stabilité pour d'autres, des effets inattendus dans un contexte d'amyotrophie spinale. Des discussions avec des cliniciens experts ont permis de relever que, dans la population adulte, le seuil de signification clinique qui est le plus considéré en pratique est la stabilisation de la fonction. De plus, la variation des scores obtenus aux tests objectifs ne corrèle pas souvent avec les gains associés à une meilleure qualité de vie ou de capacité fonctionnelle.

Aussi, l'hétérogénéité des populations adultes complique l'analyse des résultats, puisque la gravité de la maladie diffère selon les patients. Notamment, le type de l'amyotrophie spinale ainsi que les autres soins de soutien offerts (p. ex. soins en réadaptation) influent sur l'évolution de la maladie. L'étude observationnelle a inclus une majorité de patients atteints d'amyotrophie spinale de type III, et tous avaient accès à des soins de soutien. Les auteurs ont observé une plus grande amélioration chez les patients dont la gravité de la maladie était moindre au début du traitement. Dans un contexte de vie réelle, il peut être attendu que l'efficacité du traitement soit moins notable chez des patients gravement atteints, particulièrement si un suivi à court terme est rapporté (*Lancet Neurol* 2020, p. 323).

### Évolution naturelle

Quelques auteurs ont décrit l'évolution naturelle de la maladie. Pour chacun des outils qui ont évalué la fonction motrice, une perte considérée comme normale est attendue tant chez l'enfant que chez l'adulte à défaut d'un traitement pharmacologique. Ainsi, l'évolution naturelle de la maladie peut s'objectiver par une détérioration des scores pour les deux populations (*Wadman et coll. Eur J Neurol* 2018) :

- HFMSE : 0,5-1 point /année (réf : *Lancet neurol* 2020 p. 323; *Wadman TRI et al. Eur J of Neurology* 2018)
- RULM : 0,6 pt/année (Stanford)
- 6MWT : 1,46 mètres/année (type III) vs 9,7 mètres/année (Stanford).

Des auteurs ont rapporté avoir observé peu de variation aux scores du HFMSE chez des enfants et des adultes après une période de suivi de douze mois (*Mercuri et coll. Neuromuscular Disorder* 2016). Hodgkinson et coll. ont estimé à environ six ans le délai pour démontrer une détérioration cliniquement significative en considérant une variation du score négative de 0,5 par année pour un total de 3 points comme reconnu dans la pratique courante. La durée de la présente analyse est assez courte et, par conséquent, il est difficile d'apprécier l'effet du nusinersen au regard de l'évolution naturelle de la maladie. C'est probablement après plusieurs années d'usage du médicament usage qu'il sera possible de l'objectiver de façon plus claire.

### Choix des paramètres définissant le seuil de signification clinique

Depuis la publication des études initiales et le début de l'usage du nusinersen en contexte de la vie réelle dans les centres hospitaliers universitaires, il semble que l'absence de détérioration soit la définition

considérée en pratique comme étant le seuil de signification clinique plutôt que la définition de l'obtention d'une amélioration minimale objectivée par des scores mesurés avec les outils appropriés.

Après des périodes de suivi variables selon différents auteurs (*Darras et coll. Neurol 2019, Mercury et coll. Neuromusc Disorder 2016*), les traitements avec le nusinersen ont résulté en une amélioration ou une stabilisation de la maladie sur le plan de la fonction motrice, ce qui représente une contribution significative du médicament car il ralentit l'évolution naturelle de la maladie. En effet, la stabilisation ou l'amélioration n'avaient jamais été observées dans des conditions similaires pour les cohortes non traitées avec le médicament. Au contraire, les pertes attendues ont été observées (*Darras et coll. Neurol 2019*). C'est pourquoi, dans cette analyse, le seuil de signification clinique défini par l'absence de détérioration est justifié.

Il est évident que la définition d'une amélioration minimale est plus exigeante pour la reconnaissance de l'obtention d'un effet clinique significatif que la définition de l'absence de détérioration, car la variation du score doit être moins marquée. Ainsi, dans le contexte de la vie réelle, les proportions de patients qui ont présenté une efficacité clinique significative seront globalement plus élevées que dans le contexte des études publiées. Les résultats indiquent que cela s'est avéré pour la plupart des outils de mesure.

Dans la présente analyse, les résultats indiquent que le nusinersen a permis à de plus grandes proportions d'enfants et d'adultes d'obtenir une absence de détérioration plutôt qu'une amélioration des scores. Pour ces patients, le nusinersen semble donc avoir un effet stabilisateur de la maladie.

#### Fonction respiratoire

Le nombre de patients évaluable est globalement faible pour les enfants et pour les adultes. De plus, le nombre de patients évaluable dans certains sous-groupes est petit (p. ex. DET). Il est difficile d'évaluer l'effet dans ces sous-groupes. Les résultats indiquent qu'une proportion plus faible d'enfants semblent avoir maintenu les valeurs de la capacité vitale forcée comparativement aux adultes. Une des explications possibles est la plus grande difficulté d'obtenir une reproductibilité dans l'exécution de cette capacité, surtout chez les enfants les plus jeunes. En effet, plus l'enfant est jeune, plus cette difficulté est observée. Par ailleurs, selon des discussions avec les experts cliniciens, ceux-ci ont observé un changement du profil des infections respiratoires chez des enfants, soit une diminution de leur fréquence, de leur durée et de leur gravité. La collecte de données n'a pas permis de détailler ces éléments. Il pourrait être intéressant d'ajouter ces observations dans une collecte de données éventuelle.

#### Qualité de vie et capacité fonctionnelle

Le nombre d'enfants évaluable avec les outils utilisés pour évaluer systématiquement la perception de la qualité de vie et la capacité fonctionnelle est globalement faible. Cette évaluation ne semble pas être facilement intégrée dans la pratique pédiatrique. En effet, les cliniciens rapportent que certains renseignements contenus dans ces tests peuvent être mal perçus ou déstabilisants pour des enfants ou des adolescents. Il arrive même parfois que des parents s'y opposent. Par exemple, pour une question visant à évaluer si les parents souffrent de difficultés financières, un adolescent pourrait ressentir de la culpabilité en croyant que ces problèmes seraient associés à sa condition. De plus, très peu d'enfants ont été évalués avant l'amorce du traitement, car la recommandation de l'INESSS d'inclure l'évaluation de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle dans les informations requise pour le suivi de l'usage a été connue plus tard. Il serait donc important que des protocoles clairs, harmonisés et bien adaptés aux



populations pédiatrique et adulte, précisant les modalités d'évaluation de la perception de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle, soient déterminés pour guider la pratique clinique.

Chez l'adulte, le SMAFRS a été le test initialement utilisé par certains professionnels. Tout comme en pédiatrie, la pratique varie grandement et l'intégration de ce test a été faite à un rythme variable selon les milieux. Il est intéressant de noter que la moitié des patients adultes ont pu être évaluables et qu'à tous les moments de mesure une absence de détérioration a été observée pour un pourcentage élevé d'adultes (jusqu'à 83 % après 15 à 20 mois).

Un changement de faible ampleur des scores de la fonction motrice peut être toutefois perçu subjectivement comme étant significatif dans la vie quotidienne. Des efforts devraient être soutenus pour évaluer la qualité de vie et la capacité fonctionnelle à l'aide d'outils standardisés, et malgré les limites que cela comporte.

Il est difficile d'obtenir de l'information claire sur la perception de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle en raison de pratiques non harmonisées entre les équipes et d'outils peu adaptés pour obtenir une information complète. Par conséquent, une évaluation plus subjective s'avère nécessaire, puisque de façon générale les outils de mesure utilisés ne tiennent pas compte des stratégies d'adaptation déployées par la personne pour améliorer son fonctionnement. Souvent, ils ne sont pas assez précis ou sensibles pour détecter les petits changements qui peuvent avoir une incidence sur la qualité de vie ou la capacité fonctionnelle perçue. Les résultats décrits démontrent bien cette problématique lorsque sont comparés les tests plus systématiques par rapport aux commentaires subjectifs.

Il faut souligner que des commentaires subjectifs peuvent malgré tout être corroborés, dans une certaine mesure, par des résultats objectifs à certains tests. Cependant, dans la grande majorité des situations, il n'est pas possible d'objectiver les éléments rapportés par le patient, bien que celui-ci soit convaincu de ses observations. Par exemple, la personne qui rapporte une plus grande énergie à la fin de sa journée de travail, ce qui lui permet de prendre un bain ou de préparer le souper, est à même de comparer sa situation avant et après le traitement. Il en est de même pour le volume de la voix ou la facilité de déglutition, etc. Les tests objectifs ne permettent pas de bien détecter ce genre d'amélioration. Il est intéressant de noter que plusieurs patients ont rapporté une amélioration de certains critères associés à la qualité de vie ou à la capacité fonctionnelle après l'injection de nusinersen, amélioration qui ne perdure pas toujours avec le temps. Ainsi, les jours précédant l'injection, il arrive que le score soit moins concluant. C'est notamment le cas pour l'énergie et l'endurance qui tendent à diminuer après quelques semaines. Ces exemples illustrent bien la difficulté à démontrer des résultats à partir de tests, tels que les PedsQL, SMAFRS ou SF36, dont le contenu demeure qualitatif.

Tout comme cela a été décrit pour les tests objectifs de la fonction motrice, le moment de l'évaluation peut avoir une incidence sur les résultats rapportés. Le patient plus stressé ou plus fatigué pourrait moins bien performer aux tests sur la qualité de vie ou la capacité fonctionnelle, alors que le lendemain il pourrait rapporter de façon subjective des commentaires positifs. Les cliniciens confirment que plusieurs facteurs influent sur les résultats, comme un déménagement, une perte d'emploi, le soutien offert, etc. La période pandémique a assurément influé sur ces résultats

pour plusieurs patients, comme mentionné dans la section sur les facteurs importants associés à l'évaluation de l'efficacité.

L'INESSS reconnaît que l'état de santé général de la personne atteinte d'amyotrophie spinale a un impact sur sa qualité de vie et sur sa capacité fonctionnelle. Les soins administrés en réponse aux complications peuvent être multiples : services en réadaptation, ventilation assistée, hospitalisation, tube gastro-intestinal ou chirurgie pour corriger la scoliose. Tous ces soins ont incontestablement une incidence sur la qualité de vie des malades. Ils peuvent représenter un lourd fardeau, tant pour les personnes atteintes d'amyotrophie spinale que pour leur famille ou le système de soins de santé. Ainsi, l'INESSS a reconnu que l'évaluation de ce fardeau, par la personne elle-même ou un proche et par le professionnel de la santé, constitue une information minimalement requise pour documenter l'état général de la personne.

Comme mentionné dans l'avis de l'INESSS, l'évaluation de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle à long terme est l'une des informations qui pourraient confirmer la valeur thérapeutique du nusinersen durant le suivi clinique en contexte de vie réelle. Pour ce faire, les tests systématiques et idéalement objectifs demeurent d'une importance primordiale. Dans cette analyse, les commentaires rapportés ont été regroupés en neuf catégories selon l'information disponible au dossier des patients. Cette étape présente un biais, puisqu'un risque d'interprétation de la part de la personne qui a colligé les données est possible. C'est pourquoi une façon d'évaluer améliorée s'impose. Néanmoins, faute d'avoir des outils scientifiques bien validés et efficaces, l'aspect subjectif pourrait occuper une place acceptable. Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments est conscient des limites et des conclusions possibles associées à cette méthodologie. Par ailleurs, le Programme est en accord avec les recommandations de l'INESSS d'utiliser un formulaire standardisé pour colliger l'information des personnes traitées dans chaque établissement de santé qui administre le médicament. À cet égard, la manière la plus facile de documenter la qualité de vie et la capacité fonctionnelle serait d'utiliser un questionnaire en ligne.

Malheureusement, il n'existe pas de données publiées ou de consensus d'experts qui pourrait servir de référence pour comparer les données avec ce qui est rapporté par la cohorte des centres hospitaliers universitaires. Il serait important que l'effet du nusinersen sur la qualité de vie et la capacité fonctionnelle soit diffusé par des publications afin de contribuer à l'information disponible, encore très peu connue.

#### Comparaison entre les sous-groupes de l'amyotrophie spinale : types II et III

Puisque la gravité de l'amyotrophie spinale varie selon le type de la maladie, il aurait été intéressant de valider l'efficacité selon ces sous-groupes. Cependant, le nombre restreint de patients inclus dans cette étude ne permet pas une analyse fiable. Des publications (Darras et coll. *Neurol* 2019, Mercury et coll. *Neuromusc disorder* 2016) rapportent que des gains plus notables au HFMSE ont été observés chez les patients atteints de la maladie de type II qui sont plus jeunes, et pour lesquels le score initial obtenu lors de l'évaluation initiale de la fonction motrice est inférieur au score obtenu par les patients atteints de la maladie de type III. Il serait plus facile d'améliorer un score initial plus bas (Darras et coll. *Neurol* 2019). Ces mêmes auteurs (Darras et coll. *Neurol* 2019) rapportent une amélioration au test 6MWT à la fois chez les patients atteints des types II et III de la maladie. Des enfants atteints de l'amyotrophie spinale de type III qui avaient perdu la capacité de marcher l'ont regagnée. Il est donc possible de récupérer une fonction motrice pour certains individus.

Dans la présente étude, la comparaison des résultats sur l'efficacité entre les deux types pour la fonction motrice n'a pas permis de détecter une différence statistiquement significative, et pour aucun des sous-groupes. Le petit nombre de patients inclus dans chacun des sous-groupes explique probablement une trop faible puissance pour détecter une différence statistiquement significative.

La comparaison des résultats sur l'efficacité entre les patients atteints d'amyotrophie spinale de type II et ceux de type III pour la fonction respiratoire a permis de détecter une différence statistiquement significative entre les deux sous-groupes, soit une proportion plus élevée d'enfants atteints du type III dont la capacité vitale forcée ne s'est pas détériorée, pour l'écart de temps [15-20 mois] du traitement. Vu le faible nombre de patients inclus dans les sous-groupes, on ne peut affirmer s'il s'agit du hasard ou si cette différence est bien réelle et si elle se maintiendra avec le prolongement de la durée du traitement.

La comparaison des résultats sur l'efficacité pour la qualité de vie entre les patients atteints d'amyotrophie spinale de type II et ceux qui avaient le type III n'a pas été possible, car le nombre de patients dans chacun des sous-groupes a été jugé trop petit. En effet, seuls quatre enfants étaient évaluables pour certains outils portant sur la qualité de vie.

Des discussions avec des cliniciens experts ont permis de relever qu'une catégorisation des patients réalisée en fonction des types de l'amyotrophie spinale pourrait être remplacée par une catégorisation des patients basée sur l'importance de l'atteinte, soit selon les catégories marcheurs (*walkers*), personnes qui sont indépendantes pour s'asseoir (*sitters*) et personnes qui sont dépendantes pour s'asseoir (*non sitters*).

### **Facteurs importants qui influent sur l'évaluation de l'efficacité**

#### Données manquantes

La mesure de l'état fonctionnel à l'amorce du traitement est indispensable pour connaître l'efficacité du médicament administré. À défaut d'un protocole bien établi, cette donnée s'est révélée manquante pour une proportion significative de patients. Or, l'expérience clinique semble démontrer que la plus grande efficacité du nusinersen est souvent observée au cours de la première année du traitement. Le fait que la mesure à l'amorce de l'administration du nusinersen n'a pas été documentée pour des patients restreint la possibilité de saisir l'ampleur de son effet là où elle pourrait être la plus significative.

#### Pandémie de la COVID-19

La pandémie de la COVID-19 s'est propagée au Québec à partir de février 2020 et elle a sévi de façon importante jusqu'au derniers mois de l'année 2021. Il y a eu un chevauchement avec la période du suivi de l'usage du nusinersen. Pour plusieurs patients, le moment de la passation des tests portant sur l'état fonctionnel, prévue 12 mois après l'amorce du traitement, correspond à un pic important de la pandémie. Le délestage des activités dans plusieurs centres hospitaliers universitaires a entraîné des ruptures de service et une diminution de la capacité de faire passer des tests, ce qui peut expliquer les données manquantes après 12 mois d'usage. Des discussions avec les cliniciens experts ont permis de relever que les mesures prévues après 12 mois ont plutôt été prises après 18 mois d'usage, ce qui ne correspond pas au moment recommandé par l'INESSS. L'uniformité des modalités de passation des tests a probablement diminué dans ce contexte, pour diverses raisons, en particulier les déplacements du personnel clinique mieux formé pour la passation des tests et qui a été remplacé par du personnel moins bien formé. Aussi, l'augmentation du nombre de cliniciens différents qui ont fait passer les tests et le recours à la

technologie virtuelle ont pu contribuer à une diminution de la qualité des résultats obtenus. Avec la réduction probable de l'importance de la pandémie au cours des prochains mois, il est fort possible que son impact sur les données manquantes et sur la qualité de l'évaluation de l'effet s'amenuise.

Le contexte de la pandémie peut avoir influé sur l'efficacité obtenue avec le nusinersen. Il est possible que les patients aient été moins actifs pendant cette période et que le soutien des cliniciens ait été moins assidu. Il est également possible que le niveau des activités inhérentes aux occupations habituelles (travail, école, activités sportives ou de loisirs) ait été réduit pendant la pandémie, diminuant ainsi les retombées de ces activités sur les gains potentiels associés au nusinersen.

Le contexte de la pandémie peut avoir influé sur la perception de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle pour des patients. Les résultats indiquent une diminution de la qualité de vie au cours de la période du suivi de l'usage chez les enfants. Des discussions avec les cliniciens experts ont permis de relever que des jeunes ont rapporté que les changements de leurs occupations – confinement, école à distance, perte des activités sportives ou de loisirs – ont été perçues comme une diminution de leur qualité de vie. Un constat ressort : si la pandémie ne semble pas avoir eu d'incidence sur la fréquence d'administration du médicament, il en est tout autrement des évaluations fonctionnelles, de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle. Tout cela complexifie d'autant plus l'analyse de l'efficacité du nusinersen.

#### Formation des cliniciens

La formation des cliniciens était variable au moment où l'administration du nusinersen a commencé dans les centres hospitaliers universitaires. L'absence d'un protocole officiel établi a restreint la capacité de ces établissements d'assurer que la passation des tests serait faite par des cliniciens qui auraient acquis à temps les connaissances suffisantes. Une formation a été organisée à l'initiative d'une équipe de cliniciens en octobre 2020, soit plus d'un an et demi après le début de l'usage. Il est probable qu'un décalage entre le moment de passation prévu et le moment réel n'ait pu être évité pour des patients. De plus, le manque d'uniformité de la sélection et des modalités de passation des tests est probable. La variabilité de la formation des intervenants qui ont évalué les fonctions à l'aide des outils objectifs et celle des professionnels qui ont procédé aux évaluations pour un même patient peuvent avoir altéré la constance des modalités de passation et d'interprétation des tests. Une formation sous-optimale des cliniciens dès le début de l'usage a certainement eu un impact sur l'évaluation de l'efficacité. La formation incomplète des cliniciens peut aussi expliquer que les outils destinés à évaluer la qualité de vie et la capacité fonctionnelle comme les PEDsQL et le SMAFRS ont été moins utilisés.

#### Petit nombre de patients évaluables et hétérogénéité de l'état fonctionnel

Malgré l'effort des centres hospitaliers universitaires pour regrouper le plus grand nombre possible de patients dans le cadre de cette analyse, le nombre de patients évaluables demeure faible, ce qui est en concordance avec la prévalence d'une maladie rare. Le nombre de patients évaluables a aussi davantage diminué avec la répartition des patients en sous-groupes selon leur âge, selon l'outil et le moment des mesures. Le petit nombre de patients évaluables dans cette analyse n'a pas permis d'arriver à des conclusions statistiquement significatives.

L'hétérogénéité de l'état fonctionnel des patients est importante. L'efficacité obtenue varie selon l'état fonctionnel de départ de chaque patient. Il n'est donc pas possible de formuler des conclusions très solides à propos de l'efficacité du nusinersen dans ce contexte. Des ajustements sur le plan de la

catégorisation des patients pourraient optimiser l'évaluation de l'effet. Les catégories d'âge pédiatrique et adulte pourraient être remplacées par une catégorisation des groupes d'âge, en particulier pour les enfants, comme de 2 à 12 ans et plus de 12 ans, afin de tenir compte de l'augmentation des symptômes souvent observée vers l'âge de 12 ans – en raison de la croissance et de l'augmentation des bras de levier qui ont un impact négatif sur la puissance musculaire qui pourrait être déployée et sur la fonction. Les enfants pourraient être répartis selon l'état pubère. Des catégories d'états fonctionnels basées sur l'importance de l'atteinte, soit selon les catégories marcheurs (*walkers*), personnes qui sont indépendantes pour s'asseoir (*sitters*) et personnes dépendantes pour s'asseoir (*non sitters*) pourraient également être envisagées dans la poursuite du suivi de l'usage, et remplacer les catégories selon le type de l'amyotrophie spinale. Ces catégories reflètent mieux l'évolution des symptômes et favoriseraient une évaluation plus précise de l'effet.

## **Innocuité**

L'analyse des données montre que le nusinersen a été globalement bien toléré. Le devis rétrospectif ne permet pas d'établir avec certitude le lien de causalité entre les effets indésirables et le nusinersen.

Les outils utilisés pour identifier les effets indésirables ont varié selon les centres hospitaliers universitaires. Dans l'outil de collecte recommandé par l'INESSS, seuls les effets indésirables graves devaient être déclarés. Par exemple, une céphalée légère après l'injection, une protéinurie légère ou une lombalgie sont des effets qui n'ont pas été rapportés avec cet outil. Une déclaration plus complète des effets indésirables non graves est fort probable par les établissements qui ont utilisé le dossier médical comme outil de collecte.

Une discussion avec des cliniciens experts a permis de constater que le devis rétrospectif ne décrivait probablement pas bien les difficultés auxquelles peuvent être confrontés certains patients vis-à-vis de l'administration intrathécale. En effet, des cliniciens ont rapporté que cette voie était jugée incontournable, mais parfois difficilement acceptée par des patients, particulièrement les enfants, et dans le contexte de la nécessité de doses qui devront être répétées durant plusieurs années. L'impact sur la perception de cette voie d'administration sur la qualité de vie n'a pas pu être décrit. En pédiatrie, ces difficultés concordent avec l'importance de recourir à des techniques de sédation, administrées par des anesthésiologistes, pour diminuer le stress associé à l'administration intrathécale.

## **Forces**

### Suivi de l'usage d'un médicament dans le traitement d'une maladie rare

L'amyotrophie spinale étant une maladie rare, un faible nombre de patients reçoivent le nusinersen dans chaque centre hospitalier universitaire du Québec. Les symptômes présentés par les patients au moment de l'amorce du nusinersen varient, ce qui est en concordance avec la présentation de la maladie. Il existe également une variabilité de certaines modalités de prise en charge des patients selon les équipes cliniques de chaque établissement. L'obtention d'un portrait global de l'usage dans un seul centre hospitalier universitaire serait limitée par ces éléments. La collaboration des cinq établissements a permis d'inclure un plus grand nombre de patients afin d'obtenir un meilleur portrait de l'usage. Sans cette collaboration, la description de l'usage n'aurait été que parcellaire et n'aurait pu mettre en lumière les aspects à améliorer pour assurer un suivi bonifié.

Le souci du Programme de gestion thérapeutique des médicaments de tenir compte le plus possible des recommandations de l'INESSS sur les informations requises pour le suivi de l'usage a permis que des résultats en contexte de la vie réelle soient connus. Cette analyse descriptive répond le mieux possible au suivi demandé par l'INESSS.

La consultation de professionnels qui ont développé une expertise dans le traitement de l'amyotrophie spinale a permis de mieux interpréter les résultats de la collecte des données et de raffiner la description de l'usage en contexte de vie réelle. Ces collaborations sont incontournables pour garantir la capacité des centres hospitaliers universitaires à répondre à la recommandation de l'INESSS d'assurer le suivi de l'usage du nusinersen pour l'ensemble des patients.

L'objectivité du protocole de suivi de l'usage établi par le Programme de gestion thérapeutique des médicaments a permis une description globale de l'usage plus complète qu'une seule appréciation du point de vue clinique des professionnels exerçant auprès des patients. De plus, la méthodologie a rapporté des résultats dans un cadre comparable pour tous les patients.

## Limites

Le devis rétrospectif de cette analyse limite l'information disponible. Les données ont dû être interprétées le mieux possible, à partir de l'information telle que rapportée.

Le nombre de patients dans chaque sous-groupe est petit. Malheureusement, seuls les patients qui ont reçu le nusinersen dans les centres hospitaliers universitaires ont pu être inclus. Des patients qui sont suivis en neurologie ou en psychiatrie dans ces établissements mais qui ont reçu le nusinersen dans des centres ou des cliniques externes n'ont pas été inclus dans la cohorte. Il aurait été intéressant de pouvoir les inclure.

Certaines décisions ont été arbitraires. Plusieurs renseignements décrivant l'usage dans le contexte de la vie réelle n'ont pas pu être prévus lors de la réalisation du protocole avant la collecte ou l'analyse des données. Cette situation a parfois soulevé des questions et nécessité des ajustements en cours de démarche. Il est possible que certaines décisions prises arbitrairement n'aient pas été optimales.

À défaut d'un protocole détaillé, des décisions ont dû être prises de façon arbitraire ou à la suite d'une consultation avec des cliniciens experts durant l'analyse des données collectées. En voici quelques exemples :

- La stratégie du PGTM a été définie en raison de l'importance des données limitées avec la stratégie de l'INESSS.
- Moments des mesures:
  - Pour la mesure de base, une limite de 12 mois avant l'amorce du traitement a été établie pour la fonction respiratoire, alors qu'aucune limite n'a été établie pour la fonction motrice pour tenir compte du fait que l'état de plusieurs patients n'avait pas été évalué à une date proche de l'amorce du traitement, mais au cours des 12 mois précédents. Les experts cliniciens ont confirmé qu'une évaluation au cours des 12 mois avant l'amorce était acceptable compte tenu de l'évolution lente de la maladie. Par contre, le constat d'un manque d'uniformité pour les deux fonctions n'a été reconnu qu'au moment d'analyser les données. En se basant sur cette décision, 9 patients dont la fonction respiratoire a été évaluée avant les 12 mois précédant l'amorce ont été exclus de l'évaluation de l'effet, alors que le seul patient dont la fonction motrice a été évaluée dans le même écart de temps est demeuré inclus dans



l'évaluation de l'effet. Ce manque d'uniformité aurait probablement été évité avec un protocole défini avant le suivi de l'usage en contexte de vie réelle.

- Pour la mesure après 12 mois d'usage : l'écart de 2 mois a été jugé acceptable pour tenir compte des contraintes organisationnelles qui ne permettent pas une mesure uniforme pour tous les patients.
- Sélection des outils de mesure pour évaluer l'effet :
  - Face à une diversité d'outils plus grande que les outils recommandés par l'INESSS et à la variabilité de certaines modalités d'utilisation des outils, il a été nécessaire d'établir des critères ciblant les outils à inclure dans l'évaluation de l'efficacité. Un protocole défini avant le suivi de l'usage en contexte de vie réelle aurait assuré une meilleure uniformité.

L'impact de l'évolution des pratiques et des connaissances est difficile à faire ressortir par rapport aux résultats obtenus. Un décalage entre l'évolution des connaissances, les changements de pratique et l'observation de l'effet possible de ces changements est incontournable dans le contexte de la vie réelle.

L'interprétation nécessaire associée aux commentaires subjectifs rapportés par les patients, leur famille ou les professionnels limite la portée et les conclusions qui peuvent ressortir de l'information colligée. Le regroupement de commentaires selon neuf catégories entraîne aussi un risque d'interprétation de la part de la personne qui a colligé cette information.

Dans cette analyse, la période de suivi est courte compte tenu de l'évolution de la maladie. Dans cette étude, le recul n'étant pas très long, cet aspect demeure une limite. Il est plus difficile de comparer les résultats entre eux, puisqu'une grande variabilité entre les mesures est observée. Cependant, avec le temps, ce biais pourrait devenir moins significatif et il sera possible de donner un aperçu plus clair de l'efficacité dans le contexte de la vie réelle.

Le délai important entre la collecte des données et la publication de ce rapport n'a pu être évité, notamment en raison du contexte de la pandémie. Le suivi de l'usage au cours de l'année 2021 n'a pas pu être inclus dans cette analyse.

## SECTION 13 – RECOMMANDATIONS

---

À la lumière des résultats présentés dans cette analyse descriptive de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle, le Programme de gestion thérapeutique des médicaments est d'avis qu'il est important de tenir compte des faits suivants en vue de l'émission de recommandations.

### **Faits à considérer**

- L'importance de documenter l'usage en contexte de vie réelle a été reconnue par l'ACMTS, par l'INESSS et par les CHU.
- L'amyotrophie spinale est une maladie neurodégénérative. La durée de l'observation est actuellement courte par rapport à la durée possible du traitement et de la maladie.
- Les données décrivant l'usage du nusinersen sont limitées et la population des centres hospitaliers universitaires diffère des populations incluses dans les études cliniques, ce qui rend difficile la comparaison des résultats obtenus concernant l'efficacité.
- Le coût du traitement est très élevé.
- Les données manquantes sont un obstacle à l'évaluation de l'efficacité obtenue.
- La variabilité de la sélection et des modalités d'application des outils de mesure de l'efficacité est grande, ce qui est un obstacle à l'évaluation.
- L'outil de collecte de données (fiche) proposé par l'INESSS est peu utilisé et la variabilité des outils de collecte empêche une documentation des données qui serait fiable et complète.
- Les modalités de traitement et d'évaluation peuvent changer avec l'évolution des connaissances, et il est important de réduire la variabilité de ces modalités pour obtenir un suivi fiable de l'usage.
- Des données manquent en ce qui concerne les caractéristiques des patients traités.
- La catégorisation des patients selon le type d'atteinte I, II ou III ne reflète pas bien l'importance de l'atteinte fonctionnelle des patients, et cette classification devrait être revue.
- Depuis l'introduction du nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale, deux autres médicaments ont été ajoutés dans les options de traitement. La pertinence d'un suivi de l'usage de ces médicaments est tout autant justifiée (données limitées, coût élevé);
- Une transition éventuelle du nusinersen vers un autre médicament destiné au traitement de l'amyotrophie spinale est possible pour certains patients, selon l'efficacité ou l'innocuité obtenues ou selon leur appréciation du traitement. L'impact d'une telle transition n'est pas connu.
- La prise en charge de la patientèle pédiatrique est bien différente de celle de la patientèle adulte. Les enfants bénéficient plus souvent d'un accompagnement plus soutenu que les adultes. Le changement de prise en charge à l'âge adulte peut être vécu difficilement.

### **Recommandations**

Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments est d'avis qu'il est important d'assurer un suivi de l'usage le plus complet possible pour l'ensemble des patients. Les suggestions suivantes pourraient être implantées afin d'optimiser la qualité du suivi de l'usage du nusinersen et des autres médicaments destinés au traitement de l'amyotrophie spinale dans les centres hospitaliers universitaires :

1. Poursuivre le suivi de l'usage afin de décrire l'efficacité et l'innocuité du nusinersen à plus long terme.



2. Inclure tout nouveau patient dans le suivi de l'usage. S'assurer que tous les patients sont évalués à l'amorce du traitement et au moins tous les 12 mois par la suite. Planifier les évaluations pour qu'elles incluent tous les aspects fonctionnels : fonctions motrice et respiratoire, qualité de vie et capacité fonctionnelle.
3. Former une communauté de praticiens pour uniformiser les modalités de l'évaluation.
  - Établir un protocole pour la poursuite du suivi de l'usage. Ce protocole devra permettre de réduire le nombre des données manquantes et d'uniformiser les données rapportées. Il devra se conformer aux recommandations de l'INESSS en ce qui a trait aux informations minimalement requises. Il devra préciser le seuil de signification clinique dont on devra tenir compte.
  - Uniformiser les moments des mesures.
  - Uniformiser et optimiser la sélection des outils de mesure en privilégiant les tests validés ou ceux pour lesquels un consensus d'experts a été obtenu. Contribuer au développement de nouveaux outils mieux adaptés au contexte clinique.
  - Assurer la formation uniformisée des cliniciens affectés à la passation des tests.
  - Agir à titre de ressource en ce qui a trait à la prise en charge de l'amyotrophie spinale.

Cette communauté de praticiens serait un lieu de partage de connaissances sur l'amyotrophie spinale.

Un coordonnateur clinique provincial pourrait être désigné pour favoriser un consensus, prendre position et formuler rapidement des recommandations quant aux ajustements du protocole en vue de maintenir l'uniformisation des pratiques et d'optimiser le suivi de l'usage.

4. Améliorer et harmoniser l'outil de collecte des données. L'amélioration devrait cibler :
  - La possibilité de documenter en temps réel toute l'information nécessaire au suivi de l'usage par les équipes cliniques (p. ex. outil de collecte en ligne) et par les patients (p. ex. questionnaire en ligne sur la perception de la qualité de vie);
  - Faciliter les modalités d'accès et de transfert de l'information entre les établissements pour permettre le suivi de l'ensemble des données disponibles sur un même patient.
5. Compléter l'information manquante en ce qui concerne les caractéristiques de tous les patients, en particulier les caractéristiques génétiques – présence de mutation ou de délétion, nombre de copies du gène *SMN2*. Planifier la réalisation systématique des tests génétiques requis pour les futurs patients.
6. Prévoir l'ajout de renseignements pertinents aux d'informations actuellement requises comme:
  - Indicateurs de la gravité : ajouter les catégories qui décrivent l'importance de l'atteinte, soit marcheurs, personnes indépendantes pour s'asseoir et personnes dépendantes pour s'asseoir;
  - Nouveaux outils de mesure à intégrer (p. ex. dynamomètre).
7. Prévoir la disponibilité des ressources pour assurer le suivi adéquat de l'usage – p. ex. coordination, passation des tests par les physiothérapeutes et les ergothérapeutes, collecte et analyse des données.
8. Prévoir l'inclusion des nouveaux médicaments destinés au traitement de l'amyotrophie spinale, soit l'onasemnogène abéparvovec (Zolgensma<sup>md</sup>) et le risdiplam (Evrysdi<sup>md</sup>) dans le protocole de suivi de l'usage.

9. Prévoir l'ajout d'information qui permettra de préciser comment est vécue la transition du nusinersen vers un autre médicament destiné au traitement de l'amyotrophie spinale lorsqu'une telle transition est nécessaire.
10. Prévoir l'ajout d'information qui permettra de documenter comment est vécu le transfert des patients pédiatriques vers les cliniques qui offrent des soins aux patients adultes.

## SECTION 14 – CONCLUSION

---

L'évaluation par l'INESSS du nusinersen aux fins de son inscription à la *Liste des médicaments – Établissements* a été effectuée dans le contexte de la volonté ministérielle de favoriser un accès plus rapide aux thérapies innovantes, dont font partie les médicaments indiqués dans le traitement des maladies rares (Gouvernement du Québec 2017, INESSS 2018).

Dans le traitement de l'amyotrophie spinale des types II et III, l'INESSS a reconnu une valeur thérapeutique au traitement du type II de cette maladie chez les personnes qui satisfont aux critères de l'étude CHERISH. L'INESSS a reconnu une promesse de valeur thérapeutique pour le traitement de l'amyotrophie spinale de type II chez les personnes qui ne satisfont pas aux critères de la même étude, et pour le traitement de l'amyotrophie spinale de type III. La notion de promesse de valeur définie par l'INESSS est attribuée à des médicaments lorsque l'évaluation permet d'en apprécier « la valeur thérapeutique en plus de valoriser les exigences d'un suivi clinique, afin d'assurer un accès équitable et raisonnable aux médicaments requis par l'état de santé des Québécois ». La réalisation d'un suivi clinique est une des conditions posées par l'INESSS pour l'inscription à la *Liste des médicaments – Établissements*.

L'introduction du nusinersen pour le traitement de l'amyotrophie spinale chez les patients des centres hospitaliers universitaires du Québec s'est produite en même temps que s'élaboraient des tentatives d'organisation du suivi de l'usage dans les différents centres et par l'INESSS. Compte tenu de l'urgence d'offrir un traitement attendu par les patients, les établissements ont amorcé l'administration de ce médicament dès que cela a été possible. La chronologie détaillée des événements (section sur le contexte) permet de constater qu'un délai de plus d'un an s'est écoulé entre l'amorce du traitement dans les centres hospitaliers universitaires et la publication des recommandations de l'INESSS détaillant les informations minimalement requises pour le suivi de l'usage. Un protocole précisant les modalités de traitement et d'évaluation, accepté par tous les établissements, n'a pas été établi avant le début de l'usage. L'absence d'un tel protocole a constitué un obstacle important à la capacité des centres hospitaliers universitaires d'effectuer un suivi optimal, notamment à cause d'un manque de données disponibles et d'harmonisation sur le plan des modalités d'évaluation de l'effet du traitement.

Cette analyse a permis de constater que le contexte de la vie réelle est bien différent du contexte des études cliniques. La courte durée de l'analyse limite la portée des résultats et les populations spécifiques des centres hospitaliers universitaires, différentes de celles incluses dans les études, rendent plus difficile la comparaison des résultats. De plus, le contexte pandémique a complexifié le suivi et a fort probablement eu un impact sur l'efficacité observée.

Malgré ces obstacles, la collaboration des cinq centres hospitaliers universitaires a permis d'élaborer un protocole et un outil de collecte des données qui assurera, dans la mesure du possible, l'uniformité de l'information colligée et analysée.

Cette analyse a dressé un portrait global de l'usage du nusinersen dans les centres hospitaliers universitaires, qu'il n'aurait pas été possible d'obtenir avec des initiatives plus locales. Elle a montré que le suivi en contexte de vie réelle est faisable, mais qu'il est souhaitable d'améliorer plusieurs aspects pour assurer l'obtention d'un portrait global de l'usage du nusinersen dans les centres hospitaliers universitaires. Ainsi, avec une meilleure concertation des différentes équipes cliniques et un protocole optimisé, le suivi de l'usage sera amélioré et facilité.

Le nusinersen est un prototype des médicaments destinés au traitement des maladies rares. Cette analyse démontre que, pour optimiser l'usage ainsi que pour contribuer à l'avancement des connaissances, un suivi harmonisé et intégré à la pratique s'impose. Le modèle de cette analyse du suivi de l'usage pourra contribuer à orienter et aider au suivi de futurs médicaments innovants.

## SECTION 15 – AUTEURS ET RÉVISEURS

---

### Rédaction du document PGTM

Mme Éline Pelletier, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)  
Mme Aurélie Bleuse, assistante de recherche, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)  
Mme Marie-Claude Michel, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

### Consultation

Mme Monique Émond, physiothérapeute, Centre de réadaptation Marie-Enfant, CHU Sainte-Justine  
Mme Catherine Desautels, ergothérapeute, Centre de réadaptation Marie-Enfant, CHU Sainte-Justine  
Mme Josée Albert, inhalothérapeute, Centre de réadaptation Marie-Enfant, CHU Sainte-Justine

### Révision externe

Dre Cam-Tu Nguyen, pédiatre neurologue, CHU Sainte-Justine  
Dr Xavier Rodrigue, physiatre, Institut de réadaptation en déficience physique du Québec, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale et CHU de Québec – Université Laval

### Révision (membres du comité scientifique du PGTM)

M. Ghislain Bérard, pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)  
Dre Louise Deschênes, CHU de Québec – Université Laval  
Dr Paul Farand, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)  
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)  
Mme Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)  
Mme Marie-Claude Michel, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval  
Dr Philippe Ovetchkine, CHU Sainte-Justine (CHUSJ)  
Éline Pelletier, pharmacienne, CHU Sainte-Justine (CHUSJ)  
Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)  
Mme France Varin, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### Base de données Excel et compilation des résultats

Conception de l'outil de collecte des données : Mme Aurélie Bleuse, assistante de recherche, CHU Sainte-Justine

### Tests statistiques

M. Mahukpe Narcisse Ulrich Singbo, biostatisticien, CHU de Québec – Université Laval

### Collaboration à la collecte des données

Mme Aurélie Bleuse, assistante de recherche en pharmacie, CHU Sainte-Justine  
Mme Valérie Paquin, candidate au Pharm. D., CHU de Québec – Université Laval  
Mme Katherine Lepage, physiothérapeute, CHU de Québec – Université Laval

**Titre du document : Analyse descriptive de l'usage du nusinersen pour le traitement de l'amyotrophie spinale chez les enfants et les adultes dans les CHU du Québec.**

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 23 juin 2022.**

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.**

**Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le 31 octobre 2022.**

**Disponible sur le site Web du PGTM : [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)**

## ANNEXES

# ANNEXE I - FORMULAIRE DE COLLECTE DE DONNÉES RECOMMANDÉ PAR L'INESSS

---



**USAGE DU NUSINERSEN**  
(SERVICES MÉDICAUX)

Voir les directives aux 2 dernières pages pour remplir le formulaire

Nom de l'enfant		
Prénoms		
N° de dossier		Date de naissance
		Mois / Anné / Jour
Sexe		N° d'assurance maladie
<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		

<b>INFORMATION À COLLIGER AU MOMENT DE LA PREMIÈRE ADMINISTRATION DU NUSINERSEN</b>		
Type d'AS : <input type="checkbox"/> type I <input type="checkbox"/> type II <input type="checkbox"/> type III <input type="checkbox"/> présymptomatique		
Date du diagnostic génétique (AAAA/MM/JJ) : ____/____/____		
Confirmation génétique de l'AS: <input type="checkbox"/> mutation du gène SMN1 <input type="checkbox"/> délétion du gène SMN1		
Nombre de copies du gène SMN2 : <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> ≥5 <input type="checkbox"/> inconnu		
Présence de symptômes <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non   Si oui, date de début des symptômes (AAAA/MM) : ____/____		
<b>INFORMATION À COLLIGER AU MOMENT DE CHAQUE ADMINISTRATION DU NUSINERSEN</b>		
Établissement de santé: _____		Interventions lors de l'administration: <input type="checkbox"/> aucune autre intervention <input type="checkbox"/> anesthésie <input type="checkbox"/> radiologie <input type="checkbox"/> hospitalisation (> 1 jour): ____ jours <input type="checkbox"/> autres (spécifier: _____)
Date de l'administration (AAAA/MM/JJ) ____/____/____		
Dose administrée: <input type="checkbox"/> dose standard (12 mg) <input type="checkbox"/> autre dose: ____ mg		
Nombre de doses administrées jusqu'à présent: _____		
Effets indésirables graves liés au nusinersen : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non applicable (1 <sup>re</sup> administration) <input type="checkbox"/> Non		
Si oui, préciser: <input type="checkbox"/> anomalies de la coagulation <input type="checkbox"/> toxicité rénale <input type="checkbox"/> hydrocéphalie <input type="checkbox"/> méningite aseptique <input type="checkbox"/> autres (spécifier: _____) <input type="checkbox"/> effets indésirables qui mènent à l'arrêt du nusinersen (lesquels: _____)		
<b>INFORMATION À COLLIGER MINIMALEMENT À L'AMORCE DU TRAITEMENT PAR LE NUSINERSEN PUIS AUX 12 MOIS</b>		
Fonction respiratoire		
Capacité vitale forcée	% de la valeur théorique: _____	Date de l'évaluation (AAAA/MM/JJ): ____/____/____
Débit expiratoire de pointe à la toux	Débit d'air en litre / minute: _____	Date de l'évaluation (AAAA/MM/JJ): ____/____/____
Traitements pharmacologiques antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de l'AS		
Traitements pharmacologiques reçus lors d'essais cliniques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser les traitements pharmacologiques reçus : _____
<b>INFORMATION À COLLIGER AUX 12 MOIS</b>		
Support de ventilation dans les 3 derniers mois	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser: <input type="checkbox"/> trachéotomie, nombre moyen d'heures/jour : ____ <input type="checkbox"/> ventilation non invasive (B pap), nombre moyen d'heures/jour : ____
Tube gastro-intestinal	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser la date (AAAA/MM/JJ) : ____/____/____
Chirurgie scoliotique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser la date (AAAA/MM/JJ) : ____/____/____
Hospitalisations toutes causes confondues	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser brièvement les causes: _____
<b>INFORMATION À COLLIGER S'IL Y A LIEU (AAAA/MM/JJ)</b>		
Date d'arrêt du nusinersen: ____/____/____	Date du décès: ____/____/____	



**USAGE DU NUSINERSEN**

(SERVICES EN RÉADAPTATION)

Voir les directives aux 2 dernières pages pour remplir le formulaire

Nom de l'utilisateur		
Prénoms		
N° de dossier		Date de naissance
		Année    Mois    Jour
Sexe		N° d'assurance maladie
<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		

INFORMATION À COLLIGER MINIMALEMENT À L'AMORCE DU TRAITEMENT PAR LE NUSINERSEN PUIS AUX 12 MOIS				
Services en réadaptation	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser la fréquence: <input type="checkbox"/> 1 à 2 fois par semaine <input type="checkbox"/> ≥ 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> autres fréquences, préciser: _____		
Établissement où les services en réadaptation ont été effectués: _____				
Fonction motrice				
Outil de mesure (à sélectionner selon l'âge et le statut fonctionnel de l'utilisateur)	Score	Non applicable	Date de l'évaluation (AAAA/MM/JJ)	Initiales du professionnel
HINE, section 2	____ / 26	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	____
CHOP INTEND	____ / 64	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	____
CHOP ATEND	____ / 52	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	____
HFMSE	____ / 66	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	____
RULM	____ / 37	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	____
6MWT	Distance: ____ mètres Nombre de pauses: ____	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	____
Capacité fonctionnelle et qualité de vie				
Outil de mesure (à compléter selon l'âge de l'utilisateur)	Score	Non applicable	Date de l'évaluation (AAAA/MM/JJ)	Initiales du professionnel
SMAFRS	____ / 50	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	____
PedsQL 4.0	Par l'utilisateur: ____ / 100 Par le parent: ____ / 100	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	____
PedsQL 3.0	Par l'utilisateur: ____ / 100 Par le parent: ____ / 100	<input type="checkbox"/>	____ / ____ / ____	____
Changements perçus par l'utilisateur ou le parent (si nécessaire, à documenter à l'Annexe 1): _____			____ / ____ / ____	____
Changements perçus par le professionnel de la santé (si nécessaire, à documenter à l'Annexe 2): _____			____ / ____ / ____	____
INFORMATION À COLLIGER AUX 12 MOIS				
Autres compétences motrices acquises: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, préciser: _____			Date de l'évaluation (AAAA/MM/JJ) ____ / ____ / ____	Initiales du professionnel ____

**USAGE DU NUSINERSEN  
(SERVICES MÉDICAUX ET  
SERVICES EN RÉADAPTATION)**

Nom de l'usager			
Prénoms			
N° de dossier		Date de naissance	
		Jour	Mois
		Année	
Sexe		N° d'assurance maladie	
<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F			


**Signature des professionnels ayant rempli le formulaire**

<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
(Nom, prénom)		(Signature)	(N° de pratique)
<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
(Nom, prénom)		(Signature)	(N° de pratique)
<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
(Nom, prénom)		(Signature)	(N° de pratique)
<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
(Nom, prénom)		(Signature)	(N° de pratique)

**USAGE DU NUSINERSEN  
(COMPLÉMENT D'INFORMATION)**

Nom (et Prénoms)		
Profession		
N° de dossier	Date de naissance	
	Année	Mois Jour
Sexe	N° d'association maladie	
<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		

**ANNEXE 1**

<b>Changements perçus par l'utilisateur ou le parent:</b>	<a href="#">Retour</a> 
Complément d'information (optionnel)	

**USAGE DU NUSINERSEN  
(COMPLÉMENT D'INFORMATION)**

Nom de l'usage		
Prénoms		
N° de dossier		Date de naissance
	Année	Mois Jour
Sexe		N° d'assurance maladie
<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F	

**ANNEXE 2**

<b>Changements perçus par le professionnel de la santé:</b>	<a href="#">Retour</a> 
Complément d'information (optionnel)	

**DIRECTIVES D'UTILISATION**

Ne pas utiliser le présent formulaire pour documenter l'usage d'autres médicaments que le nusinersen.

**DIRECTIVES GÉNÉRALES**

- Remplir un formulaire selon les fréquences indiquées dans les entêtes pour les sections sur les services médicaux (au moment de la première administration, à chaque administration et aux 12 mois) et les services en réadaptation (à l'amorce du traitement et aux 12 mois).
- Les services en réadaptation à documenter sont ceux effectués par un professionnel de la santé.
- Pour l'utilisateur de 2 à 4 ans, seul le parent doit remplir les outils PedsQL 4.0 et 3.0.
- Lorsque le SMAFRS ou le PedsQL 4.0 et 3.0 sont non applicables, se limiter à documenter de façon qualitative les changements de la capacité fonctionnelle ou de la qualité de vie perçus par l'utilisateur, le parent ou le professionnel de la santé.
- Le 6MWT doit se faire sans une aide à la marche ou d'orthèses (sans aide technique).

**RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES****FONCTION RESPIRATOIRE**

Capacité vitale forcée: à mesurer chez les usagers âgés de plus de 5 ans qui peuvent effectuer ce test par spirométrie

Débit expiratoire de pointe à la toux : à mesurer chez les usagers âgés de plus de 5 ans qui peuvent effectuer ce test au moyen d'un débitmètre de pointe

**FONCTION MOTRICE**

Outil de mesure	Score total	Population	Statut fonctionnel
HINE, section 2	0 à 26	Enfants âgés de 2 à 24 mois	Incapables de s'asseoir sans appui
CHOP INTEND	0 à 64	Nourrissons et enfants âgés < 24 mois ou enfants ≥ 24 mois incapables de s'asseoir	Incapables de s'asseoir sans appui
CHOP ATEND	0 à 52	Adultes	Incapables de s'asseoir sans appui
HFMSE	0 à 66	Enfants âgés > 24 mois	Capables de s'asseoir sans appui ou de marcher avec ou sans assistance
RULM	0 à 37	Enfants âgés ≥ 30 mois ou adultes	Capables de s'asseoir sans appui ou de marcher avec ou sans assistance
6MWT	Distance parcourue en 6 minutes et nombre de pauses requises	Enfants (préférentiellement de plus de 5 ans) ou adultes	Capables de marcher

**Autres compétences motrices acquises:** pour documenter (1) certains changements subtils que les outils de mesure de la fonction motrice ci-dessus ne détecteraient pas, (2) les résultats des évaluations de la fonction motrice obtenus à l'aide d'autres outils de mesure que ceux ci-dessus.

**DIRECTIVES D'UTILISATION**

Ne pas utiliser le présent formulaire pour documenter l'usage d'autres médicaments que le nusinersen.

**DIRECTIVES GÉNÉRALES (SUITE)****CAPACITÉ FONCTIONNELLE ET QUALITÉ DE VIE**

Outil de mesure	Score total	Population
SMAFRS (capacité fonctionnelle)	0 à 50	Adultes
PedsQL 4.0 (module général)	0 à 100	Enfants âgés ≥ 2 ans et adultes
PedsQL 3.0 (module neuromusculaire)	0 à 100	Enfants âgés ≥ 2 ans et adultes
Changements de la capacité fonctionnelle ou de la qualité de vie perçus par l'utilisateur ou le parent	Documenter de façon qualitative les effets du nusinersen	Enfants et adultes
Changements de la capacité fonctionnelle ou de la qualité de vie perçus par le professionnel de la santé	Documenter de façon qualitative les effets du nusinersen	Enfants et adultes

**UNE FOIS LE FORMULAIRE REMPLI**

- Conserver le formulaire dans le dossier médical de l'utilisateur selon les règles en vigueur de l'établissement et le transmettre si possible aux autres professionnels de la santé qui suivent l'utilisateur.
- Transmettre le formulaire papier à l'INESSS à chaque fois qu'il est rempli: pour les services médicaux, il doit être transmis au moment de la première administration, à chaque administration et aux 12 mois, pour les services en réadaptation, il doit être transmis minimalement à l'amorce du traitement et aux 12 mois.

*Abréviations : AS: Amyotrophie spinale, CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP ATEND: Children's Hospital of Philadelphia Adult Test of Neuromuscular Disorders, HFMSSE: Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded, HINE, section 2: Hammersmith Infant Neurological Exam, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, RULM: Revised Upper Limb Module, SMAFRS: Spinal Muscular Atrophy Functional Rating Scale, 6MWT: 6-Minute Walk Test.*



## ANNEXE II - RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SUR LA FONCTION MOTRICE : SOUS-ANALYSE SELON LE TYPE DE L'AMYOTROPHIE SPINALE

Le degré de gravité de l'atteinte et l'évolution naturelle sont différents pour les personnes atteintes des types II et III de l'amyotrophie spinale (continuum). Ces deux populations ont été observées ensemble dans plusieurs études cliniques, alors qu'une réponse différente est possible compte tenu du degré de gravité et de l'évolution naturelle qui sont différents. Afin de vérifier cette hypothèse, une comparaison du nombre de patients qui ont atteint le seuil de signification clinique pour chacun de ces types a été effectuée.

Tableau 46 - Proportion d'ENFANTS qui ont obtenu une AMÉLIORATION MINIMALE du score<sup>39</sup> - TYPE II et III

		Enfants évaluables <sup>41</sup> (N)	Enfants avec amélioration (N/N évaluables) (%)		
			Moments des mesures (mois)		
			[6-9]	[10-14]	[15-20]
<b>6MWT</b>	Type II	2	0/1	0/2	0/1
	Type III	5	1/2 <i>p</i> = 1,000	0/2	1/2 <i>p</i> = 1,000
<b>HFMS /40</b>	Type II	15	1/11	2/8	3/6
	Type III	5	0/3 <i>p</i> = 1,000	0/3 <i>p</i> = 0,5636	0/3 <i>p</i> = 0,4643
<b>HFMS /66</b>	Type II	14	1/8	3/8	4/8
	Type III	9	3/5 <i>p</i> = 0,2168	2/4 <i>p</i> = 1,0000	1/5 <i>p</i> = 0,5649
<b>RULM</b>	Type II	21	7/18	5/9	4/9
	Type III	5	1/3 <i>p</i> = 1,000	1/3 <i>p</i> = 1,000	1/4 <i>p</i> = 0,6084

L'analyse statistique à l'aide du test Chi-carré de Pearson comparant les 2 types n'a pas déterminé de différence statistiquement significative entre le nombre d'enfants avec amélioration minimale du score entre les types II et III pour aucune comparaison. La valeur de *P* s'est avérée supérieure à 0,05. Il est possible que le petit nombre de patients inclus dans chacun des groupes explique ce résultat.

Tableau 47 - Proportion d'ENFANTS sans DÉTÉRIORATION<sup>40</sup> - TYPE II et III

		Enfants évaluables <sup>41</sup> (N)	Enfants avec sans détérioration (N/N évaluables) (%)		
			Moments des mesures (mois)		
			[6-9]	[10-14]	[15-20]
<b>6MWT</b>	Type II	2	1/1	1/2	1/1
	Type III	5	1/2 <i>p</i> = 1,000	2/2 <i>p</i> = 1,000	1/2 <i>p</i> = 1,000
<b>HFMS /40</b>	Type II	15	3/11	5/8	5/6
	Type III	5	0/3 <i>p</i> = 0,5467	0/3 <i>p</i> = 0,1818	0/3 <i>p</i> = 0,0476
<b>HFMS /66</b>	Type II	14	3/8	6/8	6/8
	Type III	9	3/5 <i>p</i> = 0,5921	2/4 <i>p</i> = 0,5475	4/5 <i>p</i> = 1,000
<b>RULM</b>	Type II	21	12/18	7/9	5/9
	Type III	5	2/3 <i>p</i> = 1,000	2/3 <i>p</i> = 1,000	3/4 <i>p</i> = 0,6084

Certains outils ne sont pas inclus dans ce tableau parce qu'aucun enfant n'était évaluable (HFMS / 69, CHOP INTEND / 64), parce qu'aucun enfant de type II n'était évaluable (TUG, MARCHE – surface plane) ou parce qu'un seul enfant était évaluable pour le type II et pour le type III (N faible) (MARCHE – escalier).

L'analyse statistique à l'aide du test Chi-carré de Pearson comparant les 2 types n'a pas déterminé de différence statistiquement significative entre le nombre d'enfants sans détérioration entre les types II et III pour la plupart des comparaisons. Une différence statistiquement significative a été trouvée pour un sous-groupe correspondant à la durée de

<sup>39</sup> AMÉLIORATION définie par une différence minimale du score selon le tableau 24

<sup>40</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une différence minimale du score  $\geq 0$

<sup>41</sup> Le nombre de patients évaluables diffère de celui des tableaux précédents, en raison de l'impossibilité d'identifier précisément le type d'AS pour certains patients.

traitement la plus longue (en gras dans le tableau).

Tableau 48 - Proportion d'ADULTE qui ont obtenu une AMÉLIORATION MINIMALE du score<sup>42</sup> - TYPE II et III

		Adultes évaluables <sup>44</sup> (N)	Adultes avec amélioration (N/N évaluables) (%)		
			Moments des mesures (mois)		
			[6-9]	[10-14]	[15-20]
<b>HFMSE/66</b>	Type II	1	0/1		0/1
	Type III	11	1/8 p = 1,000	0/0 0/4	2/6 p = 1,000
<b>HFMSE/69</b>	Type II	8	1/2	1/8	0/0
	Type III	7	2/3 p = 1,000	3/7 p = 0,2821	0/0
<b>RULM</b>	Type II	5	1/2	2/4	1/1
	Type III	12	4/9 p = 1,000	1/5 P = 0,5238	1/5 p = 0,3333

Certains outils ne sont pas inclus dans ce tableau parce qu'aucun adulte de type II n'était évaluable (6MWT et HFMS / 40).

L'analyse statistique à l'aide du test Chi-carré de Pearson comparant les 2 types n'a pas déterminé de différence statistiquement significative entre le nombre d'adultes avec amélioration minimale du score entre les types II et III pour aucune comparaison. La valeur de P s'est avérée supérieure à 0,05.

Tableau 49 - Proportion d'ADULTE sans DÉTÉRIORATION<sup>43</sup> - TYPE II et III

		Adultes évaluables <sup>44</sup> (N)	Adultes avec amélioration (N/N évaluables) (%)		
			Moments des mesures (mois)		
			[6-9]	[10-14]	[15-20]
<b>HFMSE/66</b>	Type II	1	1/1	0/0	1/1
	Type III	11	4/8 p = 1,000	1/4	3/6 p = 1,000
<b>HFMSE/69</b>	Type II	8	1/2	1/8	0/0
	Type III	7	2/3 p = 1,000	3/7 p = 0,2821	0/0
<b>RULM</b>	Type II	5	1/2	3/4	1/1
	Type III	12	6/9 p = 1,000	1/5 p = 0,2063	1/5 p = 0,3333
<b>CHOP INTEND/ 64</b>	Type II	7	1/1	4/7	0/0
	Type III	5	0/1 p = 1,000	2/5 p = 1,000	0/0
<b>MARCHE (surface plane)</b>	Type II	1	0/1	0/1	0/0
	Type III	5	1/4 p = 1,000	2/3 p = 1,000	0/1

Certains outils ne sont pas inclus dans ce tableau parce qu'aucun adulte de type II n'était évaluable (6MWT, HFMS / 40, TUG, MARCHE –escalier).

L'analyse statistique à l'aide du test Chi-carré de Pearson comparant les 2 types n'a pas déterminé de différence statistiquement significative entre le nombre d'adultes sans détérioration entre les types II et III pour aucune comparaison. La valeur de P s'est avérée supérieure à 0,05.

<sup>42</sup> AMÉLIORATION définie par une différence minimale du score selon le tableau 24

<sup>43</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une différence minimale du score  $\geq 0$

<sup>44</sup> Le nombre de patients évaluables diffère de celui des tableaux précédents, en raison de l'impossibilité d'identifier précisément le type d'AS pour certains patients.



## ANNEXE III - RÉSULTATS – EFFICACITÉ DU NUSINERSEN SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE : SOUS-ANALYSE SELON LE TYPE DE L'AMYOTROPHIE SPINALE

Tableau 50 - Proportion d'ENFANTS sans DÉTÉRIORATION<sup>45</sup> - TYPES II et III

		Enfants évaluables (N)	Enfants avec amélioration (N/N évaluables) (%)		
			Moments des mesures (mois)		
			[6-9]	[10-14]	[15-20]
CVF	Type II	23	0/12	5/13	<b>4/15</b>
	Type III	5	0/0	2/2	<b>4/4</b>
			$p = 0,2000$		$p = 0,0181$
DET	Type II	10	0/3	10/4	3/4
	Type III	1	0/0	0/0	1/1
			$p = 1,000$		

L'analyse statistique à l'aide du test du chi carré de Pearson comparant les deux types n'a pas déterminé de différence statistiquement significative entre le nombre d'enfants sans détérioration selon les types SII et III pour la plupart des comparaisons. Une différence statistiquement significative a été trouvée pour un sous-groupe correspondant à la durée de traitement la plus longue (en gras dans le tableau).

Tableau 51 - Proportion d'ADULTES sans DÉTÉRIORATION<sup>45</sup> - TYPES II et III

		Adultes évaluables (N)	Adultes avec amélioration (N/N évaluables) (%)		
			Moments des mesures (mois)		
			[6-9]	[10-14]	[15-20]
CVF	Type II	-	2/3	3/8	1/1
	Type III	20	5/10	8/14	2/3
			$p = 1,000$		$p = 0,6594$
DET	Type II	2	1/1	0/1	1/1
	Type III	7	1/5	0/2	1/3
			$p = 0,3333$		$p = 1,000$

L'analyse statistique à l'aide du teste du chi carré de Pearson comparant les deux types n'a pas déterminé de différence statistiquement significative entre le nombre d'adultes sans détérioration selon les type II et III, et pour aucune comparaison. La valeur de p s'est avérée supérieure à 0,05.

<sup>45</sup> ABSENCE DE DÉTÉRIORATION définie par une différence minimale du score  $\geq 0$

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. ACMTS. Nusinersen. Sommaire du rapport d'examen clinique. Janvier 2018.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525\\_Spinraza%20Summary\\_f.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza%20Summary_f.pdf)
2. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation des médicaments aux fins d'inscription. Évolution des modalités. Juillet 2028.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Processus/evolution\\_des\\_modalites\\_C3%29s\\_Rx\\_juillet2018.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Processus/evolution_des_modalites_C3%29s_Rx_juillet2018.pdf)
3. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Spinraza. Avis transmis à la ministre. Inscription avec conditions. Amyotrophie spinale 5q de type II, de type III et présymptomatique. Décembre 2018.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Janvier\\_2019/Spinraza\\_2018\\_12.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2019/Spinraza_2018_12.pdf) (Consulté novembre 2020)
4. Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé (ACMTS). Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS. Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (Finale). Nusinersen (Spinraza – Biogen Canada). Décembre 2017.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525\\_Spinraza\\_complete\\_Dec\\_22\\_17\\_f.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17_f.pdf)
5. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Spinraza – Amyotrophie spinale 5q. Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements (amyotrophie spinale 5q de type I) et Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Valeur thérapeutique (amyotrophie spinale 5q de type II, de type III, et pré symptomatique). Décembre 2017.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Decembre\\_2017/Spinraza\\_2017\\_12.pdf?sword\\_list%5B0%5D=spinraza&no\\_cache=1](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2017/Spinraza_2017_12.pdf?sword_list%5B0%5D=spinraza&no_cache=1)
6. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Spinraza – Amyotrophie spinale 5q. Décision de la ministre : Inscrire à la Liste Établissements – Médicament d'exception. Novembre 2018.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Decembre\\_2017/Spinraza\\_2018\\_11.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2017/Spinraza_2018_11.pdf)
7. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Spinraza – Amyotrophie spinale 5q de type II, de type III et présymptomatique. Avis transmis à la ministre en décembre 2018. Décembre 2018.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Janvier\\_2019/Spinraza\\_2018\\_12.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2019/Spinraza_2018_12.pdf)
8. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Recommandations sur les informations requises pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle. Février 2020.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS\\_Avis\\_Nusinersen.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Avis_Nusinersen.pdf)
9. Biogen Canada. Spinraza. Monographie. 20 avril 2020. 40 p.  
[https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00058577.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00058577.PDF)
10. Wadman RI et coll. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III (Review). Cochrane Database Syst Rev 2020, 6(1) :CD00682.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995983/>
11. Hoy SM. Nusinersen : A review in 5q spinal muscular atrophy. CNS Drugs 2018 ; 32 : 689-96.

12. Mercuri E et coll. For the CHERISH Study Group. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *NEJM* 2018a; 378(7) : 625-35.
13. Darras BT et coll. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy. Long-term results from the phase 1 / 2 studies. *Neurology* 2019; 92:e2492-e2506.
14. Hodgkinson VL, Chapman K, Izenberg A, et coll. Response to Provincial Governments' decisions regarding monitoring for adults with spinal muscular atrophy. *Can J Sci* 2021;48 :201-3.
15. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, et coll. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy : a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet neurol* 2020; 19 :317-25.
16. Slayter J et coll. A Canadian Adult Spinal Muscular Atrophy Outcome Measures Toolkit: Results of a National Consensus using a Modified Delphi Method. *J Neuromusc Dis* 2021; 8: 579–588.
17. Gouvernement du Québec. L'innovation prend vie. 2017.  
[https://www.economie.gouv.qc.ca/fileadmin/contenu/publications/administratives/strategies/sciences\\_vie/strategie\\_sciences\\_vie.pdf](https://www.economie.gouv.qc.ca/fileadmin/contenu/publications/administratives/strategies/sciences_vie/strategie_sciences_vie.pdf)
18. INESSS. Évaluation des médicaments aux fins d'inscription Évolution des modalités 2018.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Processus/evolution\\_des\\_modalites/C3%A9s\\_Rx\\_juillet2018.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Processus/evolution_des_modalites/C3%A9s_Rx_juillet2018.pdf)

## **NOTE : MODIFICATIONS APPORTÉES À LA VERSION INITIALE DU RAPPORT**

---

**Analyse descriptive de l'usage du nusinersen pour le traitement de l'amyotrophie spinale chez les enfants et les adultes dans les CHU du Québec.**

### **NOTE**

Nous aimerions porter à votre attention trois modifications apportées au rapport de l'analyse descriptive du nusinersen pour le traitement de l'amyotrophie spinale chez les enfants et les adultes dans les CHU du Québec.

Ces modifications ont été intégrées à la version du rapport disponible sur le site du PGTM. Un encadré a été ajouté pour les détailler.

Nous tenons à préciser que ces modifications ne changent pas les recommandations du rapport.

### **MODIFICATIONS**

#### **1) Précision apportée à la recommandation no. 3**

Afin de préciser que le coordonnateur clinique devrait être en mesure d'effectuer des interventions destinées aux praticiens de tous les centres du Québec œuvrant auprès des patients atteints d'amyotrophie spinale, l'adjectif « provincial » a été ajouté au texte de l'avis scientifique du PGTM.

3 - Former une communauté de praticiens pour uniformiser les modalités d'évaluation.

Un coordonnateur clinique provincial pourrait être désigné pour favoriser un consensus, prendre position et formuler rapidement des recommandations quant aux ajustements du protocole en vue de maintenir l'uniformisation des pratiques et d'optimiser le suivi de l'usage.

2) **Correction des résultats de la variation du nombre de patients évaluables entre la stratégie du PGTM et celle de l'INESSS.**

Afin d'illustrer la variation apportée par la stratégie du PGTM comparativement à la stratégie de l'INESSS, les résultats de la variation indiquée au tableau 23 ont été modifiés comme suit :

Tableau 52 - Variation du nombre de patients évaluables entre les deux stratégies

	Nombre de patients évaluables <sup>1</sup>					
	Enfants		Variation (%)	Adultes		Variation (%)
	Stratégie INESSS	Stratégie PGTM		Stratégie INESSS	Stratégie PGTM	
Fonction motrice	35	79	126 %	19	45	137 %
Fonction respiratoire	22	50	127 %	22	41	86 %
Qualité de vie	6	37	517 %	20	27	35 %
Total	63	166	163 %	61	113	85 %

La variation la plus importante est l'augmentation du nombre d'enfants évaluables avec les outils mesurant la qualité de vie. Globalement, le nombre de patients évaluables est beaucoup plus grand pour la stratégie du PGTM que pour la stratégie de l'INESSS.

### 3) Correction de quelques résultats concernant les caractéristiques du traitement – interventions requises et continuum de soins

L'expression en pourcentage de quelques valeurs ont été corrigées dans le tableau 13, comme suit :

Tableau 53 - Caractéristiques du traitement - Interventions requises et continuum de soins

	Enfants N (%)	Adultes N (%)
Nombre total de doses	56	56
	450 (55 %)	361 (45 %)
<b>Interventions</b>		
Neurologue	276 (61 %)	129 (36 %)
Anesthésiste	197 (44 %)	38 (11 %)
Inhalothérapeute	145 (32 %)	14 (4 %)
Radiologue	92 (20 %)	184 (51 %)
<b>Lieu d'administration</b>		
Salle de sédation/Bloc opératoire	217 (48 %)	0 (0 %)
Salle de radiologie d'intervention	80 (18 %)	184 (51 %)
Salle d'opération	41 (9 %)	4 (1,1 %)
Centre de jour	28 (6 %)	169 (47 %)
Clinique privée	19 (4 %)	0 (0 %)
Hors CHU	4 (0,9 %)	0 (0 %)
Chambre d'hospitalisation	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)
Salle de sédation/Soins intensifs	1 (0,2 %)	0 (0 %)
Inconnu	58 (13 %)	2 (0,6 %)
<b>Hospitalisations après l'administration</b>		
	53	3**

\*\*Patients venant de loin

Présenté et approuvé par le comité scientifique du CS le 30 novembre 2022.