

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Efficacité et innocuité de
l'onasemnogène abéparvovec, du
nusinersen et du risdiplam dans le
traitement de l'amyotrophie spinale 5q

Revue systématique

Annexes complémentaires

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport Efficacité et innocuité de l'onasemnogène abéparvovec, du nusinersen et du risdiplam dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site Web.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport La diète cétogène dans le traitement de l'épilepsie réfractaire aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A	1
Stratégies de repérage de l'information scientifique	1
ANNEXE B	3
Sélection des documents : listes et raisons des exclusions	3
ANNEXE C	9
Évaluation de la qualité méthodologique des documents	9
Onasemnogène abéparvovec	9
Nusinersen	11
Risdiplam	16
ANNEXE D	17
Caractéristiques des études primaires retenues	17
Onasemnogène abéparvovec	17
Nusinersen	24
Risdiplam	68
ANNEXE E	71
Extraction des données scientifiques concernant l'efficacité et l'innocuité de l'onasemnogène abéparvovec	71
Extraction des données scientifiques concernant l'efficacité et l'innocuité du nusinersen	80
Extraction des données scientifiques concernant l'efficacité et l'innocuité du risdiplam	116
ANNEXE F	128
Appréciation de la preuve scientifique	128
ANNEXE H	152
Commentaires des lecteurs externes	152
RÉFÉRENCES	181

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A-1	Bases de données bibliographiques	1
Tableau B-1	Liste des documents retenus pour répondre aux questions de recherche concernant l'onasemnogène abéparvovec	4
Tableau B-2	Liste des documents retenus pour répondre aux questions de recherche concernant le nusinersen	5
Tableau B-3	Liste des documents retenus pour répondre aux questions de recherche concernant le risdiplam	8
Tableau C-1	Évaluation de la qualité méthodologique d'articles scientifiques ayant publié des résultats d'études primaires analytiques portant sur l'onasemnogène abéparvovec à l'aide de la grille ASPC	9

Tableau C-2	Évaluation de la qualité méthodologique d'un article scientifique ayant publié des résultats d'une étude primaire descriptive portant sur l'onasemnogène abéparvovec à l'aide de la grille ASPC.....	10
Tableau C-3	Évaluation de la qualité méthodologique d'articles scientifiques ayant publiés des résultats d'études primaires analytiques portant sur le nusinersen à l'aide de la grille ASPC.....	11
Tableau C-4	Évaluation de la qualité méthodologique d'articles scientifiques ayant publiés des résultats d'études primaires descriptives portant sur le nusinersen à l'aide de la grille ASPC.....	15
Tableau C-5	Évaluation de la qualité méthodologique d'un article scientifique ayant publié des résultats d'une étude primaire descriptive portant sur le risdiplam à l'aide de la grille ASPC.....	16
Tableau D-1	Caractéristiques de Mendell, 2017	17
Tableau D-2	Caractéristiques de Al-Zaidy, 2019.....	19
Tableau D-3	Caractéristiques de Day, 2021	21
Tableau D-4	Caractéristiques de Chiriboga, 2016	24
Tableau D-5	Caractéristiques de Finkel, 2016	25
Tableau D-6	Caractéristiques de Finkel, 2017	27
Tableau D-7	Caractéristiques d'Aragon-Gawinska, 2018	30
Tableau D-8	Caractéristiques de Mercuri, 2018.....	32
Tableau D-9	Caractéristiques de Pechmann, 2018.....	34
Tableau D-10	Caractéristiques de Darras, 2019	35
Tableau D-11	Caractéristiques de De Vivo, 2019	37
Tableau D-12	Caractéristiques de Olsson, 2019.....	39
Tableau D-13	Caractéristiques de Walter, 2019	40
Tableau D-14	Caractéristiques de Audic, 2020.....	41
Tableau D-15	Caractéristiques de Chen, 2021	43
Tableau D-16	Caractéristiques de De Wel, 2021	45
Tableau D-17	Caractéristiques de Hagenacker, 2020	47
Tableau D-18	Caractéristiques de Lavie, 2021	50
Tableau D-19	Caractéristiques de Maggi, 2020	51
Tableau D-20	Caractéristiques de Mendonça, 2021	53
Tableau D-21	Caractéristiques de Szabo, 2020.....	55
Tableau D-22	Caractéristiques de Acsadi, 2021	56
Tableau D-23	Caractéristiques de Chan, 2021	59
Tableau D-24	Caractéristiques de Gomez-Garcia, 2021	61
Tableau D-25	Caractéristiques de Konersman, 2021	63
Tableau D-26	Caractéristiques de Osredkar, 2021	65
Tableau D-27	Caractéristiques de Pane, 2021	67
Tableau D-28	Caractéristiques de Baranello, 2021.....	68
Tableau E-1	Mendell, 2017 – Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy	71

Tableau E-2	Al-Zaidy, 2019 – AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: Comparative study with a prospective natural history cohort	73
Tableau E-3	Mendell, 2019 – AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Long-term follow-up from the phase 1 clinical trial	74
Tableau E-4	Mercuri, 2020 – Onasemnogene aveparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Phase 3 study update (STR1VE-EU)	75
Tableau E-5	Day, 2021 – Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): An open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial	76
Tableau E-7	Strauss, 2020a – Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with 3 copies of SMN2	79
Tableau E-8	Chiriboga, 2016 – Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN _{Rx}) in children with spinal muscular atrophy	80
Tableau E-9	Finkel, 2016 – Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study	82
Tableau E-10	Finkel, 2017 – Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy	84
Tableau E-11	Aragon-Gawinska, 2018 – Nusinersen in patient older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study	86
Tableau E-12	Mercuri, 2018 – Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy	88
Tableau E-13	Peachmann, 2018 – Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the Expanded Access Program in Germany	89
Tableau E-14	Darras, 2019 – Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies	90
Tableau E-15	De Vivo, 2019 – Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study.....	92
Tableau E-16	Olsson, 2019 – NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen.....	94
Tableau E-17	Walter, 2019 – Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study	94
Tableau E-18	Audic, 2020 – Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: A French real-life observational study	96
Tableau E-19	Chen, 2021 – Real-world respiratory and bulbar comorbidities of SMA type 1 children treated with nusinersen: 2-year single centre Australian experience	98
Tableau E-20	De Wel, 2021 – Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4	99
Tableau E-21	Hagenacker, 2020 – Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: A non-interventional, multicentre, observational cohort study	100
Tableau E-22	Maggi, 2020 – Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3	102
Tableau E-23	Mendonça, 2021 – Real-world data from nusinersen treatment for patients with later-onset spinal muscular atrophy: A single center experience	104

Tableau E-24	Osredkar, 2021 – Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen	105
Tableau E-25	Szabo, 2020 – Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients	107
Tableau E-26	Acsadi, 2021 – Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study	108
Tableau E-27	Chan 2021- Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 from neonates to young adult: 1 year data from three Asia-Pacific regions	110
Tableau E-28	Gomez-Garcia, 2021 – Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen	111
Tableau E-29	Konersman 2021- Nusinersen treatment of older children and adults with spinal muscular atrophy	112
Tableau E-30	Lavie 2021- Nusinersen for spinal muscular atrophy type 1: Real-world respiratory experience	114
Tableau E-31	Pane 2021- Type I SMA “new natural history”: Long-term data in nusinersen-treated patients	115
Tableau E-32	Baranello, 2020 – FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA)	116
Tableau E-33	Baranello 2021 – Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy	117
Tableau E-34	Étude FIREFISH (ClinicalTrials.gov, 2021) – Investigate safety, tolerability, PK, PD and efficacy of risdiplam (RO7034067) in infants with type1 spinal muscular atrophy (FIREFISH)	121
Tableau E-35	Day 2020 – SUNFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA)	124
Tableau F-1	Formulaire d’appréciation de la qualité des données scientifiques	129
Tableau F-2	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l’efficacité et l’innocuité de l’onasemnogène abéparvovec.....	133
Tableau F-3	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l’efficacité et l’innocuité du nusinersen.	138
Tableau F-4	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l’efficacité et l’innocuité du risdiplam.....	148
Tableau H 1	Traitement des commentaires du premier lecteur externe	152
Tableau H 2	Traitement des commentaires du deuxième lecteur externe.....	157
Tableau H 3	Traitement des commentaires du troisième lecteur externe.....	166
Tableau H 4	Traitement des commentaires du quatrième lecteur externe	170

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux	3
------------	-------------------------	---

ANNEXE A

Stratégies de repérage de l'information scientifique

Tableau A-1 Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : novembre 2020	
Limite : anglais, français	
1	Muscular Atrophy, Spinal/ OR Spinal Muscular Atrophies of Childhood/
2	(kugelberg-welander OR sma OR spinal muscular atroph*).mp
3	1 OR 2
4	Oligonucleotides, Antisense/
5	(anti-sense oligonucleotide* OR antisense oligonucleotide* OR aso-10-27 OR ionis-smn* OR isis-396443 OR isis396443 OR isis-smn* OR nusinersen OR spinraza*).mp
6	4 OR 5
7	exp Genetic Therapy/
8	((dna OR gene OR genetic* OR replacement OR rna) ADJ3 (therap* OR treatment*)).mp
9	7 OR 8
10	(avxs101 OR avxs-101 charisma* OR onasemnogene abeparvovec OR zolgensma*).mp
11	(evrysdi* OR rg-7916 OR rg7916 OR risdiplam* OR ro-7034067 OR ro7034067).mp
12	3 AND (6 OR 9 OR 10 OR 11)
13	Editorial/ OR Letter/ OR (editorial* OR letter*).ti
14	12 NOT 13
15	Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)
16	14 NOT 15

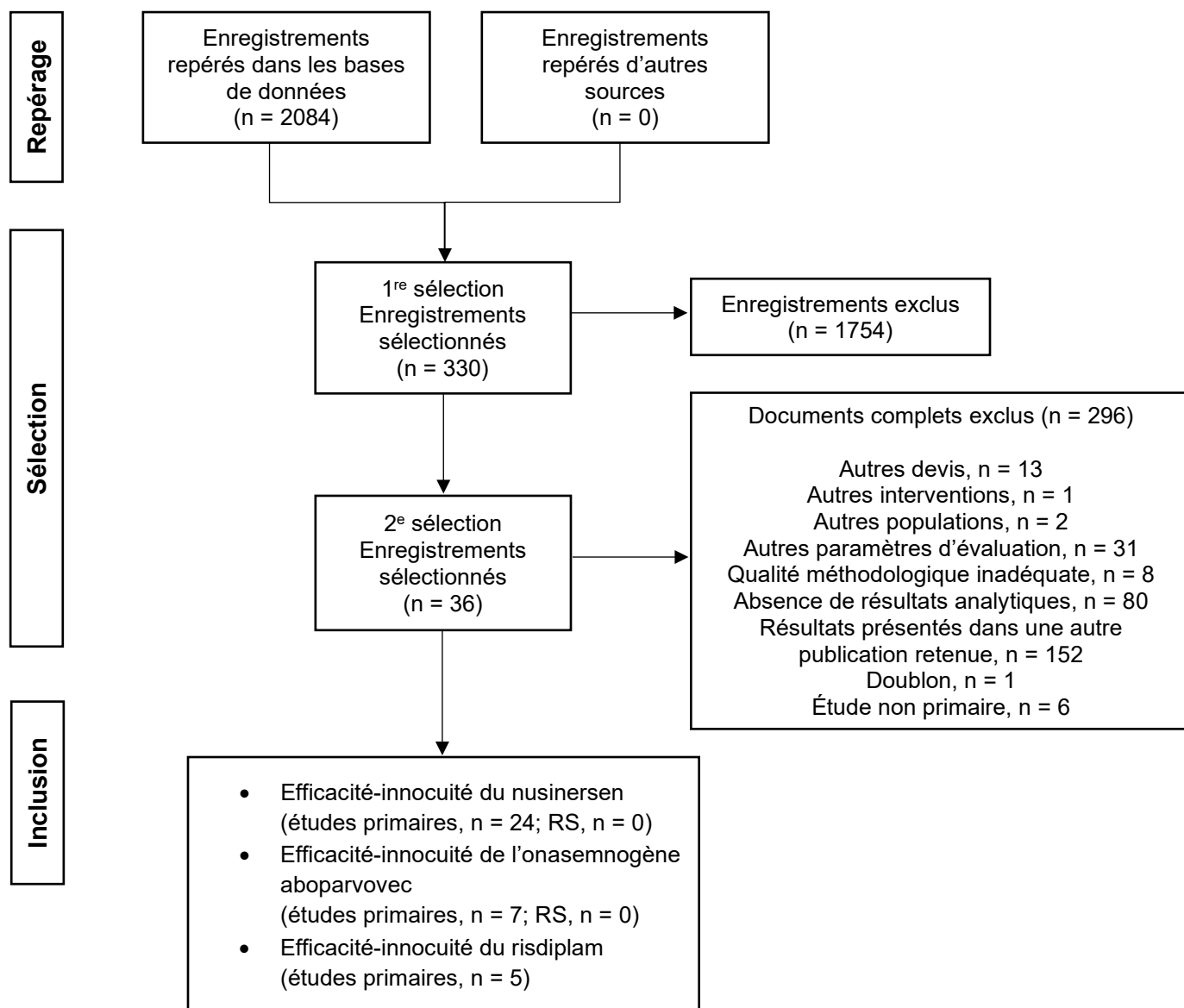
Embase (Ovid)	
Date du repérage : novembre 2020	
Limites : anglais, français	
1	Hereditary Spinal Muscular Atrophy/ OR Spinal Muscular Atrophy/
2	(kugelberg-welander OR sma OR spinal muscular atroph*).mp
3	1 OR 2
4	Antisense Oligonucleotide/
5	(anti-sense oligonucleotide* OR antisense oligonucleotide* OR aso-10-27 OR ionis-smn* OR isis-396443 OR isis396443 OR isis-smn* OR nusinersen OR spinraza*).mp
6	4 OR 5
7	exp Gene Therapy/
8	((dna OR gene OR genetic* OR replacement OR rna) ADJ3 (therap* OR treatment*)).mp
9	7 OR 8
10	(avxs101 OR avxs-101 charisma* OR onasemnogene abeparvovec OR zolgensma*).mp
11	(evrysdi* OR rg-7916 OR rg7916 OR risdiplam* OR ro-7034067 OR ro7034067).mp
12	3 AND (6 OR 9 OR 10 OR 11)
13	Editorial/ OR Letter/ OR (editorial* OR letter*).ti
14	12 NOT 13
15	Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)
16	14 NOT 15

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database	
Date du repérage : novembre 2020	
Limite : anglais, français	
1	Muscular Atrophy, Spinal/ OR Spinal Muscular Atrophies of Childhood/
2	(kugelberg-welander OR sma OR spinal muscular atroph*).mp
3	1 OR 2
4	Oligonucleotides, Antisense/
5	(anti-sense oligonucleotide* OR antisense oligonucleotide* OR aso-10-27 OR ionis-smn* OR isis-396443 OR isis396443 OR isis-smn* OR nusinersen OR spinraza*).mp
6	4 OR 5
7	Genetic Therapy/
8	((dna OR gene OR genetic* OR replacement OR rna) ADJ3 (therap* OR treatment*)).mp
9	7 OR 8
10	(avxs101 OR avxs-101 charisma* OR onasemnogene abeparvovec OR zolgensma*).mp
11	(evrysdi* OR rg-7916 OR rg7916 OR risdiplam* OR ro-7034067 OR ro7034067).mp
12	3 AND (6 OR 9 OR 10 OR 11)

ANNEXE B

Sélection des documents : listes et raisons des exclusions

Figure B-1 Diagramme de flux



Liste des documents retenus

Tableau B-1 Liste des documents retenus pour répondre aux questions de recherche concernant l'onasemnogène abéparvovec

Identification	Référence (par ordre chronologique de publication)	Devis	Population	Traitement	Raison d'inclusion	
					Efficacité	Innocuité
Mendell <i>et al.</i> , 2017	Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017;377(18):1713-22.	Étude ouverte de phase 1	15 patients atteints d'AS 5q (2 copies SMN2), USA	OA par perfusion veineuse	x	x
Al-Zaidy <i>et al.</i> , 2019	AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: Comparative study with a prospective natural history cohort. J Neuromuscul Dis 2019;6(3):307-17.	Étude analytique comparant 2 études cliniques	28 patients atteints d'AS 5q (2 copies SMN2), USA	OA par perfusion veineuse	x	x
Mendell <i>et al.</i> , 2019	AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Long-term follow-up from the phase 1 clinical trial. Neurology 2019;92(15 Suppl):S25.006 [abstract].	Étude observationnelle prospective	13 patients atteints d'AS 5q (2 copies SMN2), USA	OA par perfusion veineuse	x	x
Mercuri <i>et al.</i> , 2020a	Onasemnogene aveparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Phase 3 study update (STRIVE-EU). Neuromuscul Disord 2020a;30(Suppl 1):S121 [abstract].	Étude ouverte de phase 3	33 patients atteints d'AS 5q (2 copies SMN2), International	OA par perfusion veineuse	x	
Day <i>et al.</i> , 2021	Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): An open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol 2021;20(4):284-93.	Étude ouverte de phase 3	22 patients atteints d'AS 5q (1 ou 2 copies SMN2), USA	OA par perfusion veineuse	x	x
Strauss <i>et al.</i> , 2021b	Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with 2 copies of SMN2. Neurology 2021b;96(15 Suppl):4190 [abstract].	Étude ouverte de phase 3	30 patients atteints d'AS 5q (2 ou 3 copies SMN2), International	OA par perfusion veineuse	x	x
Strauss <i>et al.</i> , 2021a	Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with 3 copies of SMN2. Neurology 2021a;96(15 Suppl):4163 [abstract].	Étude ouverte de phase 3	30 patients atteints d'AS 5q (2 ou 3 copies SMN2), International	OA par perfusion veineuse	x	x

Tableau B-2 Liste des documents retenus pour répondre aux questions de recherche concernant le nusinersen

Identification	Référence (par ordre chronologique de publication)	Devis	Population	Traitement	Raison d'inclusion	
					Efficacité	Innocuité
Chiriboga <i>et al.</i> , 2016	Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN _{rx}) in children with spinal muscular atrophy. <i>Neurology</i> 2016;86(10):890-7.	Étude non comparative avant après	28 patients atteints d'AS 5q type 2 et 3, USA	Injections intrathécales de nusinersen (1, 3, 6 ou 9 mg)		x
Finkel <i>et al.</i> , 2016	Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study. <i>Lancet</i> 2016;388(10063):3017-26.	Étude ouverte de phase 2	20 patients atteints d'AS 5q avec 2 copies de SMN2, USA, Canada	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg)	x	x
Finkel <i>et al.</i> , 2017	Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. <i>N Engl J Med</i> 2017;377(18):1723-32.	ECRA de phase 3	122 enfants atteints d'AS 5q avec 2 copies de SMN2, International	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg) ou sham	x	x
Aragon-Gawinska <i>et al.</i> , 2018	Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. <i>Neurology</i> 2018;91(14):e1312-8.	Étude non comparative avant après	33 enfants atteints d'AS 5q (type 1), n.d.	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg)	x	
Mercuri <i>et al.</i> , 2018	Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. <i>N Engl J Med</i> 2018;378(7):625-35.	ECRA de phase 3	126 patients atteints d'AS 5q type 2 et 3, International	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg) ou sham	x	x
Pechmann <i>et al.</i> , 2018	Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. <i>J Neuromuscul Dis</i> 2018;5(2):135-43.	Étude non comparative avant après	61 patients atteints d'AS 5q type 1, Allemagne	Injections intrathécales de nusinersen (9, 10, 11 ou 12 mg)		x
Darras <i>et al.</i> , 2019	Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. <i>Neurology</i> 2019;92(21):e2492-506.	Études ouvertes de phases 1 et 2	28 patients atteints d'AS 5q type 2 et 3, USA	Injections intrathécales de nusinersen (3, 6, 9 ou 12 mg)	x	x
De Vivo <i>et al.</i> , 2019	Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. <i>Neuromuscul Disord</i> 2019;29(11):842-56.	Étude ouverte de phase 2	25 patients atteints d'AS 5q avec 2 ou 3 copies de SMN2, International	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg)	x	x
Olsson <i>et al.</i> , 2019	NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen. <i>J Neurol</i> 2019;266(9):2129-36.	Étude non comparative avant après	12 patients atteints d'AS 5q type 1, Suède	Injections intrathécales de nusinersen (n.d.)	x	
Walter <i>et al.</i> , 2019	Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. <i>J Neuromuscul Dis</i> 2019;6(4):453-65.	Étude non comparative avant après	19 patients atteints d'AS 5q type 3 et 4, Allemagne	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg)	x	x

Identification	Référence (par ordre chronologique de publication)	Devis	Population	Traitement	Raison d'inclusion	
					Efficacité	Innocuité
Audic <i>et al.</i> , 2020	Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: A French real-life observational study. Orphanet J Rare Dis 2020;15(1):148.	Étude non comparative avant après	204 enfants atteints d'AS 5q de type 1 ou 2, France	Injections intrathécales de nusinersen (n.d.)	x	
Chen <i>et al.</i> , 2021	Real-world respiratory and bulbar comorbidities of SMA type 1 children treated with nusinersen: 2-year single centre Australian experience. Paediatr Respir Rev 2021;39:54-60.	Descriptif avant-après	9 enfants atteints d'AS 5q de type 1, Australie	Injections intrathécales de nusinersen (n.d.)	x	
De Wel <i>et al.</i> , 2021	Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. J Neurol 2021;268(3):923-35.	Étude non comparative avant après	16 patients atteints d'AS 5q type 3 et 4, Belgique	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg)	x	
Hagenacker <i>et al.</i> , 2020	Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: A non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol 2020;19(4):317-25.	Étude non comparative avant après	124 patients atteints d'AS 5q type 1, Allemagne	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg)	x	x
Maggi <i>et al.</i> , 2020	Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91(11):1166-74.	Étude non comparative avant après	116 patients atteints d'AS 5q type 2 et 3, Italie	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg)	x	x
Mendonça <i>et al.</i> , 2021	Real-world data from nusinersen treatment for patients with later-onset spinal muscular atrophy: A single center experience. J Neuromuscul Dis 2021;8(1):101-8.	Cohorte	67 patients atteints d'AS 5q type 2 et 3, Brésil	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg)	x	
Osredkar <i>et al.</i> , 2021	Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. Eur J Paediatr Neurol 2021;30:1-8.	ENCAA	61 patients atteints d'AS 5q type 1, 2 et 3, Slovénie, République Tchèque	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg)	x	
Szabo <i>et al.</i> , 2020	Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. Europ J Paediatr Neurol 2020;27:37-42.	Étude non comparative avant après	54 patients atteints d'AS 5q type 1, 2 et 3, Hongrie	Injections intrathécales de nusinersen (n.d.)	x	
Acsadi <i>et al.</i> , 2021	Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. Muscle Nerve 2021;63(5):668-77.	ECRA ouvert de phase 2	21 enfants atteints d'AS 5q type 1, USA, Allemagne	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg)	x	x
Chan <i>et al.</i> , 2021	Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 from neonates to young adult: 1-year data from three Asia-Pacific regions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021;92(11):1244-6.	ENCAA	40 enfants atteints d'AS 5q de type 1, Chine, Corée du Sud	Injections intrathécales de nusinersen (n.d.)	x	

Identification	Référence (par ordre chronologique de publication)	Devis	Population	Traitement	Raison d'inclusion	
					Efficacité	Innocuité
Gomez-Garcia de la Banda <i>et al.</i> , 2021	Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2021;56(1):299-306.	Cohorte	30 patients atteints d'AS 5q type 1 et 2, France	Injections intrathécales de nusinersen (n.d.)	x	
Konersman <i>et al.</i> , 2021	Nusinersen treatment of older children and adults with spinal muscular atrophy. <i>Neuromuscul Disord</i> 2021;31(3):183-93.	ENCAA	35 patients atteints d'AS 5q type 1, 2 et 3, USA	Injections intrathécales de nusinersen (n.d.)	x	x
Lavie <i>et al.</i> , 2021	Nusinersen for spinal muscular atrophy type 1: Real-world respiratory experience. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2021;56(1):291-98.	Descriptif avant-après	20 patients atteints d'AS 5q type 1, Israël	Injections intrathécales de nusinersen (12 mg)	x	
Pane <i>et al.</i> , 2021	Type I SMA "new natural history": Long-term data in nusinersen-treated patients. <i>Ann Clin Transl Neurol</i> 2021;8(3):548-57.	ENCAA	68 patients atteints d'AS 5q type 1, Italie	Injections intrathécales de nusinersen (n.d.)	x	

Tableau B-3 Liste des documents retenus pour répondre aux questions de recherche concernant le risdiplam

Identification	Référence (par ordre chronologique de publication)	Devis	Population	Traitement	Raison d'inclusion	
					Efficacité	Innocuité
Baranello <i>et al.</i> , 2020	FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA). Neuromuscul Disord 2020;30(Suppl 1):S122 [abstract].	Étude ouverte de phases 2 et 3	21 patients atteints d'AS 5q type 1, International	Risdiplam par voie orale à dose croissante (0,00106 à 0,25 Dose finale retenue = 0,08 mg/kg	x	x
Baranello <i>et al.</i> , 2021	Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2021;384(10):915-23.	Étude ouverte de phases 2 et 3	21 patients atteints d'AS 5q type 1, International	Risdiplam par voie orale à dose croissante (0,00106 à 0,25 Dose finale retenue = 0,08 mg/kg	x	x
Day <i>et al.</i> , 2020	SUNFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA). Neuromuscul Disord 2020;30(Suppl 1):S123 [abstract].	ECRA de phases 2 et 3	51 patients atteints d'AS 5q type 2 ou 3, International	Risdiplam par voie orale à dose différente (0,02, 0,05, 0,25 mg/kg, 3, 5 mg)	x	x
Mercuri <i>et al.</i> , 2020b	SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). Eur J Neurol 2020b;27(Suppl 1):869 [abstract].	ECRA de phases 2 et 3	180 patients atteints d'AS 5q type 2 ou 3, International	Risdiplam par voie orale (0,25 mg/kg pour moins de 20 kg et 5 mg pour plus de 20 kg)	x	x

ANNEXE C

Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Onasemnogène abéparvovec

Tableau C-1 Évaluation de la qualité méthodologique d'articles scientifiques ayant publiés des résultats d'études primaires analytiques portant sur l'onasemnogène abéparvovec à l'aide de la grille ASPC

	Al-Zaidy et al., 2019		Day et al., 2021	
Plan d'étude	Cohorte		Cohorte	
Évaluateurs	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Fort	Fort	Fort	Fort
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modéré	Modéré	Fort	Modéré
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Modéré	Modéré	Modéré	Fort
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Faible	Modéré	Modéré
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Fort	Fort	Fort	Fort
7. Justesse de la conservation et du suivi	Faible	Faible	Fort	Fort
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Faible	Faible	Faible	Faible
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Faible	Faible
10. Justesse de la conduite éthique	Fort	Fort	Fort	Fort
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Modéré	Modéré	Fort	Modéré
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Faible	Fort	Fort
Qualité de l'étude	Faible	Faible	Faible	Faible
Évaluation de la qualité méthodologique	Faible		Faible	

Tableau C-2 Évaluation de la qualité méthodologique d'un article scientifique ayant publié des résultats d'une étude primaire descriptive portant sur l'onasemnogène abéparvovec à l'aide de la grille ASPC

	Mendell <i>et al.</i>, 2017	
Évaluateurs	1	2
B1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modéré	Modéré
B2. Sources et méthodes de collecte de données	Fort	Fort
B3. Instruments de collecte de données	Modéré	Modéré
B4. Éthique	Fort	Fort
B5. Statistiques	Modéré	Modéré
Qualité de l'étude	Moyenne	Moyenne
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne	

Nusinersen

Tableau C-3 Évaluation de la qualité méthodologique d'articles scientifiques ayant publiés des résultats d'études primaires analytiques portant sur le nusinersen à l'aide de la grille ASPC

	Acsadi et al., 2021		Aragon-Gawinska et al., 2018		Audic et al., 2020		Chan et al., 2021		Chiriboga et al., 2016		Darras et al., 2019	
Plan d'étude	ECRA		ENCAA		ENCAA		ENCAA		ENCAA		ENCAA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Fort	Fort	Modéré	Modéré
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Fort	Modéré	Faible	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
7. Justesse de la conservation et du suivi	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
10. Justesse de la conduite éthique	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Faible	Modéré	Faible	Modéré
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Faible	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Fort	Fort	Faible	Faible	Modéré	Modéré
Qualité de l'étude	Moyenne	Moyenne	Faible	Faible	Faible	Faible	Moyenne	Moyenne	Faible	Faible	Faible	Faible
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne		Faible		Faible		Moyenne		Faible		Faible	

Tableau C-3 Évaluation de la qualité méthodologique d'articles scientifiques ayant publiés des résultats d'études primaires analytiques portant sur le nusinersen à l'aide de la grille ASPC (suite)

	De Vivo <i>et al.</i> , 2019		De Wel <i>et al.</i> , 2021		Finkel <i>et al.</i> , 2016		Finkel <i>et al.</i> , 2017		Gomez-Garcia <i>et al.</i> , 2021		Hagenacker <i>et al.</i> , 2020	
Plan d'étude	ENCAA		ENCAA		ENCAA		ECRA		Étude de cohorte		ENCAA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Fort
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Fort	Modéré	Fort	Modéré
7. Justesse de la conservation et du suivi	Fort	Fort	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Faible	Faible
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré	Modéré	Faible	Faible
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré
10. Justesse de la conduite éthique	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Fort	Fort	Fort	Fort	Modéré	Fort	Fort	Fort	Faible	Modéré	Fort	Fort
12. Puissance et taille de l'échantillon	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort
Qualité de l'étude	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Moyenne	Moyenne	Faible	Faible	Faible	Faible
Évaluation de la qualité méthodologique	Faible		Faible		Faible		Moyenne		Faible		Faible	

Tableau C-3 Évaluation de la qualité méthodologique d'articles scientifiques ayant publiés des résultats d'études primaires analytiques portant sur le nusinersen à l'aide de la grille ASPC (suite)

	Konersman <i>et al.</i> , 2021		Maggi <i>et al.</i> , 2020		Mendonça <i>et al.</i> , 2021		Mercuri <i>et al.</i> , 2018		Olsson <i>et al.</i> , 2019		Osredkar <i>et al.</i> , 2021	
Plan d'étude	ENCAA		ENCAA		Étude de cohorte		ECRA		ENCAA		ENCAA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Fort	Fort
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Faible	Fort	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Faible	Modéré
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Modéré
7. Justesse de la conservation et du suivi	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Faible	Faible	Modéré	Modéré
10. Justesse de la conduite éthique	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Modéré	Fort
12. Puissance et taille de l'échantillon	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Modéré	Fort	Fort	Fort
Qualité de l'étude	Faible	Faible	Faible	Faible	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Faible	Faible	Faible	Faible
Évaluation de la qualité méthodologique	Faible		Faible		Moyenne		Moyenne		Faible		Faible	

Tableau C-3 Évaluation de la qualité méthodologique d'articles scientifiques ayant publiés des résultats d'études primaires analytiques portant sur le nusinersen à l'aide de la grille ASPC (suite)

	Pane <i>et al.</i> , 2021		Pechmann <i>et al.</i> , 2018		Szabo <i>et al.</i> , 2020		Walter <i>et al.</i> , 2019	
Plan d'étude	ENCAA		ENCAA		ENCAA		ENCAA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Fort	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Modéré	Modéré
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Faible	Modéré	Faible	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Fort	Fort	Fort
7. Justesse de la conservation et du suivi	Faible	Faible	Modéré	Fort	Faible	Faible	Modéré	Modéré
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Modéré	Fort	Faible	Faible	Faible	Faible
10. Justesse de la conduite éthique	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Fort	Faible	Faible
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Modéré	Fort	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré	Fort	Fort
12. Puissance et taille de l'échantillon	Fort	Fort	Modéré	Fort	Fort	Fort	Modéré	Modéré
Qualité de l'étude	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Évaluation de la qualité méthodologique	Faible		Faible		Faible		Faible	

Tableau C-4 Évaluation de la qualité méthodologique d'articles scientifiques ayant publiés des résultats d'études primaires descriptives portant sur le nusinersen à l'aide de la grille ASPC

	Chen <i>et al.</i> , 2021		Lavie <i>et al.</i> , 2021	
Évaluateurs	1	2	1	2
B1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
B2. Sources et méthodes de collecte de données	Faible	Faible	Faible	Faible
B3. Instruments de collecte de données	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
B4. Éthique	Fort	Fort	Fort	Fort
B5. Statistiques	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
Qualité de l'étude	Faible	Faible	Faible	Faible
Évaluation de la qualité méthodologique	Faible		Faible	

Risdiplom

Tableau C-5 Évaluation de la qualité méthodologique d'un article scientifique ayant publié des résultats d'une étude primaire descriptive portant sur le risdiplom à l'aide de la grille ASPC

	Baranello <i>et al.</i> , 2021	
Évaluateurs	1	2
B1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Fort	Modéré
B2. Sources et méthodes de collecte de données	Modéré	Modéré
B3. Instruments de collecte de données	Modéré	Modéré
B4. Éthique	Fort	Fort
B5. Statistiques	Modéré	Modéré
Qualité de l'étude	Moyenne	Moyenne
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne	

ANNEXE D

Caractéristiques des études primaires retenues

Onasemnogène abéparvovec

Tableau D-1 Caractéristiques de Mendell, 2017

Auteurs, année		Mendell, JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al., 2017																										
Essai clinique	Nom (no)	START (NCT02122952)																										
	Phase	1																										
	Amendements au protocole	Au total, 13 amendements concernant entre autres le recrutement, les paramètres d'évaluation et le devis de l'étude ont été effectués																										
Titre		<i>Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy</i>																										
Objectif		Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'OA chez des sujets atteints d'AS de type 1																										
Devis et méthode		Étude clinique ouverte de phase 1 avec l'assignement en parallèle de 2 doses différentes d'un traitement à administration unique (ENCAA)																										
Population	Nombre sujets inclus	15 sujets																										
	Critères inclusion	• Âge ≤ 6 mois au moment de l'intervention; • Patients atteints de SMA de type 1 ayant 2 copies du gène <i>SMN2</i>; • Apparition de symptômes de la maladie avant l'âge de 6 mois; • Hypotonie par évaluation avec retard de motricité, mauvais contrôle de la tête, posture de l'épaule ronde et hypermobilité des articulations.																										
	Critères exclusion	• Infection virale active; • Saturation en oxygène < 95 %; • Assistance respiratoire permanente; • Maladie concomitante créant des risques inutiles de transfert de gène; • Utilisation concomitante de l'un des produits suivants: médicaments pour le traitement de la myopathie ou de la neuropathie, agents utilisés pour traiter le diabète de type 2 ou traitement immunosuppresseur dans les 3 mois précédant le traitement de remplacement génique; • Taux d'anticorps anti-AAV9 > 1:50; • Valeurs biologiques anormales considérées comme cliniquement significatives (GGT> 3XULN, bilirubine ≥ 3,0 mg/d, créatinine ≥ 1,8 mg/dl, Hgb <8 ou> 18 g/dl; GB> 20000 par cmm); • Participation à un essai clinique récent de traitement par SA; • Signes d'aspiration sur la base d'un test de déglutition; • Substitution de base unique du gène <i>SMN2</i> (c.859G> C dans l'exon 7).																										
	Caractéristiques sujets inclus	Sujets symptomatiques génétiquement atteint d'AS définis par un gène <i>SMN1</i> non fonctionnel et la présence de 2 copies du gène <i>SMN2</i>. Âge <9 mois pour les 9 premiers patients enrôlés Âge <6 mois pour les 6 derniers patients enrôlé <table> <tr> <th>Caractéristiques basales</th><th>Cohorte 1 (6,7x10¹³ vg/kg d'OA; n=3)</th><th>Cohorte 2 (2,0x10¹⁴ vg/kg d'OA; n=12)</th></tr> <tr> <td>Âge moyen, mois (intervalle)</td><td>6,3 (5,9–7,2)</td><td>3,4 (0,9–7,9)</td></tr> <tr> <td>Genre féminin, n (%)</td><td>2 (67)</td><td>7 (58)</td></tr> <tr> <td>Genre masculin, n (%)</td><td>1 (33)</td><td>5 (42)</td></tr> <tr> <td>Âge moyen au début des symptômes, mois (intervalle)</td><td>1,7 (1,0–3,0)</td><td>1,4 (0–3,0)</td></tr> <tr> <td>Âge moyen au diagnostic, jours (intervalle)</td><td>33 (4–85)</td><td>60 (0–136)</td></tr> <tr> <td>Score CHOP-INTEND moyen (intervalle)</td><td>16 (6–27)</td><td>28 (12–50)</td></tr> <tr> <td>Besoin d'assistance nutritionnelle, n (%)</td><td>3 (100)</td><td>5 (42)</td></tr> <tr> <td>Besoin d'assistance respiratoire, n (%)</td><td>3 (100)</td><td>2 (17)</td></tr> </table>	Caractéristiques basales	Cohorte 1 (6,7x10 ¹³ vg/kg d'OA; n=3)	Cohorte 2 (2,0x10 ¹⁴ vg/kg d'OA; n=12)	Âge moyen, mois (intervalle)	6,3 (5,9–7,2)	3,4 (0,9–7,9)	Genre féminin, n (%)	2 (67)	7 (58)	Genre masculin, n (%)	1 (33)	5 (42)	Âge moyen au début des symptômes, mois (intervalle)	1,7 (1,0–3,0)	1,4 (0–3,0)	Âge moyen au diagnostic, jours (intervalle)	33 (4–85)	60 (0–136)	Score CHOP-INTEND moyen (intervalle)	16 (6–27)	28 (12–50)	Besoin d'assistance nutritionnelle, n (%)	3 (100)	5 (42)	Besoin d'assistance respiratoire, n (%)	3 (100)
Caractéristiques basales	Cohorte 1 (6,7x10 ¹³ vg/kg d'OA; n=3)	Cohorte 2 (2,0x10 ¹⁴ vg/kg d'OA; n=12)																										
Âge moyen, mois (intervalle)	6,3 (5,9–7,2)	3,4 (0,9–7,9)																										
Genre féminin, n (%)	2 (67)	7 (58)																										
Genre masculin, n (%)	1 (33)	5 (42)																										
Âge moyen au début des symptômes, mois (intervalle)	1,7 (1,0–3,0)	1,4 (0–3,0)																										
Âge moyen au diagnostic, jours (intervalle)	33 (4–85)	60 (0–136)																										
Score CHOP-INTEND moyen (intervalle)	16 (6–27)	28 (12–50)																										
Besoin d'assistance nutritionnelle, n (%)	3 (100)	5 (42)																										
Besoin d'assistance respiratoire, n (%)	3 (100)	2 (17)																										
Intervention		Onasemnogène abéparvovec (6,7x10 ¹³ vg/kg ou 2,0x10 ¹⁴ vg/kg)																										

Comparateur		Aucun
Paramètres évalués (outcomes)	Primaire	• Survenue d'effets indésirables, de grade 3 ou plus, liés au traitement
	Secondaires	• Recours à une ventilation permanente sur une période de 24 mois • Survie sur une période de 24 mois
	Exploratoires	• Changements du score de l'outil clinique CHOP-INTEND • Acquisition d'habiletés motrices
Milieu de dispensation des soins		En institution (1 seul centre d'étude)
Durée du suivi		24 mois
Analyses statistiques	Puissance	s.o
	Type	s.o
	Test	s.o
Conclusion générale des auteurs		Chez des sujets symptomatiques atteints de SA de type 1, une seule perfusion intraveineuse d'un vecteur viral contenant de l'ADN codant pour le gène <i>SMN1</i> a entraîné une survie plus longue, une réalisation supérieure de jalons moteurs et une meilleure fonction motrice que dans les cohortes historiques. D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'innocuité et l'efficacité de cette thérapie génique.
Financement de l'étude		L'étude est parrainée par AveXis, Inc.
Déclaration des conflits d'intérêts		Non mentionné
Approbation éthique		Non mentionné
Qualité méthodologique		ASPC = Moyenne

Tableau D-2 Caractéristiques de Al-Zaidy, 2019

Auteurs, année		Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfanoa LN, Shell R, Church KR, et al., 2019		
Essai clinique	Nom (no)	s.o.		
	Phase	s.o.		
	Amendements au protocole	s.o.		
Titre		AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: Comparative study with a prospective natural history cohort		
Objectif		Évaluer l'efficacité de l'omnasemnogène abéparvovec à améliorer la survie, la fonction motrice et l'atteinte de nouveaux jalons moteurs chez des nourrissons atteints d'AS de type 1		
Devis et méthode		Étude analytique évaluant l'efficacité de l'onasemnogène abéparvovec en comparant les résultats de l'étude clinique START (NCT02122952) à ceux d'étude prospective NeuroNEXT (NCT01736553) sur l'histoire naturelle de la maladie		
Population	Nombre sujets inclus	Étude clinique START (NCT02122952) : 12 sujets Étude NeuroNEXT (NCT01736553) : 16 sujets		
	Critères inclusion	Diagnostic de la SA génétiquement confirmée (délétion homozygote de l'exon 7) Présence de 2 copies du gène SMN2 Apparition des symptômes de la SA avant l'âge de 6 mois		
	Critères exclusion	Utilisation d'assistance respiratoire non-invasive ≥16 heures/jour		
	Caractéristiques sujets inclus	Caractéristique	AS type 1 traité avec l'asemnogène abéparvovec (étude START) (n=12)	AS type 1 sans traitement (étude NN101) (n=16)
		Genre féminin, n(%)	7 (58)	8 (50)
		Âge moyen ± EC à la 1 ^e visite (min – max), mois	2,9 ± 2 (0,4 – 7,3)	4,0 ± 2 (0,4 – 6,0)
		Âge moyen ± EC à l'initiation du traitement (min – max), mois	3,4 ± 2 (0,9 – 7,9)	s.o.
		Race (blanc/non hispanique ou latino), n(%)	11 (92)	15 (94)
		Ethnicité (blanc/non hispanique), n(%)	10 (83)	11 (69)
		Âge moyen ± EC lors de l'apparition des symptômes (min – max), mois	1,4 ± 1,0 (0,0 – 3,0)	n.d.
Sans assistance nutritionnelle, n(%)		7 (58)	9 (56)	
Sans assistance respiratoire non-invasive, n(%)		10 (83)	10 (63)	
Score moyen ± EC du CHOP-INTEND (min – max)	28,2 ± 12,3 (12,0 – 50,0)	20,3 ± 7,3 (10,0 – 33,0)		
Intervention		Onasemnogène abéparvovec (dose thérapeutique unique de 1,1x10 ¹⁴ vg/ kg)		
Comparateur		Aucune thérapie		
Paramètres évalués (outcomes)		Survie (paramètre d'intérêt); Évaluation de la fonction motrice (CHOP-INTEND) (paramètre d'intérêt) Atteinte de jalons moteurs (paramètre d'intérêt) Potentiel d'action musculaire composé (CAMP assesment) Effets indésirables (paramètre d'intérêt)		
Milieu de dispensation des soins		En institution (multicentrique)		
Durée du suivi		24 mois		
Analyses statistiques		Puisque les analyses statistiques ont été réalisées post hoc avec des comparaisons provenant d'études indépendantes, toutes les valeurs p présentées sont nominales et à des fins descriptives. Les statistiques descriptives des nourrissons survivant sans événement à 24 mois ont été réalisée à l'aide du Méthode Kaplan-Meier. Le changement de score CHOP-INTEND pour chaque étude a été déterminé en calculant la pente (évolue dans le temps) à partir du l'âge de la première à la dernière visite. La pente était exprimée en changement par mois (soit 30 jours). Les pentes mensuelles étaient par rapport à l'analyse de variance (ANOVA), ce qui donne des moyennes des moindres carrés par mois représentant une amélioration (+) ou aggravation (-). Les données manquantes étaient non imputées.		

Conclusion générale des auteurs	L'asemnogène abéparvovec a considérablement amélioré la survie sans ventilation permanente, la fonction motrice et l'atteinte de jalons moteurs de nourrissons atteints d'AS de type 1 par rapport aux résultats observés dans l'étude NeuroNEXT NN101 sur l'histoire naturelle de la maladie.
Financement de l'étude	L'étude NN101 a été financé par NINDS (U01NS079163), <i>Cure SMA</i> , <i>Muscular Dystrophy Association</i> et <i>SMA Foundation</i> . L'étude AVXS-101 était sponsorisé par AveXis, Inc.
Déclaration des conflits d'intérêts	Samiah A. Al-Zaidy et Jerry R. Mendell ont rapporté des frais de consultation d'AveXis, Inc. Jerry R. Mendell sert de consultant pour Sarepta Therapeutics et Exonics Therapeutics. Stephen J. Kolb a reçu des frais de conseiller pour AveXis, Inc., de Biogen Idec et F. Hoffmann-La Roche. Linda Lowes a reçu des honoraires d'AveXis, Inc. pour consultations. Lindsay N. Alfano ne rapporte aucune divulgation. Richard Shell a reçu des honoraires d'AveXis, Inc. pour consultation. Kathleen R. Church ne rapporte aucune divulgation. Douglas M. Sproule, Douglas E. Feltner, Francis Ogrinc, Melissa Menier, James L'Italien et Brian K. Kaspar sont des employés d'AveXis, Inc. Sukumar Nagendran et Courtney Wells étaient des employés d'AveXis, Inc., pendant la conduite de l'étude. W. David Arnold et a reçu des honoraires de F. Hoffmann-La Roche AG pour consultation. John T. Kissel a reçu des honoraires d'AveXis, Inc. pour consultation.
Approbation éthique	Les protocoles d'étude ont été approuvés par l'institution les commissions d'examen de chaque institution participante, et les procédures d'étude ont été menées selon aux principes énoncés dans la Déclaration de Helsinki. Tous les parents ou tuteurs ont fourni par écrit un consentement éclairé avant toute procédure d'étude effectué.
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Tableau D-3 Caractéristiques de Day, 2021

Auteurs, année		Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al., 2021																														
Essai clinique	Nom (no)	STR1VE-US (NCT03306277)																														
	Phase	3																														
	Amendements au protocole	Au total, 23 amendements concernant entre autres l'éligibilité, le recrutement, les paramètres d'évaluation et le devis de l'étude ont été effectués																														
Titre		Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): An open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial																														
Objectif		Les auteurs visaient à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'onasemnogène abeparvovec (précédemment connu sous le nom d'AVXS-101), une thérapie génique délivrant le gène du motoneurone de survie (SMN), chez les patients symptomatiques (identifié par un examen clinique) avec une atrophie musculaire spinale infantile																														
Devis et méthode		Étude clinique ouverte de phase 3 avec un seul assignement de traitement à dose unique (étude de cohorte; comparaison avec une cohorte historique)																														
Population	Nombre sujets inclus	22 sujets																														
	Critères inclusion	• Diagnostic de SA type 1 symptomatique ou présymptomatique ayant 1 ou 2 copies du gène SMN2 • Âge <6 mois (<180 jours) au moment de l'administration du traitement • Avoir subi un test d'évaluation de la déglutition avant l'administration du traitement • Être à jour sur les vaccinations infantiles																														
	Critères exclusion	• Hypoxémie (saturation en oxygène <96 % éveillé ou endormi sans oxygène supplémentaire ni assistance respiratoire ou <92 % en altitudes > 1000 m) • Trachéotomie ou utilisation prophylactique d'une assistance respiratoire ≥ 6h par jour • Présence de signe d'aspiration ou d'incapacité à tolérer des liquides non épaissis sur la base d'un test de déglutition • Poids selon âge inférieur au troisième percentile des normes de croissance de l'OMS • Infection virale active • Maladie grave non respiratoire nécessitant un traitement systémique ou une hospitalisation dans les 2 semaines précédant le dépistage • Infection des voies respiratoires supérieures ou inférieures nécessitant des soins médicaux ou une intervention médicale 4 semaines précédant l'intervention • Allergie ou hypersensibilité connue à la prednisolone ou à d'autres glucocorticostéroïdes ou à leurs excipients • Utilisation concomitante de l'un des produits suivants: médicaments pour le traitement de la myopathie ou de la neuropathie, agents utilisés pour traiter le diabète de type 2 ou traitement immunosuppresseur en cours, plasmaphérèse, immunomodulateurs tels que l'adalimumab, traitement immunosuppresseur dans les 3 mois précédant l'intervention • Taux d'anticorps anti-AAV9 > 1:50 • Valeurs biologiques anormales, cliniquement significatives (gamma glutamyl-transpeptidase [GGT], ALT et AST> 3 × LSN, bilirubine ≥ 3,0 mg / dL, créatinine ≥ 1,0 mg / dL, hémoglobine [Hgb] <8 ou> 18 g / dL; globules blancs [WBC]> 20 000 par cmm) avant l'intervention • Traitement avec un produit expérimental ou commercial, y compris le nusinersen, administré pour le traitement de la SA • Intervention chirurgicale majeure pendant la période d'évaluation de l'étude • Âge gestationnel à la naissance <35 semaines (245 jours)																														
	Caractéristiques sujets inclus	<table><tr><th>Caractéristiques basales</th><th>N = 22</th></tr><tr><td>Âge moyen, mois (EC)</td><td>3,7 (1,6)</td></tr><tr><td>Âge médian, mois (intervalle)</td><td>3,5 (2,7 – 5,3)</td></tr><tr><td>Âge gestationnel à la naissance moyen, semaines (EC)</td><td>39,0 (1,0)</td></tr><tr><td>Âge gestationnel à la naissance médian, semaines (intervalle)</td><td>39,0 (39,0 – 39,0)</td></tr><tr><td>Âge moyen au début des symptômes, mois (EC)</td><td>1,9 (1,2)</td></tr><tr><td>Âge médian au début des symptômes, mois (intervalle)</td><td>1,8 (1,0 – 3,0)</td></tr><tr><td>Âge moyen au diagnostic, mois (EC)</td><td>56,1 (98,6)</td></tr><tr><td>Âge médian au diagnostic, mois (intervalle)</td><td>67,0 (56,0 – 126,0)</td></tr><tr><td>Poids moyen, kg (intervalle)</td><td>5,8 (3,9 – 7,5)</td></tr><tr><td>Poids médian, kg (intervalle)</td><td>5,8 (5,1 – 6,5)</td></tr><tr><td>Genre féminin, n (%)</td><td>12 (55)</td></tr><tr><td>Genre masculin, n (%)</td><td>10 (45)</td></tr><tr><td>Race : blanc, n (%)</td><td>11 (50)</td></tr><tr><td>Race : autre, n (%)</td><td>6 (27)</td></tr></table>		Caractéristiques basales	N = 22	Âge moyen, mois (EC)	3,7 (1,6)	Âge médian, mois (intervalle)	3,5 (2,7 – 5,3)	Âge gestationnel à la naissance moyen, semaines (EC)	39,0 (1,0)	Âge gestationnel à la naissance médian, semaines (intervalle)	39,0 (39,0 – 39,0)	Âge moyen au début des symptômes, mois (EC)	1,9 (1,2)	Âge médian au début des symptômes, mois (intervalle)	1,8 (1,0 – 3,0)	Âge moyen au diagnostic, mois (EC)	56,1 (98,6)	Âge médian au diagnostic, mois (intervalle)	67,0 (56,0 – 126,0)	Poids moyen, kg (intervalle)	5,8 (3,9 – 7,5)	Poids médian, kg (intervalle)	5,8 (5,1 – 6,5)	Genre féminin, n (%)	12 (55)	Genre masculin, n (%)	10 (45)	Race : blanc, n (%)	11 (50)	Race : autre, n (%)
Caractéristiques basales	N = 22																															
Âge moyen, mois (EC)	3,7 (1,6)																															
Âge médian, mois (intervalle)	3,5 (2,7 – 5,3)																															
Âge gestationnel à la naissance moyen, semaines (EC)	39,0 (1,0)																															
Âge gestationnel à la naissance médian, semaines (intervalle)	39,0 (39,0 – 39,0)																															
Âge moyen au début des symptômes, mois (EC)	1,9 (1,2)																															
Âge médian au début des symptômes, mois (intervalle)	1,8 (1,0 – 3,0)																															
Âge moyen au diagnostic, mois (EC)	56,1 (98,6)																															
Âge médian au diagnostic, mois (intervalle)	67,0 (56,0 – 126,0)																															
Poids moyen, kg (intervalle)	5,8 (3,9 – 7,5)																															
Poids médian, kg (intervalle)	5,8 (5,1 – 6,5)																															
Genre féminin, n (%)	12 (55)																															
Genre masculin, n (%)	10 (45)																															
Race : blanc, n (%)	11 (50)																															
Race : autre, n (%)	6 (27)																															

Auteurs, année		Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al., 2021	
		Race : noir, afro-américain, n (%)	3 (14)
		Race : asiatique, n (%)	2 (9)
		Ethnicité : non-hispanique ou latino	18 (82)
		Ethnicité : hispanique ou latino	4 (18)
		Capacité d'avaler un liquide fin, n (%)	22 (100)
		Besoin de nutritionnel, n (%)	0 (0)
		Assistance respiratoire, n (%)	0 (0)
		Score CHOP-INTEND moyen (EC)	32,0 (9,7)
		Score CHOP-INTEND médian (intervalle)	33,5 (24 – 38)
Intervention		Onasemnogène abéparavec à 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg par voie veineuse	
Comparateur		Cohorte naturelle PNCR (Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network)	
Paramètres évalués (outcomes)	Primaires	• S'asseoir de façon indépendante pendant 30 secondes à l'âge de 18 mois • Survie sans ventilation permanente à l'âge de 14 mois	
	Secondaires	• Besoins cliniques à l'âge de 18 mois (assistance respiratoire, assistance nutritionnelle)	
	Exploratoires	• Atteinte d'habileté motrice au BSID-III • Amélioration de la fonction motrice au CHOP-INTEND • Survenue d'effets indésirables liés à l'intervention	
Milieu de dispensation des soins		En institution (12 centres d'étude aux États-Unis)	
Durée du suivi		Le protocole est conçu pour évaluer les sujets jusqu'à l'âge de 18 mois	
Analyses statistiques	Puissance	Cette étude a été calculée pour avoir plus de 90 % de puissance avec $\alpha = 0,025$ pour détecter une différence de position assise indépendante en utilisant un test unilatéral exact binomial et puissance supérieure à 80 % avec $\alpha = 0,05$ pour détecter une différence significative de survie en utilisant un test exact bilatéral de Fisher, sur la base du recrutement de 15 patients dans la population en ITT, d'hypothèses avec l'étude PNCR et les résultats préliminaires de START.	
	Type et test	Dans le PNCR4, cohorte (n = 23) utilisée pour la comparaison avec notre cohorte STRIVE, aucun patient n'a atteint l'habileté à s'asseoir sans support (≥ 30 s) et le taux de survie à 14 mois était de 26 % (6 patients sur 23). Au lieu de la comparaison avec un taux de zéro, nous avons supposé que la plupart, pas plus de 0,1 % des patients non traités atteints d'amyotrophie spinale de type 1 parviennent à s'asseoir sans soutien (≥ 30 s) à 18 mois et 26 % survivent à 14 mois, sur la base des observations du PNCR4. Les deux principaux critères d'efficacité ont été évalués en séquence: la position assise indépendante a été évaluée en premier et la survie a été évaluée uniquement si l'évaluation de la séance indépendante satisfait signification statistique. Les deux critères secondaires étaient évalués en séquence: la capacité à s'épanouir a été évaluée en premier et l'assistance respiratoire a été évaluée en second. Encore une fois, au lieu de la comparaison avec un taux de zéro, on a supposé qu'au plus, pas plus de 0,1 % des patients non traités atteints d'amyotrophie spinale de type 1 atteignent ces résultats secondaires à 18 mois. Ces résultats ont été analysés à l'aide de tests binomiaux exacts unilatéraux. À titre de comparaison, les IC à 95 % ont été estimés à l'aide de tests bilatéraux et les IC à 97,5 % à l'aide de tests unilatéraux. Données de sécurité sont descriptives et aucune analyse comparative n'a été effectuée. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4). Cette étude est enregistrée auprès de ClinicalTrials.gov, NCT03306277 (terminé).	
Conclusion générale des auteurs		Les résultats de cet essai multicentrique s'appuient sur les résultats de l'étude START de phase 1 en montrant l'innocuité et l'efficacité de l'onasemnogène abeparavec de qualité commerciale. L'OA a montré des différences statistiques et des réponses cliniquement significatives par rapport aux observations de l'histoire naturelle de la cohorte PNCR. Le profil bénéfice-risque favorable présenté dans cette étude soutient l'utilisation de l'OA pour le traitement des patients symptomatiques présentant des caractéristiques génétiques ou cliniques prédictives de l'AS de type 1.	
Financement de l'étude		Novartis Gene Therapies	
Déclaration des conflits d'intérêts		JWD rapporte une subvention de recherche de l'AMO Pharmaceuticals, Audentes, Biogen, Cytokinetics, Expansion Therapeutics, Ionis Pharmaceuticals, Novartis Gene Therapies, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Sarepta Therapeutics, Scholar Rock, SMA Foundation, CureSMA et la Muscular Dystrophy Association. JWD a également reçu un soutien pour des activités de conseil ou de conseil consultatif avec Affinia Therapeutics, Avidity Therapeutics, Biogen, Cytokinetics, Kate Therapeutics, Novartis Gene Therapies, Pfizer, Roche, Sarepta Therapeutics, Scholar Rock et la Muscular Dystrophy Association. RSF rapporte les subventions, les honoraires personnels, les honoraires de consultation et le soutien aux déplacements de Novartis Gene Therapies au cours de cette étude; et les subventions et honoraires de consultation de Biogen, Cytokinetics, Roche et Scholar Rock,	

Auteurs, année	Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al., 2021
	en dehors du travail soumis. RSF déclare les frais de licence de l'Hôpital pour enfants de Philadelphie pour le co-développement du CHOP-INTEND. CAC a siégé aux bureaux des conférenciers de Biogen, était consultant pour Genentech et Novartis Gene Therapies, et rapports de recherche financement de Biogen et Roche, en dehors des travaux soumis. AMC rapporte les frais personnels d'Accelaron, Genentech, Roche, Novartis Gene Therapies, NS Pharma et Sarepta Therapeutics; et a servi sur un tableau de sécurité de gestion des données pour Catabasis, en dehors du travail soumis. TOC et MS rapportent une compensation personnelle de Novartis Gene Therapies et de Biogen. BTD rapporte une subvention de Cytocinétique, au cours de cette étude; et subventions de Biogen, CureSMA, FibroGen, Ionis Pharmaceuticals, les instituts nationaux de la santé, l'Institut national des troubles neurologiques et des accidents vasculaires cérébraux, Novartis Gene Therapies, Spinal Muscular Atrophy Foundation, PTC Therapeutics, Roche, Sarepta Therapeutics, le Stanley Family Fund, Summit et le Travailler sur Walking Fund, en dehors du travail soumis. BTD a également été membre du conseil consultatif de Cytokinetix, Genentech, Novartis Gene Therapies, Roche, Sarepta Therapeutics et Vertex; et un membre du comité de surveillance des données et de la sécurité pour Amicus. STI signale un contrat de recherche et siège aux conseils consultatifs de Novartis Gene Therapies au cours de cette étude; et un contrat de recherche avec Biogen, en dehors le travail soumis. NLK a siégé aux comités consultatifs médicaux d'Argentyx, Audentes, Biogen, Cytokinetix, Novartis Gene Therapies et Sarepta Therapeutics, en dehors des travaux soumis. LDMP signale les subventions de Biogen, Novartis Gene Therapies, Roivant et Takeda Shire; siégé aux conseils consultatifs de Novartis Gene Therapy et d'Orphazyme; et reçu les frais de déplacement de SanofiGenzyme, en dehors du travail soumis. PBS rapporte des subventions de Novartis Gene Therapy au cours de cette étude; et des subventions d'Accelaron, Catalyst, Fibrogen, Fulcrum Therapeutics, Pfizer, Reveragen, Sanofi, Santhera, en dehors des travaux soumis. PBS a également siégé à des comités consultatifs et rapporte des subventions d'Argenx, Biogen, Pfizer, PTC Therapeutics, Ra Pharma, Roche et Sarepta Therapeutics; et a reçu une compensation personnelle pour avoir parlé d'Alexion, Biogen, Catalyst, CSL Behring et Grifols. ECS rapporte un soutien à la recherche de Novartis Gene Therapies, Biogen, Pfizer et Sarepta Therapeutics. JMK était un chercheur principal pour les essais cliniques parrainés par Novartis Gene Therapies, au cours de cette étude. CMZ rapporte un soutien à la recherche et fait partie des comités consultatifs de Biogen. MS rapporte le financement de la recherche par Novartis Gene Therapies. MS, ST-W, HO, DHC et TAM sont employés de Novartis Gene Therapies et détiennent des actions Novartis ou d'autres actions. DEF et DMS sont d'anciens employés d'AveXis (actuellement Novartis Gene Therapies) et détiennent des actions Novartis ou d'autres actions. JRM a reçu des honoraires de consultation, un soutien à la recherche et a siégé à des conseils consultatifs scientifiques pour Novartis Gene Therapies
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Nusinersen

Tableau D-4 Caractéristiques de Chiriboga, 2016

Auteur, année		Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannacone ST, Montes J, De Vivo DC, et al., 2016																																																									
Essai clinique	Nom (no)	NCT01494701 et NCT01780246																																																									
	Phase	Phase 1 avec extension																																																									
	Amendements au protocole	Aucun de mentionné																																																									
Titre		Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN _{Rx}) in children with spinal muscular atrophy																																																									
Objectif		Examiner l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'efficacité (données préliminaires) de nusinersen intrathécal chez des patients atteints d'AS 5q.																																																									
Devis et méthode		Étude ouverte non-randomisée avec dose croissante, multicentrique (ENCAA)																																																									
Population	Nombre participants inclus	N=28 patients ayant subits des injections intrathécales de nusinersen (1, 3, 6 ou 9 mg) 1 mg de nusinersen : n=6 3 mg de nusinersen : n=6 6 mg de nusinersen : n=6 9 mg de nusinersen : n=10																																																									
	Critères inclusion	Avoir la capacité de compléter toutes les procédures Respecter les directives institutionnelles de procédures de ponction lombaire Avoir une espérance de vie de plus de 2 ans lors de la sélection																																																									
	Critères exclusion	Histoire d'insuffisance respiratoire grave, d'hospitalisation pour chirurgie ou d'événement pulmonaire dans les deux mois précédents l'entrée dans l'étude Antécédents de maladie neurologique touchant le cerveau ou la moelle épinière ou de méningite bactérienne Présence d'un implant pour drainage du liquide céphalo-rachidien Toute anomalie de laboratoire significative Tout traitement médical en cours pouvant interférer avec la conduite et les évaluations de l'étude Avoir reçu un traitement expérimental dans le mois précédent.																																																									
	Caractéristiques participants inclus	<table><tr><th colspan="4">Caractéristiques</th></tr><tr><td>Sexe masculin, n (%)</td><td colspan="3">11 (39)</td></tr><tr><td>Âge moyen (intervalle), ans</td><td colspan="3">6,1 (2,0-14,0)</td></tr><tr><td>AS 5q de type II, n (%)</td><td colspan="3">15 (54)</td></tr><tr><td>AS 5q de type III, n (%)</td><td colspan="3">13 (46)</td></tr><tr><td>Capacité ambulatoire, n (%)</td><td colspan="3">10 (36)</td></tr><tr><td>3 copies de SMN2, n (%)</td><td colspan="3">25 (89)</td></tr><tr><td>4 copies de SMN2, n (%)</td><td colspan="3">2 (7)</td></tr><tr><td>5 copies de SMN2, n (%)</td><td colspan="3">1 (4)</td></tr></table> <table><tr><th>Groupe traitement</th><th>Type 2/3</th><th>Type 2</th><th>Type 3</th></tr><tr><td>1 mg nusinersen, n (%)</td><td>6 (21)</td><td>2 (7)</td><td>4 (14)</td></tr><tr><td>3 mg nusinersen, n (%)</td><td>6 (21)</td><td>3 (11)</td><td>3 (11)</td></tr><tr><td>6 mg nusinersen, n (%)</td><td>6 (21)</td><td>3 (11)</td><td>3 (11)</td></tr><tr><td>9 mg nusinersen, n (%)</td><td>10 (36)</td><td>7 (25)</td><td>3 (11)</td></tr></table>			Caractéristiques				Sexe masculin, n (%)	11 (39)			Âge moyen (intervalle), ans	6,1 (2,0-14,0)			AS 5q de type II, n (%)	15 (54)			AS 5q de type III, n (%)	13 (46)			Capacité ambulatoire, n (%)	10 (36)			3 copies de SMN2, n (%)	25 (89)			4 copies de SMN2, n (%)	2 (7)			5 copies de SMN2, n (%)	1 (4)			Groupe traitement	Type 2/3	Type 2	Type 3	1 mg nusinersen, n (%)	6 (21)	2 (7)	4 (14)	3 mg nusinersen, n (%)	6 (21)	3 (11)	3 (11)	6 mg nusinersen, n (%)	6 (21)	3 (11)	3 (11)	9 mg nusinersen, n (%)	10 (36)	7 (25)
Caractéristiques																																																											
Sexe masculin, n (%)	11 (39)																																																										
Âge moyen (intervalle), ans	6,1 (2,0-14,0)																																																										
AS 5q de type II, n (%)	15 (54)																																																										
AS 5q de type III, n (%)	13 (46)																																																										
Capacité ambulatoire, n (%)	10 (36)																																																										
3 copies de SMN2, n (%)	25 (89)																																																										
4 copies de SMN2, n (%)	2 (7)																																																										
5 copies de SMN2, n (%)	1 (4)																																																										
Groupe traitement	Type 2/3	Type 2	Type 3																																																								
1 mg nusinersen, n (%)	6 (21)	2 (7)	4 (14)																																																								
3 mg nusinersen, n (%)	6 (21)	3 (11)	3 (11)																																																								
6 mg nusinersen, n (%)	6 (21)	3 (11)	3 (11)																																																								
9 mg nusinersen, n (%)	10 (36)	7 (25)	3 (11)																																																								
Intervention		Une injection intrathécale de nusinersen																																																									
Comparateur		Aucun																																																									
Paramètres évalués (outcomes)	Principaux	Effets indésirables, tolérance																																																									
	Secondaires	Pharmacocinétique Variation du score HFMSE après 29 jours (tous les groupes) et 85 jours (juste pour les groupes 6 et 9 mg) et à un moment dans la période allant du 9 ^e au 14 ^e mois post-traitement par rapport au score initial à l'entrée Variation du score <i>PedsQL Generic Core Scales PedsQL</i> et <i>Neuromuscular Module</i> après 29 jours et 85 jours par rapport au score initial (uniquement les groupes 6 et 9 mg)																																																									
Milieu de dispensation des soins		4 centres hospitaliers aux États-Unis																																																									
Durée du suivi		9 à 14 mois																																																									

Auteur, année		Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al., 2016
Analyses statistiques	Puissance	La taille de l'échantillon est basée sur des expériences antérieures (études de phase 1 de traitement à dose unique à l'aide d'oligonucléotide antisens. Il n'y avait pas de base statistique justifiant le nombre de participants sélectionnés.
	Type et test	Les paramètres d'efficacité exploratoire ont été évalués à l'aide le test des rangs signés de Wilcoxon
Conclusion générale des auteurs		Cette étude supporte la poursuite du développement du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q. L'administration intrathécale de nusinersen n'est associée à aucune préoccupation de sécurité ou de tolérance.
Financement de l'étude		Biogen et Ionis Pharmaceuticals
Déclaration des conflits d'intérêt		Oui
Qualité méthodologique		ASPC = Faible

Tableau D-5 Caractéristiques de Finkel, 2016

Auteur, année		Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al., 2016
Essai clinique	Nom (no)	NCT01839656
	Phase	2
	Amendements au protocole	5
Titre		<i>Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study</i>
Objectif		Évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'efficacité clinique du nusinersen chez les nourrissons avec AS.
Devis et méthode		Étude non-randomisée, multicentrique (ENCAA)
Population	Nombre participants inclus	N=20
	Critères inclusion	Âge entre 3 semaines et 7 mois; Symptômes d'AS apparus entre 3 semaines et 6 mois; Diagnostic génétique d'AS; Recevoir une hydratation et nutrition adéquate; Âge gestationnel entre 35 et 42 semaines et poids à la naissance de 2kg ou plus; <i>Consulter le protocole pour les autres critères.</i>
	Critères exclusion	Hypoxémie; Présence d'une infection non traitée ou traitée inadéquatement; Historique de maladie du cerveau ou de la moelle épinière qui interfère avec la ponction lombaire, la circulation du liquide cébrospinal ou des évaluations de sécurité <i>Consulter le protocole pour les autres critères.</i>
	Caractéristiques participants inclus	

		<table><thead><tr><th></th><th>6-12 mg group (n=4)</th><th>12 mg group (n=16)</th><th>Total (n=20)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Gender</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Male</td><td>3 (75%)</td><td>9 (56%)</td><td>12 (60%)</td></tr><tr><td>Female</td><td>1 (25%)</td><td>7 (44%)</td><td>8 (40%)</td></tr><tr><td>Race</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>White</td><td>3 (75%)</td><td>13 (81%)</td><td>16 (80%)</td></tr><tr><td>Black</td><td>0</td><td>1 (6%)</td><td>1 (5%)</td></tr><tr><td>Asian</td><td>0</td><td>1 (6%)</td><td>1 (5%)</td></tr><tr><td>Multiple Race</td><td>1 (25%)</td><td>0</td><td>1 (5%)</td></tr><tr><td>Other</td><td>0</td><td>1 (6%)</td><td>1 (5%)</td></tr><tr><td>Weight (kg)</td><td>7.1 (5.2-8.9)</td><td>6.7 (5.1-9.3)</td><td>6.8 (5.1-9.3)</td></tr><tr><td>SMN2 copy number (2/3/unknown)</td><td>4/0/0</td><td>13/2/1</td><td>17/2/1</td></tr><tr><td>Age at symptom onset (days)</td><td>47 (28-70)</td><td>63 (21-154)</td><td>60 (21-154)</td></tr><tr><td>Age at diagnosis (days)</td><td>74 (42-105)</td><td>80 (0-154)</td><td>78 (0-154)</td></tr><tr><td>Symptom onset to enrolment (days)</td><td>97 (39-151)</td><td>77 (15-130)</td><td>81 (15-151)</td></tr><tr><td>Age at enrolment (days)</td><td>145 (67-207)</td><td>140 (36-210)</td><td>141 (36-210)</td></tr><tr><td>CHOP-INTEND score</td><td>27 (22-34)</td><td>30 (17-64)</td><td>30 (17-64)</td></tr><tr><td>HINE-2 score</td><td>2 (1-3)</td><td>2 (1-12)</td><td>2 (1-12)</td></tr><tr><td>On Bi-PAP at entry</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Gastrostomy tube at entry</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>Ulnar CMAP amplitude (mV)</td><td>0.37 (0.20-0.60)</td><td>0.53 (0.3-2.0)</td><td>0.50 (0.3-2.0)</td></tr><tr><td>Peroneal CMAP amplitude (mV)</td><td>0.67 (0.30-1.40)</td><td>0.52 (0.2-7.0)</td><td>0.55 (0.2-7.0)</td></tr></tbody></table> Data are n (%), mean (range), or n, unless otherwise stated. Bi-PAP=bi-level positive airway pressure. CHOP-INTEND= Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders. CMAP=compound muscle action potential. HINE-2=Hammersmith Infant Neurological Exam—Part 2. SMN2=Survival Motor Neuron 2. Table 1: Demographics and baseline clinical characteristics of participants		6-12 mg group (n=4)	12 mg group (n=16)	Total (n=20)	Gender				Male	3 (75%)	9 (56%)	12 (60%)	Female	1 (25%)	7 (44%)	8 (40%)	Race				White	3 (75%)	13 (81%)	16 (80%)	Black	0	1 (6%)	1 (5%)	Asian	0	1 (6%)	1 (5%)	Multiple Race	1 (25%)	0	1 (5%)	Other	0	1 (6%)	1 (5%)	Weight (kg)	7.1 (5.2-8.9)	6.7 (5.1-9.3)	6.8 (5.1-9.3)	SMN2 copy number (2/3/unknown)	4/0/0	13/2/1	17/2/1	Age at symptom onset (days)	47 (28-70)	63 (21-154)	60 (21-154)	Age at diagnosis (days)	74 (42-105)	80 (0-154)	78 (0-154)	Symptom onset to enrolment (days)	97 (39-151)	77 (15-130)	81 (15-151)	Age at enrolment (days)	145 (67-207)	140 (36-210)	141 (36-210)	CHOP-INTEND score	27 (22-34)	30 (17-64)	30 (17-64)	HINE-2 score	2 (1-3)	2 (1-12)	2 (1-12)	On Bi-PAP at entry	0	0	0	Gastrostomy tube at entry	1	1	2	Ulnar CMAP amplitude (mV)	0.37 (0.20-0.60)	0.53 (0.3-2.0)	0.50 (0.3-2.0)	Peroneal CMAP amplitude (mV)	0.67 (0.30-1.40)	0.52 (0.2-7.0)	0.55 (0.2-7.0)
	6-12 mg group (n=4)	12 mg group (n=16)	Total (n=20)																																																																																							
Gender																																																																																										
Male	3 (75%)	9 (56%)	12 (60%)																																																																																							
Female	1 (25%)	7 (44%)	8 (40%)																																																																																							
Race																																																																																										
White	3 (75%)	13 (81%)	16 (80%)																																																																																							
Black	0	1 (6%)	1 (5%)																																																																																							
Asian	0	1 (6%)	1 (5%)																																																																																							
Multiple Race	1 (25%)	0	1 (5%)																																																																																							
Other	0	1 (6%)	1 (5%)																																																																																							
Weight (kg)	7.1 (5.2-8.9)	6.7 (5.1-9.3)	6.8 (5.1-9.3)																																																																																							
SMN2 copy number (2/3/unknown)	4/0/0	13/2/1	17/2/1																																																																																							
Age at symptom onset (days)	47 (28-70)	63 (21-154)	60 (21-154)																																																																																							
Age at diagnosis (days)	74 (42-105)	80 (0-154)	78 (0-154)																																																																																							
Symptom onset to enrolment (days)	97 (39-151)	77 (15-130)	81 (15-151)																																																																																							
Age at enrolment (days)	145 (67-207)	140 (36-210)	141 (36-210)																																																																																							
CHOP-INTEND score	27 (22-34)	30 (17-64)	30 (17-64)																																																																																							
HINE-2 score	2 (1-3)	2 (1-12)	2 (1-12)																																																																																							
On Bi-PAP at entry	0	0	0																																																																																							
Gastrostomy tube at entry	1	1	2																																																																																							
Ulnar CMAP amplitude (mV)	0.37 (0.20-0.60)	0.53 (0.3-2.0)	0.50 (0.3-2.0)																																																																																							
Peroneal CMAP amplitude (mV)	0.67 (0.30-1.40)	0.52 (0.2-7.0)	0.55 (0.2-7.0)																																																																																							
Intervention		Injection intrathécale de 6 mg de nusinersen donnée aux jours 1, 15, 85 et 12 mg aux jours 253 et tous les quatre mois (4 sujets) Injection intrathécale de 12 mg de nusinersen donnée aux jours 1, 15, 85, 253 et tous les quatre mois (16 sujets)																																																																																								
Comparateur		Aucun																																																																																								
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Selon site Web de l'étude et article : Effets indésirables, effets indésirables sévères et pourcentage de sujets qui ont amélioré leur score pour un ensemble moteur pour le HINE-2																																																																																								
	Secondaires	Selon site Web de l'étude et article : Innocuité - Examen physique et neurologique - Sognes vitaux - Test biochimiques (sérume, hématologie, urine) - Test du liquide cérebrospinal - ECG Efficacité - Changement de score pour le CHOP-INTEND - Potentiel d'action musculaire composé (CMAP) Âge de décès et ventilation permanente - Survie - Emplacement de trachéotomie - Ventilation quotidienne Concentration de nusinersen																																																																																								
Milieu de dispensation des soins		Quatre centres hospitaliers aux États-Unis (3) et au Canada (1)																																																																																								
Durée du suivi		Trois ans																																																																																								
Analyses statistiques	Puissance	Il n'y a pas de justification statistique de la taille de l'échantillon sélectionné pour l'évaluation de l'efficacité, car aucune donnée sur le taux de réponse d'un ensemble moteur, le critère principal d'efficacité de l'étude, existait au moment de la conception de l'étude.																																																																																								

		Table 1. Power analysis for 20 patients using the proportion of patients who achieved improvement based on the motor milestone <table><tr><td>Null hypothesis, H_0</td><td>Alternative hypothesis, H_a</td><td>Power</td></tr><tr><td>5% (1 responder)</td><td>20% (4 responders)</td><td>58%</td></tr><tr><td>5%</td><td>25% (5 responders)</td><td>77%</td></tr><tr><td>5%</td><td>30% (6 responders)</td><td>89%</td></tr><tr><td>5%</td><td>35% (7 responders)</td><td>95%</td></tr></table>	Null hypothesis, H_0	Alternative hypothesis, H_a	Power	5% (1 responder)	20% (4 responders)	58%	5%	25% (5 responders)	77%	5%	30% (6 responders)	89%	5%	35% (7 responders)	95%
Null hypothesis, H_0	Alternative hypothesis, H_a	Power															
5% (1 responder)	20% (4 responders)	58%															
5%	25% (5 responders)	77%															
5%	30% (6 responders)	89%															
5%	35% (7 responders)	95%															
	Type et test	Le HINE-2, CHOP-INTEND et CMAP ont été comparés entre le départ et la dernière visite après le traitement en utilisant le test de rang de Wilcoxon. L'âge au décès ou à la ventilation permanente a été estimé à l'aide d'une courbe de survie de Kaplan-Meier et comparée à l'histoire naturelle en utilisant le test du log-rank. L'intensité de coloration des protéines SMN dans les neurones des nourrissons traités avec une atrophie musculaire spinale a été comparé aux nourrissons non traités avec l'atrophie musculaire spinale utilisant l'ANOVA à deux facteurs. Le logiciel SAS version 9.4 a été utilisé pour toutes les analyses.															
Conclusion générale des auteurs		L'administration de doses intrathécales multiples de nusinersen a montré une sécurité et une tolérance acceptables, Une pharmacologie conforme à son mécanisme d'action prévu et montre une efficacité clinique. Les résultats ont aidé à la conception d'une étude clinique de phase 3 en cours.															
Financement de l'étude		Ionis Pharmaceuticals, Inc and Biogen															
Déclaration des conflits d'intérêt		RSF a reçu des subventions et des honoraires personnels d'Ionis Pharmaceuticals pendant le déroulement de l'étude; et des subventions et des honoraires de conseiller de Biogen et Roche, en dehors des travaux soumis. RSF joue le rôle de conseil auprès d'organisations à but non lucratif, la Fondation SMA, Cure SMA, SMA Reach (Royaume-Uni) et SMA Europe, et siège également au comité de surveillance de la sécurité des données pour l'étude sur le transfert de gènes AveXis. CAC déclare servir de consultant pour Roche Pharmaceuticals, AveXis et Novartis, et reçoit des subventions de la Fondation SMA et du Département américain de la Défense. JWD rapporte avoir servi de consultant pour Biogen, des subventions de Biogen et Ionis Pharmaceuticals, pendant la conduite de l'étude; subventions d'Ionis Pharmaceuticals, Cytokinetics, SMA Foundation, Roche et Cytokinetics, en dehors des travaux soumis; sert de consultant pour AveXis, Cytokinetics et Ionis Pharmaceuticals; et siège au conseil consultatif de la Fondation SMA. JM rapporte avoir été consultant pour Ionis Pharmaceuticals et siéger aux conseils consultatifs de Roche Pharmaceuticals et Biogen. DCDV rapports servant de consultant et recevant des subventions d'Ionis Pharmaceuticals, Biogen, Roche, Ultragenyx et Sarepta; sert de conseiller à la SMA Foundation, à la Hope for Children Research Foundation, à AveXis et à la Glut1 Deficiency Foundation; reçoit des subventions de Milestones for Children, de Will Foundation, des instituts nationaux de la santé, du département américain de la Défense et de la Glut1 Deficiency Foundation; et siège au conseil de surveillance de la sécurité des données pour la cytotinétique. MY et KMB étaient des employés d'Ionis Pharmaceuticals pendant la conduite de l'étude. FR, GH, ES, DAN, SX et CFB étaient des employés d'Ionis Pharmaceuticals pendant la réalisation de l'étude et sont actuellement des employés d'Ionis Pharmaceuticals. CFB a un brevet et est l'inventeur de plusieurs brevets délivrés et en attente couvrant le nusinersen. JV ne déclare aucun intérêt concurrent.															
Qualité méthodologique		ASPC = Faible															

Tableau D-6 Caractéristiques de Finkel, 2017

Auteur, année		Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al., 2017
Essai clinique	Nom (no)	ENDEAR (NCT02193074)
	Phase	3
	Amendements au protocole	53 (voir site Web de l'étude sur clinicaltrials.gov)
Titre		<i>Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy</i>
Objectif		Présentation des résultats finaux de l'étude ENDEAR qui mesure l'efficacité et l'innocuité du nusinersen chez les nourrissons ayant un diagnostic d'AS.
Devis et méthode		Étude contrôlée randomisée, multicentrique
Population	Nombre participants inclus	N=122
	Critères inclusion	Diagnostic génétique d'AS;

		Avoir deux copies de SMN2; Avoir des symptômes à six mois ou moins de vie <i>Consulter le protocole pour les autres paramètres.</i>																																																																																							
	Critères exclusion	Hypoxémie durant l'évaluation d'éligibilité Anomalies cliniques en hématologie ou pour les paramètres chimiques ou l'électrocardiogramme lors de l'évaluation d'éligibilité <i>Consulter le protocole pour les autres paramètres.</i>																																																																																							
	Caractéristiques participants inclus	Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.* <table> <tr> <th>Characteristic</th><th>Nusinersen Group (N=80)</th><th>Control Group (N=41)</th></tr> <tr> <td>Female sex — no. (%)</td><td>43 (54)</td><td>24 (59)</td></tr> <tr> <td>Age at first dose — days</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td> Mean</td><td>163</td><td>181</td></tr> <tr> <td> Range</td><td>52–242</td><td>30–262</td></tr> <tr> <td>Age at symptom onset — wk</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td> Mean</td><td>7.9</td><td>9.6</td></tr> <tr> <td> Range</td><td>2–18</td><td>1–20</td></tr> <tr> <td>Age at diagnosis of spinal muscular atrophy — wk</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td> Mean</td><td>12.6</td><td>17.5</td></tr> <tr> <td> Range</td><td>0–29</td><td>2–30</td></tr> <tr> <td>Disease duration at screening — wk</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td> Mean</td><td>13.2</td><td>13.9</td></tr> <tr> <td> Range</td><td>0–25.9</td><td>0–23.1</td></tr> <tr> <td>Symptoms of spinal muscular atrophy — no. (%)</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td> Hypotonia</td><td>80 (100)</td><td>41 (100)</td></tr> <tr> <td> Developmental delay of motor function</td><td>71 (89)</td><td>39 (95)</td></tr> <tr> <td> Paradoxical breathing</td><td>71 (89)</td><td>27 (66)</td></tr> <tr> <td> Pneumonia or respiratory symptoms</td><td>28 (35)</td><td>9 (22)</td></tr> <tr> <td> Limb weakness</td><td>79 (99)</td><td>41 (100)</td></tr> <tr> <td> Swallowing or feeding difficulties</td><td>41 (51)</td><td>12 (29)</td></tr> <tr> <td> Other</td><td>20 (25)</td><td>14 (34)</td></tr> <tr> <td>Use of ventilatory support — no. (%)</td><td>21 (26)</td><td>6 (15)</td></tr> <tr> <td>Use of a gastrointestinal tube — no. (%)</td><td>7 (9)</td><td>5 (12)</td></tr> <tr> <td>Total HINE-2 score†</td><td>1.29±1.07</td><td>1.54±1.29</td></tr> <tr> <td>CHOP INTEND score‡</td><td>26.63±8.13</td><td>28.43±7.56</td></tr> <tr> <td>CMAP amplitude — mV</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td> Peroneal</td><td>0.371±0.31</td><td>0.317±0.29</td></tr> <tr> <td> Ulnar</td><td>0.226±0.19</td><td>0.225±0.12</td></tr> </table> * Plus-minus values are means ±SD. CMAP denotes compound muscle action potential. † Scores on Section 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2) range from 0 to 26, with higher scores indicating better motor function.^{13,14} ‡ Scores on the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) range from 0 to 64, with higher scores indicating better motor function.^{15,16}	Characteristic	Nusinersen Group (N=80)	Control Group (N=41)	Female sex — no. (%)	43 (54)	24 (59)	Age at first dose — days			Mean	163	181	Range	52–242	30–262	Age at symptom onset — wk			Mean	7.9	9.6	Range	2–18	1–20	Age at diagnosis of spinal muscular atrophy — wk			Mean	12.6	17.5	Range	0–29	2–30	Disease duration at screening — wk			Mean	13.2	13.9	Range	0–25.9	0–23.1	Symptoms of spinal muscular atrophy — no. (%)			Hypotonia	80 (100)	41 (100)	Developmental delay of motor function	71 (89)	39 (95)	Paradoxical breathing	71 (89)	27 (66)	Pneumonia or respiratory symptoms	28 (35)	9 (22)	Limb weakness	79 (99)	41 (100)	Swallowing or feeding difficulties	41 (51)	12 (29)	Other	20 (25)	14 (34)	Use of ventilatory support — no. (%)	21 (26)	6 (15)	Use of a gastrointestinal tube — no. (%)	7 (9)	5 (12)	Total HINE-2 score†	1.29±1.07	1.54±1.29	CHOP INTEND score‡	26.63±8.13	28.43±7.56	CMAP amplitude — mV			Peroneal	0.371±0.31	0.317±0.29	Ulnar	0.226±0.19	0.225±0.12
Characteristic	Nusinersen Group (N=80)	Control Group (N=41)																																																																																							
Female sex — no. (%)	43 (54)	24 (59)																																																																																							
Age at first dose — days																																																																																									
Mean	163	181																																																																																							
Range	52–242	30–262																																																																																							
Age at symptom onset — wk																																																																																									
Mean	7.9	9.6																																																																																							
Range	2–18	1–20																																																																																							
Age at diagnosis of spinal muscular atrophy — wk																																																																																									
Mean	12.6	17.5																																																																																							
Range	0–29	2–30																																																																																							
Disease duration at screening — wk																																																																																									
Mean	13.2	13.9																																																																																							
Range	0–25.9	0–23.1																																																																																							
Symptoms of spinal muscular atrophy — no. (%)																																																																																									
Hypotonia	80 (100)	41 (100)																																																																																							
Developmental delay of motor function	71 (89)	39 (95)																																																																																							
Paradoxical breathing	71 (89)	27 (66)																																																																																							
Pneumonia or respiratory symptoms	28 (35)	9 (22)																																																																																							
Limb weakness	79 (99)	41 (100)																																																																																							
Swallowing or feeding difficulties	41 (51)	12 (29)																																																																																							
Other	20 (25)	14 (34)																																																																																							
Use of ventilatory support — no. (%)	21 (26)	6 (15)																																																																																							
Use of a gastrointestinal tube — no. (%)	7 (9)	5 (12)																																																																																							
Total HINE-2 score†	1.29±1.07	1.54±1.29																																																																																							
CHOP INTEND score‡	26.63±8.13	28.43±7.56																																																																																							
CMAP amplitude — mV																																																																																									
Peroneal	0.371±0.31	0.317±0.29																																																																																							
Ulnar	0.226±0.19	0.225±0.12																																																																																							
Intervention		Injection intrathécale de 12 mg de nusinersen aux jours 1, 15, 29, 64, 183 (maintenance), 302 (maintenance)																																																																																							
Comparateur		Injection intrathécale simulée aux jours 1, 15, 29, 64, 183 (maintenance), 302 (maintenance)																																																																																							

Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Atteinte des jalons moteurs du HINE-2 Survie sans événement
	Secondaires	Proportion de sujets avec une augmentation de 4 points et plus au CHOP-INTEND Taux de survie général Pourcentage de sujets sans ventilation permanente Proportion de réponders au potentiel d'action musculaire composé (CMAP) Délai du décès ou de ventilation permanente pour les sujets en-dessous de la durée médiane de la maladie Délai du décès ou de ventilation permanente pour les sujets au-dessus de la durée médiane de la maladie Effets indésirables
Milieu de dispensation des soins		31 centres hospitaliers internationaux
Durée du suivi		394 jours $\pm$ 7 jours
Analyses statistiques	Puissance	La taille de l'échantillon pour cette étude a été estimée sur la base d'une histoire naturelle disponible avec des données limitées pour la population cible. En supposant un délai médian avant le décès ou l'utilisation d'une ventilation permanente de 6 mois à compter de la date de randomisation, au niveau alpha de 0,05, 93 sujets (62 dans le groupe nusinersen et 31 dans le groupe témoin) avec 74 événements fourniront environ 80 % de puissance pour détecter une différence. Une analyse d'efficacité intérimaire peut avoir lieu lorsqu'environ 30 événements sont observées ou environ 7 mois après l'inscription de 45 sujets.
	Type et test	Les paramètres primaires ont été analysés en analyses intérimaires et les paramètres secondaires ont été analysés avec des analyses finales. La différence entre le groupe Nusinersen et le groupe témoin dans la proportion de nourrissons qui répondaient à un ensemble moteur a été analysé à l'aide du test exact de Fisher. La survie sans événement et la survie globale ont été évaluées avec l'utilisation d'un test de log-rank stratifié en fonction de la durée de la maladie lors du dépistage. Le temps médian avant le décès ou l'utilisation d'une ventilation permanente dans chaque groupe et les intervalles de confiance à 95 % associés ont été estimés avec une méthode Kaplan – Meier; la probabilité de survie était estimée avec cette même méthode. Un rapport de risque pour le décès ou l'utilisation de ventilation permanente et un rapport de risque pour le décès ont été calculés avec l'utilisation d'un modèle de Cox à risques proportionnels qui a été ajusté pour la durée de la maladie lors du dépistage chez chaque nourrisson. Un rapport de risque inférieur à 1,00 indique un risque d'événement inférieur dans le groupe nusinersen comparé au groupe témoin.
Conclusion générale des auteurs		Parmi les nourrissons atteints d'amyotrophie spinale, ceux qui ont reçu du nusinersen étaient plus susceptibles d'être en vie et d'avoir des améliorations de la fonction motrice que ceux du groupe contrôle. Un traitement précoce peut être nécessaire pour maximiser les avantages du médicament.
Financement de l'étude		Funded by Biogen and Ionis Pharmaceuticals
Déclaration des conflits d'intérêt		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC = Moyenne

Tableau D-7 Caractéristiques d'Aragon-Gawinska, 2018

Auteur, année		Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargun E, Vuillerot C, Cances C, et al. , 2018										
Essai clinique	Nom (no)	NCT02865109										
	Phase	N.D.										
	Amendements au protocole	N.D.										
Titre		Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study										
Objectif		Évaluer la sécurité et l'efficacité clinique du nusinersen chez les patients âgés de plus de 7 mois atteints d'amyotrophie spinale de type 1.										
Devis et méthode		Étude prospective non comparative avant-après										
Population	Nombre participants inclus	33										
	Critères inclusion	Être âgé de 7 mois ou plus Avoir complété 6 mois d'observation Recevoir des soins standards Ne pas avoir de trachéotomie										
	Critères exclusion	N.D.										
	Caractéristiques participants inclus	<table><tr><td>Caractéristiques</td><td>Total (N=33)</td></tr><tr><td>Sexe (M/F) (n)</td><td>18/15</td></tr><tr><td>Âge aux premiers symptômes médiane; (intervalle) (mois)</td><td>4; (1,5-6)</td></tr><tr><td>Âge à la première injection médiane; (intervalle) (mois)</td><td>21,3; (8,3-113,1)</td></tr><tr><td>Durée depuis le début de la maladie médiane; (intervalle) (mois)</td><td>26,0; (4,3-109,1)</td></tr></table>		Caractéristiques	Total (N=33)	Sexe (M/F) (n)	18/15	Âge aux premiers symptômes médiane; (intervalle) (mois)	4; (1,5-6)	Âge à la première injection médiane; (intervalle) (mois)	21,3; (8,3-113,1)	Durée depuis le début de la maladie médiane; (intervalle) (mois)
Caractéristiques	Total (N=33)											
Sexe (M/F) (n)	18/15											
Âge aux premiers symptômes médiane; (intervalle) (mois)	4; (1,5-6)											
Âge à la première injection médiane; (intervalle) (mois)	21,3; (8,3-113,1)											
Durée depuis le début de la maladie médiane; (intervalle) (mois)	26,0; (4,3-109,1)											
Intervention		Injection intrathécale de 12 mg de nusinersen aux jours 1, 15, 29, 64, 183 (maintenance), 302 (maintenance). Selon référence de Finkel et al., 2017 données dans l'article.										
Comparateur		Aucun										
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Survie Besoin en support respiratoire Besoin en assistance nutritionnelle Score total au HINE-2 modifié Score total au CHOP-INTEND pour les sujets en bas de 2 ans Score total au MFM 20 pour les sujets entre 2 et 5 ans Score total au MFM 32 pour les sujets de plus de 5 ans Mesures prises avant le traitement (M0), 2 mois après le traitement (M2) et 6 mois après le traitement (M6).										
	Secondaires	N.D.										
Milieu de dispensation des soins		Un centre, pays non spécifié										
Durée du suivi		6 mois										
Analyses statistiques	Puissance	N.D.										
	Type et test	Les changements au fil du temps ont été analysés avec les tests de Friedman et McNemar pour les Variables quantitatives et qualitatives, respectivement. Les différences entre les 2 et 3 copies de SMN2 ont été évaluées avec des tests de Mann-Whitney et χ^2 pour les variables quantitatives et qualitatives, respectivement, et les résultats négatifs ont été confirmés par un test t paramétrique et une analyse de variance. Les données manquantes ne faisaient pas partie de l'analyse. Nous avons utilisé le logiciel IBM SPSS Statistics 22 (Armonk, NY) pour toutes les analyses.										
Conclusion générale des auteurs		Nos résultats sont en ligne avec l'étude de phase 3 du nusinersen chez les patients atteints de SMA1 traités avant l'âge de 7 mois et indiquent que les patients bénéficient de nusinersen même à un stade ultérieur la maladie.										
Financement de l'étude		Association Institute of Myology and AFM-Telethon										

Déclaration des conflits d'intérêt	K. Aragon-Gawinska a reçu un financement du congrès de la SMA Fondation Pologne. A. Seferian ne rapporte aucune divulgation concernant le manuscrit. A. Daron est chercheur principal dans un essai sponsorisé par Roche et Avexis. E. Gargaun a reçu le financement des voyages et des congrès par Biogen. C. Vuillerot est chercheur principal dans un essai parrainé par Roche et a reçu des honoraires de conseil de Roche et Biogen. C. Cances, J. Ropars, M. Chouchane et I. Cuppen ne rapportent aucune divulgation concernant le manuscrit. I. Hughes a reçu des honoraires de consultants et des fonds de voyage et de congrès de Biogen. M. Illingworth a reçu des voyages et des congrès financement de Santhera. C. Marini-Bettolo, a reçu des honoraires de consultants et des fonds de voyage et de congrès de Biogen. Rapport J. Rambaud, J. Taytard et M. Annoussamy aucune divulgation concernant le manuscrit. M. Scoto est co-chercheur dans l'étude SMA Reach UK et Essai SMA sponsorisé par Roche et est un examinateur pour SMA Reach UK. T. Gidaro ne rapporte aucune divulgation concernant le manuscrit. L. Servais est chercheur principal dans les études financées par Biogen, Roche et Avexis; siège aux conseils consultatifs scientifiques de Biogen, Roche, Avexis et le Fondation SMA; et a reçu des honoraires pour des conférences et consultants de Roche et Biogen. Allez à la neurologie.org/N pour les divulgations complètes.
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Tableau D-8 Caractéristiques de Mercuri, 2018

Auteur, année		Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al., 2018
Essai clinique	Nom (no)	CHERISH (NCT02292537)
	Phase	3
	Amendements au protocole	4 <i>Consulter les suppléments pour les détails.</i>
Titre		<i>Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy</i>
Objectif		Évaluer l'efficacité et l'innocuité du nusinersen chez les enfants atteints d'amyotrophie spinale (AS) d'apparition tardive liée au gène codant pour la protéine <i>survival motor neuron 1</i> (SMN1)
Devis et méthode		ECRA multicentrique en double-aveugle Méthode de randomisation basée sur l'âge à l'entrée (< 6ans vs ≥ 6ans) dans un ratio 2 :1 Utilisation d'un système web de réponses interactives
Population	Nombre participants inclus	N=126 Administration intrathécale de nusinersen (12 mg) : n = 84 Groupe contrôle : injection simulée (<i>sham</i>) : n = 42
	Critères inclusion	Preuve d'une mutation ou délétion du gène SMN1 (homo- ou hétérozygote) confirmant l'AS 5q; Apparition des symptômes après l'âge de 6 mois; Âgés entre 2 et 12 ans lors de la sélection; Capacité de s'asseoir sans aide; Aucun antécédent à l'histoire d'une capacité de marcher sans aide (défini comme étant ≥ à 15 pieds); Score au Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE) entre 10 et 54; Capacité de recevoir et compléter toutes les procédures, mesures, visites prévu dans le protocole; Avoir une espérance de vie de plus de 2 ans lors de la sélection. <i>Consulter les suppléments pour les autres critères.</i>
	Critères exclusion	Avoir de grave contraction musculaire lors de la sélection (c-à-d pouvant interférer avec l'évaluation au HFMSE) selon le jugement de l'investigateur; Évidence d'une scoliose à la radiographie lors de la sélection (c-à-d courbature de la colonne avec un angle de Cobb > 40°); Insuffisance respiratoire lors de la sélection (c-à-d besoin d'une ventilation invasive ou non pour > 6 h par période de 24h); Avoir besoin d'un tube gastrique pour recevoir une alimentation adéquate lors de la sélection; Avoir eu une hospitalisation pour chirurgie, problème pulmonaire ou alimentaire à l'intérieur de 2 mois précédant la sélection ou planifié pendant la durée de l'essai; Présence d'une infection active malgré un traitement ou non traité qui requiert une administration systématique d'un antimicrobien lors de la sélection; Histoire d'une maladie neurologique qui pourrait interférer avec la procédure d'injection ou la circulation du médicament dans le liquide céphalorachidien; Présence d'un implant pour le drainage du liquide céphalorachidien ou d'un cathéter dans le SNC Histoire de méningite bactérienne; Avoir reçu du nusinersen dans une étude clinique antérieure; Avoir eu une blessure antérieure des membres inférieurs ou supérieurs (ex. fracture) ou une procédure chirurgicale antérieure non complètement résolue lors de la sélection et qui pourrait influencer les performances de l'enfant ou les mesures prévues au protocole. <i>Consulter les suppléments pour les autres critères.</i>

Auteur, année		Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al., 2018																																																									
	Caractéristiques participants inclus	Aucun test statistique n'a été effectué pour s'assurer de l'absence de différences statistiquement significative entre les groupes Résumé des différences notées (<i>Consulter le tableau 1 et S1 de l'article et des suppléments pour les autres détails</i>) <table> <tr> <th>Caractéristiques</th><th>Nusinersen</th><th>Contrôle</th></tr> <tr> <td>Âge lors de la sélection</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>< 6 ans-no (%)</td><td>70 (83)</td><td>36 (86)</td></tr> <tr> <td>≥ 6 ans-no (%)</td><td>14 (17)</td><td>6 (14)</td></tr> <tr> <td>Durée de la maladie à l'entrée (mois [médiane])</td><td>39.3 [8-94]</td><td>30.2 [10-80]</td></tr> <tr> <td>Nombre avec 2 copies du gène SMN2-no (%)</td><td>6 (7)</td><td>4 (10)</td></tr> <tr> <td>Nombre avec 3 copies du gène SMN2-no (%)</td><td>74 (88)</td><td>37 (88)</td></tr> <tr> <td>Nombre avec 4 copies du gène SMN2-no (%)</td><td>2 (2)</td><td>1 (2)</td></tr> <tr> <td>Nombre avec aucune information sur le nombre copie-no (%)</td><td>2 (2)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr> <td>Capacité de se tenir debout sans support-no (%)</td><td>11(13)</td><td>12 (29)</td></tr> <tr> <td>Capacité de marcher avec support-no (%)</td><td>20 (24)</td><td>14 (33)</td></tr> <tr> <td>Capacité de se tenir debout avec assistance</td><td>9 (11)</td><td>8 (19)</td></tr> <tr> <td>Capacité de s'asseoir seul</td><td>3(4)</td><td>3 (7)</td></tr> <tr> <td>Score total au WHO motor milestone-no (%)</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>1</td><td>66 (79)</td><td>29 (69)</td></tr> <tr> <td>2</td><td>10 (12)</td><td>9 (21)</td></tr> <tr> <td>3</td><td>1 (1)</td><td>1 (2)</td></tr> <tr> <td>4</td><td>5 (6)</td><td>1 (2)</td></tr> <tr> <td>5</td><td>2 (2)</td><td>2 (5)</td></tr> </table>	Caractéristiques	Nusinersen	Contrôle	Âge lors de la sélection			< 6 ans-no (%)	70 (83)	36 (86)	≥ 6 ans-no (%)	14 (17)	6 (14)	Durée de la maladie à l'entrée (mois [médiane])	39.3 [8-94]	30.2 [10-80]	Nombre avec 2 copies du gène SMN2-no (%)	6 (7)	4 (10)	Nombre avec 3 copies du gène SMN2-no (%)	74 (88)	37 (88)	Nombre avec 4 copies du gène SMN2-no (%)	2 (2)	1 (2)	Nombre avec aucune information sur le nombre copie-no (%)	2 (2)	0 (0)	Capacité de se tenir debout sans support-no (%)	11(13)	12 (29)	Capacité de marcher avec support-no (%)	20 (24)	14 (33)	Capacité de se tenir debout avec assistance	9 (11)	8 (19)	Capacité de s'asseoir seul	3(4)	3 (7)	Score total au WHO motor milestone-no (%)			1	66 (79)	29 (69)	2	10 (12)	9 (21)	3	1 (1)	1 (2)	4	5 (6)	1 (2)	5	2 (2)	2 (5)
Caractéristiques	Nusinersen	Contrôle																																																									
Âge lors de la sélection																																																											
< 6 ans-no (%)	70 (83)	36 (86)																																																									
≥ 6 ans-no (%)	14 (17)	6 (14)																																																									
Durée de la maladie à l'entrée (mois [médiane])	39.3 [8-94]	30.2 [10-80]																																																									
Nombre avec 2 copies du gène SMN2-no (%)	6 (7)	4 (10)																																																									
Nombre avec 3 copies du gène SMN2-no (%)	74 (88)	37 (88)																																																									
Nombre avec 4 copies du gène SMN2-no (%)	2 (2)	1 (2)																																																									
Nombre avec aucune information sur le nombre copie-no (%)	2 (2)	0 (0)																																																									
Capacité de se tenir debout sans support-no (%)	11(13)	12 (29)																																																									
Capacité de marcher avec support-no (%)	20 (24)	14 (33)																																																									
Capacité de se tenir debout avec assistance	9 (11)	8 (19)																																																									
Capacité de s'asseoir seul	3(4)	3 (7)																																																									
Score total au WHO motor milestone-no (%)																																																											
1	66 (79)	29 (69)																																																									
2	10 (12)	9 (21)																																																									
3	1 (1)	1 (2)																																																									
4	5 (6)	1 (2)																																																									
5	2 (2)	2 (5)																																																									
Intervention		Injection intrathécale de 12 mg de Nusinersen jours 1, 29, 85 et 274																																																									
Comparateur		Injection simulée jours 1, 29, 85 et 274																																																									
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Variation du score HFMSE après 15 mois par rapport au score initial à l'entrée																																																									
	Secondaires	Variation du score HFMSE de ≥3 points (calcul de puissance effectué sur ce paramètre) Variation du nombre d'étapes atteints avec le WHO motor milestone Variation du score RULM Atteinte de nouvelles habilités (ex. se tenir debout, marcher avec assistance) Effets indésirables																																																									
Milieu de dispensation des soins		24 centres hospitaliers dans 10 pays																																																									
Durée du suivi		6 mois (sélection : 4 semaines, traitement : 9 mois, suivi : 6 mois)																																																									
Analyses statistiques	Puissance	Un échantillon d'au moins 70 participants dans le groupe nusinersen et 35 dans le groupe contrôle a été estimé comme étant requis pour détecter une différence de 3 points sur le score de HFMSE entre les groupes avec une puissance d'au moins 90 % en utilisant un test bilatéral avec un niveau alpha de 0.05.																																																									
	Type	En intention de traiter (IITT) Analyse intérimaire pour le volet efficacité																																																									
	Test	Analyse des covariances (le traitement, l'âge et le HFMSE lors de la sélection) avec effet fixe et aléatoire Proportion des répondants : rapport de cote, intervalle de confiance et valeur p Changement dans les scores des échelles utilisées : moyenne des moindres carrés, différence des moyennes des moindres carrés, test exact de Fisher, Analyses de sensibilité et analyses en sous-groupe																																																									
Conclusion générale des auteurs		Les enfants atteints d'AS tardive de type 2 et 3 ayant reçu le nusinersen ont vu une amélioration clinique significative de leur fonction motrice comparativement à ceux du groupe contrôle. Aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité n'a été identifiée.																																																									
Financement de l'étude		Biogen et Ionis Pharmaceuticals																																																									
Déclaration des conflits d'intérêt		Oui																																																									
Qualité méthodologique		ASPC = modéré																																																									

Tableau D-9 Caractéristiques de Pechmann, 2018

Auteur, année		Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U, et al., 2018																																																																										
Essai clinique	Nom (no)	s.o.																																																																										
	Phase	s.o.																																																																										
	Amendements au protocole	s.o.																																																																										
Titre		Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen the Expanded Access Program in Germany																																																																										
Objectif		Mener une collecte de données prospective et longitudinale de patients atteints d'AS de type 1 qui ont commencé un traitement par nusinersen dans le cadre d'un programme d'accès élargi.																																																																										
Devis et méthode		Étude ouverte, prospective, longitudinale, sans groupe comparatif, multicentrique, (ENCAA)																																																																										
Population	Nombre participants inclus	N = 61																																																																										
	Critères inclusion	Preuve génétique d'AS; Signes et symptômes cliniques avant 6 mois; Recevoir des standards de soins concordant avec les guidelines de 2007 pour l'AS																																																																										
	Critères exclusion	Participer déjà à une étude avec du nusinersen; Avoir participé à une étude avec le nusinersen; Historique de maladie du cerveau ou de la moelle épinière qui peut interférer avec une procédure de ponction lombaire ou avec la circulation cérébrospinale; Présence d'un shunt implanté pour le drainage de liquide cérébrospinal ou implanté dans le système nerveux central; Participation à une étude clinique avec une thérapie génique pour l'AS ou participation dans une étude avec une thérapie expérimentale pour l'AS depuis les six derniers mois																																																																										
	Caractéristiques participants inclus	Table 1 Baseline demographics prior to treatment of all children including subgroups according to SMN2 copy number* <table><thead><tr><th></th><th>All Children N = 61</th><th>Children with ≤2 SMN2 copies N = 38</th><th>Children with ≥3 SMN2 copies N = 20</th><th>Unknown SMN2 copy number N = 3</th></tr></thead><tbody><tr><td>Sex</td><td>♂ 31/♀ 30</td><td>♂ 17/♀ 21</td><td>♂ 11/♀ 9</td><td>♂ 3</td></tr><tr><td>Age at symptom onset (months)</td><td>2.78 (range 0–6)</td><td>2.53 (range 0–6)</td><td>3.5 (0–6)</td><td>1.0 (0–3)</td></tr><tr><td>Age at start of treatment (months)</td><td>21.08 (range 1–93)</td><td>22.08 (range 2–93)</td><td>21.85 (range 2–50)</td><td>3.33 (range 1–6)</td></tr><tr><td>Ventilator support</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>– No ventilator support</td><td>26 (42.6%)</td><td>14 (36.8%)</td><td>10 (50%)</td><td>2 (66.7%)</td></tr><tr><td>– NIV <16 h/day</td><td>17 (27.9%)</td><td>9 (23.7%)</td><td>7 (35%)</td><td>1 (33.3%)</td></tr><tr><td>– NIV >16 h/day</td><td>6 (9.8%)</td><td>5 (13.2%)</td><td>1 (5%)</td><td>0 (0%)</td></tr><tr><td>– Tracheostomy</td><td>12 (19.7%)</td><td>10 (26.3%)</td><td>2 (10%)</td><td>0 (0%)</td></tr><tr><td>Feeding tube or gastrostomy</td><td>34 (55.7%)</td><td>23 (60.5%)</td><td>8 (40%)</td><td>2 (66.7%)</td></tr><tr><td>Body weight</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>– <3rd percentile</td><td>12 (19.7%)</td><td>7 (18.4%)</td><td>5 (25%)</td><td>3 (100%)</td></tr><tr><td>– >3rd percentile</td><td>49 (80.3%)</td><td>31 (81.6%)</td><td>15 (75%)</td><td>0 (0%)</td></tr><tr><td>CHOP INTEND score</td><td>22.3 (range 1–50)</td><td>19.5 (range 1–46)</td><td>27.7 (range 1–50)</td><td>22.3 (range 10–30)</td></tr><tr><td>HINE-2 score</td><td>0.8 (range 0–8)</td><td>0.5 (range 0–8)</td><td>1.4 (range 0–6)</td><td>0.3 (range 0–1)</td></tr></tbody></table> *Data are listed as n (%) or mean ± standard deviation.		All Children N = 61	Children with ≤2 SMN2 copies N = 38	Children with ≥3 SMN2 copies N = 20	Unknown SMN2 copy number N = 3	Sex	♂ 31/♀ 30	♂ 17/♀ 21	♂ 11/♀ 9	♂ 3	Age at symptom onset (months)	2.78 (range 0–6)	2.53 (range 0–6)	3.5 (0–6)	1.0 (0–3)	Age at start of treatment (months)	21.08 (range 1–93)	22.08 (range 2–93)	21.85 (range 2–50)	3.33 (range 1–6)	Ventilator support					– No ventilator support	26 (42.6%)	14 (36.8%)	10 (50%)	2 (66.7%)	– NIV <16 h/day	17 (27.9%)	9 (23.7%)	7 (35%)	1 (33.3%)	– NIV >16 h/day	6 (9.8%)	5 (13.2%)	1 (5%)	0 (0%)	– Tracheostomy	12 (19.7%)	10 (26.3%)	2 (10%)	0 (0%)	Feeding tube or gastrostomy	34 (55.7%)	23 (60.5%)	8 (40%)	2 (66.7%)	Body weight					– <3 rd percentile	12 (19.7%)	7 (18.4%)	5 (25%)	3 (100%)	– >3 rd percentile	49 (80.3%)	31 (81.6%)	15 (75%)	0 (0%)	CHOP INTEND score	22.3 (range 1–50)	19.5 (range 1–46)	27.7 (range 1–50)	22.3 (range 10–30)	HINE-2 score	0.8 (range 0–8)	0.5 (range 0–8)	1.4 (range 0–6)
	All Children N = 61	Children with ≤2 SMN2 copies N = 38	Children with ≥3 SMN2 copies N = 20	Unknown SMN2 copy number N = 3																																																																								
Sex	♂ 31/♀ 30	♂ 17/♀ 21	♂ 11/♀ 9	♂ 3																																																																								
Age at symptom onset (months)	2.78 (range 0–6)	2.53 (range 0–6)	3.5 (0–6)	1.0 (0–3)																																																																								
Age at start of treatment (months)	21.08 (range 1–93)	22.08 (range 2–93)	21.85 (range 2–50)	3.33 (range 1–6)																																																																								
Ventilator support																																																																												
– No ventilator support	26 (42.6%)	14 (36.8%)	10 (50%)	2 (66.7%)																																																																								
– NIV <16 h/day	17 (27.9%)	9 (23.7%)	7 (35%)	1 (33.3%)																																																																								
– NIV >16 h/day	6 (9.8%)	5 (13.2%)	1 (5%)	0 (0%)																																																																								
– Tracheostomy	12 (19.7%)	10 (26.3%)	2 (10%)	0 (0%)																																																																								
Feeding tube or gastrostomy	34 (55.7%)	23 (60.5%)	8 (40%)	2 (66.7%)																																																																								
Body weight																																																																												
– <3 rd percentile	12 (19.7%)	7 (18.4%)	5 (25%)	3 (100%)																																																																								
– >3 rd percentile	49 (80.3%)	31 (81.6%)	15 (75%)	0 (0%)																																																																								
CHOP INTEND score	22.3 (range 1–50)	19.5 (range 1–46)	27.7 (range 1–50)	22.3 (range 10–30)																																																																								
HINE-2 score	0.8 (range 0–8)	0.5 (range 0–8)	1.4 (range 0–6)	0.3 (range 0–1)																																																																								
Intervention		Injection intrathécale de nusinersen donnée aux jours 1, 15, 30, 60 et 180. Doses données avant l'approbation du médicament selon l'âge : 9,6 mg (0-90 jours), 10,3 mg (91-182 jours), 10,8 mg (183-365 jours), 11,3 mg (366-730 jours), 12 mg (>731 jours). Après approbation, la dose donnée est de 12 mg indépendamment de l'âge.																																																																										
Comparateur		Aucun																																																																										
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Changement de score du CHOP-INTEND																																																																										
	Secondaires	Score de sept ensembles moteurs du HINE-2 Impression des parents Innocuité Support ventilation Assistance nutritionnelle																																																																										
Milieu de dispensation des soins		7 centres neuromusculaires d'Allemagne																																																																										
Durée du suivi		180 jours																																																																										
Analyses statistiques	Puissance	N.D.																																																																										
	Type et test	Des analyses des données descriptives ont été effectuées en calculant des fréquences et des pourcentages absolus. Les données continues ont été analysées en tant que moyenne et ± l'écart type. Des analyses statistiques ont été réalisées avec SAS 9.2 et R. Des analyses de régression univariée et multivariée ont été appliquées pour évaluer l'effet de l'âge au début des symptômes, de l'âge au début du traitement, du nombre de copies SMN2, de l'utilisation de l'assistance respiratoire, de l'état nutritionnel avant le traitement et du score CHOP INTEND et HINE-2 avant le traitement et changement du score CHOP																																																																										

		INTEND par rapport au départ. Une analyse de régression multivariée a été réalisée avec une procédure de sélection arrière avec $p = 0,1$. De plus, une analyse de corrélation de Spearman entre l'impression des parents sur les changements de la fonction motrice et le changement du score CHOP INTEND par rapport à la ligne de base a été réalisée. Une valeur $p < 0,01$ a été considérée comme statistiquement significative. En cas de données manquantes au jour de traitement 180, les auteurs ont utilisé l'approche de la dernière observation reportée.
Conclusion générale des auteurs		Lors de l'analyse d'un large spectre de patients SMA de type 1, de nombreux enfants ont montré une amélioration de la motricité après six mois de traitement par nusinersen, ce qui n'est généralement pas attendu dans le cours naturel de la maladie. L'observation et le suivi à long terme des patients présentant des types plus tardifs de SMA sont essentiels pour comprendre l'impact du traitement avec nusinersen.
Financement de l'étude		Cette recherche a été financée par l'Initiative SMA (DGM e.V.). Des ateliers de formation pour les physiothérapeutes participants ont été soutenus par Biogen.
Déclaration des conflits d'intérêt		JK a reçu un financement de recherche et/ou une compensation pour des présentations et des conseils d'Avexis, Biogen, Ionis Pharmaceuticals, Novartis et Roche. AH, AP, CV, SS et SV ont reçu des compensations pour des présentations et des activités de formation de Biogen. OS a reçu des compensations pour la présentation de Biogen et Santhera. JJ a reçu une compensation pour la présentation de PTC Therapeutics et des honoraires de conseil de Sarepta Therapeutics, Biogen GmbH, PTC Therapeutics.
Qualité méthodologique		ASPC = Faible

Tableau D-10 Caractéristiques de Darras, 2019

Auteur, année		Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al., 2019																																																			
Essai clinique	Nom (no)	CS2 (NCT01703988), CS12 (NCT02052791)																																																			
	Phase	NCT01703988 : phase 1 et 2, NCT02052791 : phase 1																																																			
	Amendements au protocole	CS2 : 15 CS12 : 8																																																			
Titre		Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy long-term results from the phase 1/2 studies																																																			
Objectif		Mesurer l'efficacité et l'innocuité chez les enfants SMA d'apparition tardive (avez ou sont plus susceptibles de développer un type de SMA II ou III) qui ont reçu leur première dose de nusinersen au cours de la phase 1b / 2a étude ISIS-396443-CS2 (CS2) et qui étaient éligibles poursuivre le traitement dans l'étude d'extension ISIS-396443-CS12 (CS12).																																																			
Devis et méthode		Étude ouverte non comparative avant-après (ENCAA)																																																			
Population	Nombre participants inclus	28																																																			
	Critères inclusion	CS2 : âgé entre 2 et 15 ans, diagnostique d'AS 5q, avoir des symptômes cliniques d'AS CS12 : avoir fait la phase de dosage dans CS2 Voir protocoles des études pour plus de critères																																																			
	Critères exclusion	N.D.																																																			
	Caractéristiques participants inclus	<table><tr><th colspan="4">Table Baseline demographics and characteristics^{a,b}</th></tr><tr><th>Characteristics</th><th>SMA type II (n = 11)</th><th>SMA type III (n = 17)</th><th>Total (n = 28)</th></tr><tr><td>Male, n (%)</td><td>8 (73)</td><td>7 (41)</td><td>15 (54)</td></tr><tr><td>Mean (SD; range) age at screening in CS2, y</td><td>4.4 (4.0; 2-15)</td><td>8.9 (4.4; 3-15)</td><td>7.1 (4.7; 2-15)</td></tr><tr><td>Mean (SD; range) age at symptom onset, mo</td><td>11.0 (3.4; 3-15)</td><td>22.0 (13.5; 6-60)</td><td>17.7 (11.9; 3-60)</td></tr><tr><td>Mean (SD; range) age at SMA diagnosis, mo</td><td>15.4 (6.3; 0-25)</td><td>43.6 (32.4; 15-144)</td><td>32.5 (28.9; 0-144)</td></tr><tr><td colspan="4">SMN2 copy number, n (%)</td></tr><tr><td>2</td><td>0</td><td>1 (6)</td><td>1 (4)</td></tr><tr><td>3</td><td>11 (100)</td><td>10 (59)</td><td>21 (75)</td></tr><tr><td>4</td><td>0</td><td>6 (35)</td><td>6 (21)</td></tr><tr><td colspan="4">Ambulatory status, n (%)</td></tr><tr><td>Ambulatory</td><td>0</td><td>13 (76)</td><td>13 (46)</td></tr><tr><td>Nonambulatory</td><td>11 (100)</td><td>4 (24)</td><td>15 (54)</td></tr></table>	Table Baseline demographics and characteristics ^{a,b}				Characteristics	SMA type II (n = 11)	SMA type III (n = 17)	Total (n = 28)	Male, n (%)	8 (73)	7 (41)	15 (54)	Mean (SD; range) age at screening in CS2, y	4.4 (4.0; 2-15)	8.9 (4.4; 3-15)	7.1 (4.7; 2-15)	Mean (SD; range) age at symptom onset, mo	11.0 (3.4; 3-15)	22.0 (13.5; 6-60)	17.7 (11.9; 3-60)	Mean (SD; range) age at SMA diagnosis, mo	15.4 (6.3; 0-25)	43.6 (32.4; 15-144)	32.5 (28.9; 0-144)	SMN2 copy number, n (%)				2	0	1 (6)	1 (4)	3	11 (100)	10 (59)	21 (75)	4	0	6 (35)	6 (21)	Ambulatory status, n (%)				Ambulatory	0	13 (76)	13 (46)	Nonambulatory	11 (100)	4 (24)
Table Baseline demographics and characteristics ^{a,b}																																																					
Characteristics	SMA type II (n = 11)	SMA type III (n = 17)	Total (n = 28)																																																		
Male, n (%)	8 (73)	7 (41)	15 (54)																																																		
Mean (SD; range) age at screening in CS2, y	4.4 (4.0; 2-15)	8.9 (4.4; 3-15)	7.1 (4.7; 2-15)																																																		
Mean (SD; range) age at symptom onset, mo	11.0 (3.4; 3-15)	22.0 (13.5; 6-60)	17.7 (11.9; 3-60)																																																		
Mean (SD; range) age at SMA diagnosis, mo	15.4 (6.3; 0-25)	43.6 (32.4; 15-144)	32.5 (28.9; 0-144)																																																		
SMN2 copy number, n (%)																																																					
2	0	1 (6)	1 (4)																																																		
3	11 (100)	10 (59)	21 (75)																																																		
4	0	6 (35)	6 (21)																																																		
Ambulatory status, n (%)																																																					
Ambulatory	0	13 (76)	13 (46)																																																		
Nonambulatory	11 (100)	4 (24)	15 (54)																																																		
Intervention		CS2 : Injections intrathécales de 3mg (cohorte 1), de 6 mg (cohorte 2), de 9 mg (cohorte 3) et 12 mg (cohorte 4) aux jours 1, 29 et 85 (la cohorte 3 n'a pas eu de dose au jours 29) CS12 : Injections intrathécales de 12 mg de nusinersen aux jours 1, 169, 351 et 533																																																			

Comparateur		Aucun
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Changement de ≥ 3 points au HFMSE Changement de ≥ 2 points au ULM Changement de ≥ 30 m au 6MWT Mesure électrophysiologique CMAP et MUNE Effets indésirables CS2 : mesures motrices et électrophysiologiques prises aux jours T0, 02, 169 et 253. CS12 : mesures motrices prises aux jours T0, 85, 169, 260, 351, 442, 533, 624 et 715. Mesures électrophysiologiques prises aux jours T0, 85, 260, 442, 624 et 715.
	Secondaires	Données cliniques et biochimiques
Milieu de dispensation des soins		CS2 : 5 centres médicaux américains CS12 : 4 centres médicaux américains
Durée du suivi		1150 jours
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type et test	Pour permettre une analyse intégrée dans le temps tout en tenant compte des délais différents entre la fin de CS2 et le début de CS12 entre les participants, une approche de fenêtrage a été utilisée. Les jours d'étude ont été dérivés du premier jour de dosage sur CS2 pour toutes les visites d'étude dans CS2 et CS12. Les visites d'étude ont ensuite été attribuées à des jours d'étude spécifiques comme suit: les visites d'étude qui ont eu lieu > 50 à ≤ 131 jours à compter du premier jour d'administration de CS2 ont été étiquetées jour d'étude 92, les visites d'étude > 131 à ≤ 211 jours ont été étiquetées jour d'étude 169, les visites d'étude > 211 à ≤ 302 jours ont été étiquetées le jour 253 de l'étude, les visites d'étude > 302 à ≤ 400 jours ont été étiquetées le jour d'étude 350 et les visites d'étude $> X - 50$ à $\leq X + 50$ jours ont été étiquetées jour d'étude X (commençant au jour 450 et augmentant de 100 au jour 1 150). Lorsque > 1 visite d'étude pour un participant s'inscrivait dans un intervalle de jours d'étude spécifique, les scores correspondants étaient moyennés et la moyenne était attribuée à l'étiquette de visite et utilisée à des fins d'analyse. De plus, en raison de l'écart entre les études et fenêtrage des visites, certaines visites fenêtrées n'incluent pas tous les participants. Les évaluations d'efficacité ont été résumées à l'aide de statistiques descriptives. Les corrélations entre les changements des scores HFMSE et ULM ont été calculées.
Conclusion générale des auteurs		Un traitement par Nusinersen plus de 3 ans a entraîné des améliorations de la fonction motrice et une stabilisation de la maladie non observée dans les cohortes d'histoire naturelle. Ces résultats documentent le bénéfice à long terme du nusinersen dans l'AS d'apparition tardive, y compris l'AS de type III.
Financement de l'étude		Biogen and Ionis Pharmaceuticals, Inc
Déclaration des conflits d'intérêt		B. Darras a été membre des comités consultatifs d'AveXis, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Cytokinetics, Marathon, PTC, Roche, Santhera et Sarepta; a reçu un soutien à la recherche du NIH / National Institute of Neurologic Disorders et Stroke, le Slaney Family Fund for SMA, la SMA Foundation et le Working on Walking Fund; a reçu des subventions de Biogen, CureSMA et Ionis Pharmaceuticals, Inc. pendant les études ENDEAR, CHERISH, CS2, CS12 et CS11 et d'AveXis, Cytokinetics, Fibrogen, PTC, Roche, Santhera, Sarepta et Summit; et ne déclare aucun intérêt financier personnel dans ces sociétés. C. Chiriboga a été membre de comités consultatifs pour les études SMA depuis AveXis, Biogen, Ionis Pharmaceuticals, Inc., Genentech et Roche; et ne déclare aucun intérêt financier dans ces sociétés. Elle a reçu des subventions de Biogen, Ionis Pharmaceuticals, Inc., le NIH et la Fondation SMA. S. Iannaccone a été consultant pour Ionis Pharmaceuticals, Inc.; a été membre des comités consultatifs d'AveXis, Biogen, Santhera, et Sarepta; et a reçu des subventions de recherche de la Muscular Dystrophy Association et du NIH. K. Swoboda a reçu le soutien de l'Institut national Eunice Kennedy Shriver pour la santé de l'enfant et le développement humain (R01-HD69045); a été membre des comités consultatifs d'AveXis et de Biogen; et a reçu un financement d'essais cliniques de Biogen et Ionis Pharmaceuticals, Inc. pour les études CS1, CS2, CS12 et NURTURE. J. Montes a été membre des comités consultatifs de Biogen, Cytokinetics, Roche, Scholar Rock et la Fondation SMA; a été consultant pour Biogen et Ionis Pharmaceuticals, Inc.; a reçu le soutien de recherche de l'Institut national Eunice Kennedy Shriver pour la santé de l'enfant et le développement humain (1K01HD084690-01A1); et a reçu une subvention de conférence de la Muscular Dystrophy Association. L. Mignon est un employé et détient des stock-options dans Ionis Pharmaceuticals, Inc. S. Xia est un employé et détient des actions /options d'achat d'actions d'Ionis Pharmaceuticals, Inc. C. Bennett est un employé et détient des stock-options dans Ionis Pharmaceuticals, Inc. K. Bishop était un employé d'Ionis Pharmaceuticals, Inc. au moment où ces études ont été menées; est actuellement un employé d'Otonomy; et a agi à titre consultatif pour l'organisation à but non lucratif suivante organisations: la Myotonic Dystrophy Foundation et la Fondation SMA. J. Shefner a été conseiller /consultant pour AveXis, Biogen, Cytokinetics et Ionis Pharmaceuticals, Inc.; et a

	reçu un soutien à la recherche de l'Association ALS, ALS Finding a Cure, Biogen, Cytokinetics et NeuralTus. A. Green est un employé de Solutions scientifiques Excel. Biogen a financé le soutien à la rédaction médicale dans l'élaboration de ce rapport à Excel Scientific Solutions. P. Sun est un employé et détient des stock-options / stock-options dans Biogen. I. Bhan est un employé de et détient des stock-options dans Biogen. S. Gheuens est un employé de et détient des stock-options dans Biogen. E. Schneider est un employé et détient des stock-options dans Ionis Pharmaceuticals, Inc. W. Farwell est un employé de et détient des stock-options dans Biogen. D. De Vivo a été conseiller / consultant pour AveXis, Biogen, Cytokinetics, Ionis Pharmaceuticals, Inc., Metafora, Roche, Sanofi, Sarepta et la Fondation SMA, sans intérêts financiers dans ces entreprises; a reçu des subventions du Département de Défense, Hope for Children Research Foundation, le NIH et la Fondation SMA; et a reçu un financement d'essais cliniques de Biogen, Mallinckrodt, PTC, Sarepta et Ultragenyx. Allez sur Neurology.org/N pour des informations complètes.
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Tableau D-11 Caractéristiques de De Vivo, 2019

Auteurs, année		De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al., 2019			
Essai clinique	Nom (no)	Nurture (NCT02386553)			
	Phase	Phase 2			
	Amendements au protocole	33 amendements, entre autres concernant le statut de recrutement, le design de l'étude et les paramètres d'évaluation			
Titre		<i>Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study</i>			
Objectif		Évaluer l'innocuité et l'efficacité du nusinersen dans la prévention ou l'atténuation de la gravité de l'atrophie spinale lorsqu'il est initié avant l'apparition des symptômes.			
Devis et méthode		Étude de cohorte non-randomisée, multicentrique (ENCAA)			
Population	Nombre sujets inclus	25 sujets			
	Critères inclusion	- Diagnostic génétiquement confirmé de SA 5q; - Âge ≤ 6 semaines à la première dose; - Avoir 2 ou 3 copies du gène SMN2 - Avoir un potentiel initial d'action musculaire du composé ulnaire (CMAP) ≥ 1 mV; - Âge gestationnel de 37 à 42 semaines pour les naissances uniques et 34 à 42 semaines pour les jumeaux.			
	Critères exclusion	- Hypoxémie (saturation en oxygène <96 % éveillé ou endormi sans oxygène supplémentaire ni assistance respiratoire); - Tout signe ou symptôme clinique lors du dépistage ou immédiatement avant la première administration (jour 1) suggérant fortement une amyotrophie spinale; - Anomalies cliniquement significatives des paramètres cliniques hématologiques ou chimique; - Avoir reçu un traitement avec un médicament expérimental ou tout antécédent de thérapie génique, de traitement antisens par oligonucléotides (ASO) ou de transplantation cellulaire.			
	Caractéristiques sujets inclus	Caractéristique basale	2 copies de SMN2 n = 15	3 copies de SMN2 n = 10	Total n = 25
		Lors de la 1 ^{ère} dose			
		Âge ≤ 14 jours, n (%)	6 (40)	3 (30)	9 (36)
		Âge > 14 jours et ≤ 28 jours, n (%)	7 (47)	5 (50)	12 (48)
		Âge > 28 jours, n (%)	2 (13)	2 (20)	4 (16)
		Âge médian (intervalle)	19,0 (8 – 41)	23,0 (3 – 42)	22,0 (3 – 42)
		Âge moyen (ET)	19,5 (9,29)	22,3 (12,45)	20,6 (10,51)
		Genre masculin, n (%)	8 (53)	4 (40)	12 (48)
		Score CHOP-INTEND médian (intervalle)	45,0 (25,0 – 60,0)	53,5 (40,0 – 60,0)	50,0 (25,0 – 60,0)
		Score CHOP-INTEND moyen (ET)	47,0 (10,04)	51,9 (6,10)	49,0 (8,87)
		Score HINE médian (intervalle)	3,0 (0 – 5)	3,0 (0 – 7)	3,0 (0 – 7)

		Score HINE moyen (ET)	2,7 (1,59)	3,2 (1,87)	2,9 (1,69)
Intervention		Injection intrathécale de nusinersen (12 mg) à temps 1, 15 jours, 29 jours et 64 jours, suivi par une dose d'entretien tous les 119 jours			
Comparateur		Aucun			
Paramètres évalués (outcomes) d'intérêt	Primaire	• Mort ou intervention respiratoire (≥6 h en continue par jour pour ≥7 jours ou trachéostomie)			
	Secondaire	• Survie • Atteinte de jalons moteurs selon les critères déterminés par l'organisation mondiale de la santé • Atteinte de jalons moteurs selon les critères déterminés par HINE-2 • Variation du score CHOP-INTEND • Variation des paramètres de croissance • Proportion de sujets développant des manifestations cliniques de l'amyotrophie spinale à l'âge de 13 ou 24 mois (poids ajusté selon l'âge <5e centile ou diminution de ≥ 2 centiles de la courbe de croissance pondérale par rapport à la valeur initiale) • Proportion de sujets ayant besoin d'un tube gastrique (assistance nutritionnelle) à 13 ou 24 mois • Incapacité à 13 mois à s'asseoir sans assistance, se tenir debout avec assistance et ramper • Incapacité à 24 mois à marcher avec assistance, se tenir debout et marcher seul • Innocuité			
	Exploratoire	• Variation de l'amplitude CMAP • Temps à la mort ou au besoin d'une assistance respiratoire permanente (≥16h par jours pour 21 jours et plus) • Temps à la mort ou au besoin d'une assistance respiratoire (≥6h par jours pour plus d'un jour) • Variation de la concentration de pNF-H			
Milieu de dispensation des soins		15 centres de soins dans 7 pays			
Durée du suivi		Analyse intérimaire où les sujets ont atteints un âge entre 25,7 et 45,4 mois			
Analyses statistiques		Le délai de mort ou d'intervention respiratoire, la proportion de participants vivants, la proportion de participants atteignant les jalons moteurs de l'OMS, la proportion de sujets développant une AS cliniquement manifestée et les analyses d'innocuité ont été analysées chez tous les sujets à l'étude ayant reçu ≥ 1 dose de nusinersen (intention de traitement). Toutes les autres analyses d'efficacité ont été effectuées sur des ensembles d'efficacité intermédiaires qui comprenaient tous les participants dosés qui ont assisté ou ont eu l'occasion d'assister à la visite ciblée de l'analyse (ensemble d'efficacité). Tous les critères secondaires ont été évalués à 13 et 24 mois. La proportion de participants vivants et la proportion ayant atteint les jalons moteurs de l'OMS à 13 et 24 mois ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Le score total CHOP INTEND, le score total du jalon moteur HINE-2, la modification des paramètres de croissance, l'amplitude CMAP ulnaire et péronière et les concentrations de pNF-H ont été résumés à l'aide de statistiques descriptives. La proportion de participants développant une AS cliniquement manifestée au jour 365 (évaluation sur 13 mois) ou au jour 700 (évaluation sur 24 mois) a été rapportée avec un intervalle de confiance (IC) correspondant au score de Wilson avec correction de continuité. L'âge auquel un jalon moteur de l'OMS a été atteint a été déterminé en utilisant la date déclarée par le soignant si elle est confirmée lors de la visite d'étude ultérieure par le physiothérapeute. Pour identifier les premiers prédictors de la fonction motrice, des coefficients de corrélation de Spearman ont été calculés. Plus précisément, les relations entre les caractéristiques des participants au départ et à la fin de la période de dose de charge au jour 64 (âge à la première dose de nusinersen, âge gestationnel, taux plasmatiques de pNF-H, poids pour l'âge, score total CHOP INTEND, HINE-2 score total du jalon moteur et amplitude CMAP ulnaire) et la fonction motrice future (score total du jalon moteur HINE-2 au jour 302 et âge à la marche seule) ont été évalués.			
Conclusion générale des auteurs		Les résultats de l'étude NURTURE démontrent les avantages potentiels de l'initiation du nusinersen pendant la période présymptomatique chez les nourrissons atteints d'AS. Dans cette analyse intermédiaire, de nombreux nourrissons et enfants traités pendant la période présymptomatique ont atteint des étapes motrices dans des délais compatibles avec un développement normal. Les données démontrent la durabilité de l'effet sur une médiane de 2,9 ans de suivi, les enfants continuant à progresser tout au long de l'étude sans preuve de régression soutenue.			
Financement de l'étude		Biogen a financé le soutien de la rédaction médicale dans le développement de ce manuscrit.			
Déclaration des conflits d'intérêts		Non mentionné			
Approbation éthique		L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local de chaque site participant et est menée conformément aux directives du Conseil international d'harmonisation (ICH) pour les bonnes pratiques cliniques et à la Déclaration d'Helsinki. Le consentement éclairé écrit a été obtenu du			

	(des) parent (s) ou tuteur (s) légal (s) de chaque participant à l'étude conformément aux pratiques et réglementations locales.
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Tableau D-12 Caractéristiques de Olsson, 2019

Auteurs, année		Olsson B, Alberg L, Cullen NC, Michael E, Wahlgren L, Kroksmark AK, et al., 2019		
Essai clinique	Nom (no)	s.o.		
	Phase	s.o.		
	Amendements au protocole	s.o.		
Titre		NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen		
Objectif		Identifier un biomarqueur corrélant avec l'amélioration de la fonction motrice chez des sujets AS de type 1 traité à l'aide du nusinersen.		
Devis et méthode		Étude observationnelle prospective (ENCAA)		
Population	Nombre sujets inclus	12 sujets		
	Critères inclusion	- Diagnostic de SA 5q de type 1; 2 copies du gène SMN2		
	Critères exclusion	s.o.		
	Caractéristiques sujets inclus	Caractéristiques		
		N	12	
		Genre masculin	4	
		Genre féminin	8	
Âge à l'apparition des symptômes (mois)		2,2 ± 1,4 (0,3 – 4)		
Âge à l'initiation du traitement (mois)		14,4 ± 24,0 (1,2 – 92,4)		
	Score CHOP-INTEND initial	24,3 ± 8,2 (11 – 38)		
Intervention		Nusinersen		
Comparateur		Aucun		
Paramètres évalués (outcomes) d'intérêt		CHOP-INTEND		
Milieu de dispensation des soins		En institution (1 seul centre d'étude)		
Durée du suivi		2 à 6 mois		
Analyses statistiques		Les changements de la fonction motrice mesurée par le score CHOP INTEND a été analysé en utilisant une modélisation d'effets mixtes linéaires en fonction de l'âge d'apparition des symptômes et l'âge au début du traitement. Le seuil de signification statistique est de P <0,05.		
Conclusion générale des auteurs		Le nusinersen a normalisé le marqueur de dommages axonaux NFL et corrélé avec l'amélioration motrice chez les enfants atteint d'AS de type 1.		
Financement de l'étude		L'étude a été financée par des subventions du Conseil de la recherche suédois, un soutien de l'État suédois à la recherche clinique, l'Association Alzheimer, la Fondation Knut et Alice Wallenberg, la Fondation Torsten Söderberg, la Fondation Alzheimer (Suède) et le Conseil européen de la recherche (numéro de subvention 681712).		
Déclaration des conflits d'intérêts		MT était le chercheur principal en Suède dans les essais cliniques de phase 3 IONIS / Biogen nusinersen. MT a également a été consultant et conférencier pour Biogen et PTC Therapeutics et a siégé aux conseils consultatifs de Biogen, PTC Therapeutics, Avexis, et Sarepta. KB a été consultant ou membre de comités consultatifs pour Alzheon, BioArctic, Biogen, EliLilly, Fujirebio Europe, IBL International, Merck, Novartis, Pfizer et Roche Diagnostics. HZ a siégé au conseil consultatif scientifique de Roche Diagnostics, Samumed CogRx et Wave et a reçu une aide au voyage d'Alzecure. Ko et HZ sont cofondateurs de Brain Biomarkers Solutions à Göteborg AB, une société de plate-forme basée à GU Ventures à l'Université de Göteborg. Dr Bob Olsson, Dr Lars Alberg, M. Nicholas C. Cullen, Dre Eva Michael, Mme Lisa Wahlgren et Dre Anna-Karin Kroksmark Les auteurs n'ont signalé aucun conflit d'intérêt.		
Approbation éthique		L'étude a été approuvée par le Comité régional d'éthique à Göteborg et tous les parents ont donné leur consentement éclairé. Toutes les démarches menées avec les participants de cette étude a été réalisée conformément à la Déclaration d'Helsinki.		
Qualité méthodologique		ASPC = Faible		

Tableau D-13 Caractéristiques de Walter, 2019

Auteurs, année		Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al., 2019			
Essai clinique	Nom (no)	s.o.			
	Phase	s.o.			
	Amendements au protocole	s.o.			
Titre		Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study			
Objectif		Évaluer l'innocuité et les effets à long-terme nusinersen chez l'adulte atteint de SA 5q de type 3			
Devis et méthode		Étude observationnelle prospective (ENCAA)			
Population	Nombre sujets inclus	19 sujets, dont 17 ont complétés une période d'observation de 300 jours			
	Critères inclusion	- Diagnostic génétiquement confirmé de SA 5q de type 3; - Nombre de copies du gène SMN2 défini;			
	Critères exclusion	s.o.			
	Caractéristiques sujets inclus	Caractéristiques démographiques	3 copies de SMN2 (n = 4)	4 copies de SMN2 (n = 15)	Total (n = 19)
		Genre, féminin:masculin	1 :3	6 :9	7 :12
ICM, kg/m ² (médiane; intervalle)		26,75 ± 4,79 (25,50; 23-33)	23,47 ± 5,48 (23,00; 14-34)	24,16 ± 5,39 (23,00; 14-34)	
Âge à l'apparition des symptômes, ans (médiane; intervalle)		8,00 ± 7,12 (7,00; 2-16)	11,53 ± 9,69 (12,00; 1-40)	10,79 ± 9,15 (12,00; 1-40)	
Âge au diagnostic, ans (médiane; intervalle)		13,25 ± 6,90 (15,00; 4-19)	22,53 ± 13,12 (22,00; 5-50)	20,58 ± 12,53 (18,00; 4-50)	
Âge au début du traitement, ans (médiane; intervalle)		27,75 ± 4,27 (29,00; 22-31)	37,07 ± 12,38 (39,00; 18-59)	35,11 ± 11,72 (34,00; 18-59)	
Durée de la maladie, ans (médiane; intervalle)		19,75 ± 10,05 (25,5; 6-29)	25,53 ± 12,61 (27,00; 8-53)	24,32 ± 12,10 (25,0; 6-53)	
Intervention		Injection intrathécale de nusinersen (12 mg) à 1, 14, 28 et 63 jours, suivi par doses d'entretien tous les quatre mois, jusqu'à 300 jours.			
Comparateur		Aucun			
Paramètres évalués (outcomes) d'intérêt	Primaires	- Évaluation de la fonction motrice : - HFMSE (paramètre d'intérêt) 6MWT (paramètre d'intérêt) - RULM (paramètre d'intérêt) - ALSFRS - Évaluation de la fonction pulmonaire - Spirométrie - Débit de toux maximal - Analyse de biomarqueurs - Innocuité (paramètre d'intérêt)			
	Secondaire	Fonction motrice (CHOP-INTEND) (paramètre d'intérêt)			
Milieu de dispensation des soins		En institution (1 seul centre d'étude)			
Durée du suivi		300 jours			
Analyses statistiques		Pour comparer les données en fonction du temps de suivi, un test t appariés a été utilisé. Lors de différences significatives, un test d de cohen et l'effet de la taille r ont été effectués pour l'évaluation de la signification. Une analyse de corrélation a été effectué pour évaluer la relation statistique entre le nombre copies SMN2 et l'âge d'apparition et la dépendance au fauteuil roulant, en utilisant des échantillons indépendants de test t ou de test du chi carré, le cas échéant. Le seuil significatif a été fixé à p ≤ 0,05.			
Conclusion générale des auteurs		Un effet léger à long-terme concernant la fonction motrice et le débit de toux maximal est observé chez des adultes atteints de SA de type 3 à la suite de 10 mois de traitement avec du nusinersen.			
Financement de l'étude		s.o.			

Déclaration des conflits d'intérêts	Simone Thiele, Julia Stauber, Miriam Hiebeler, Eva Greckl et Kristina Stahl n'ont rapporté aucun conflit. Astrid Pechmann a reçu un financement de Biogen pour des activités éducatives. Hanns Lochmüller a reçu des conseils et soutiens financiers pour des projets de recherche et des essais cliniques de AMO Pharma, Biogen, Desitin, GW Pharma, Pfizer, PTC Therapeutics, Roche, Santhera, Sarepta, Satellos et Ultragenyx et est rédacteur en chef du Journal of neuromuscular disease (IOS Press). Benedikt Schoser a siégé à des comités consultatifs pour Amicus Therapeutics, Audentes, Nexien, Lupin, Valerion, Vertex et Sanofi Genzyme; il a des contrats sans restriction pour des recherches avec Greenovation Biopharm, Sanofi Genzyme, Nexien et a reçu des honoraires d'Octapharm et Kedrion et des frais de déplacement d'Amicus et de Sanofi Genzyme. Janbernd Kirschner a reçu un financement d'Avexis, Biogen et Roche pour des activités de conseil et de recherche liées à l'atrophie musculaire spinale. Maggie C. Walter a siégé à des comités consultatifs pour Avexis, Biogen, Novartis, Roche, Santhera, Sarepta, PTC Therapeutics, Ultragenyx, Wave Sciences, a reçu du financement pour le voyage et tant que conférencier, a reçu des honoraires de Novartis, Biogen, Ultragenyx, Santhera, PTC Therapeutics, et a travaillé comme consultANTE ad-hoc pour AskBio, Audentes Therapeutics, Biogen Pharma GmbH, Fulcrum Therapeutics, GLG Consult, Guidepoint Global, Gruenenthal Pharma, Novartis, PTC Therapeutics. Stephan Wenninger a siégé à des comités consultatifs pour Alexion Pharma, CSL Behring et Sanofi Genzyme GmbH. Il a reçu un financement pour des voyages ou des honoraires d'orateur de Sanofi-Aventis Allemagne GmbH; SH Glykogenose Gesellschaft, Allemagne; AbbVie Germany GmbH; Recordati Pharma GmbH, Allemagne; CSL-Behring GmbH, Allemagne; Alexion Pharma Germany GmbH; Desitin Allemagne.
Approbation éthique	s.o.
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Tableau D-14 Caractéristiques de Audic, 2020

Auteur, année		Audic F, de la Banda MG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, et al., 2020																																																																				
Essai clinique	Nom (no)	s.o.																																																																				
	Phase	s.o.																																																																				
	Amendements au protocole	s.o.																																																																				
Titre		Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: A French real-life observational study																																																																				
Objectif		L'objectif de cet article est de rendre compte des résultats cliniques liés à la perception des enfants et des soignants atteints de SMA de types 1 et 2 en France après 1 an de traitement par nusinersen intrathécal.																																																																				
Devis et méthode		Étude non comparative avant-après (ENCAA)																																																																				
Population	Nombre participants inclus	204																																																																				
	Critères inclusion	Diagnostic génétique d'AS Avoir une AS type 1 ou 2 comme définie par la Haute Autorité de Santé (HAS) Avoir une description clinique complète à T0 Traitement par injections intrathécales de nusinersen pour au moins 1 an ± 2 mois (Y1). (Les patients étaient évalués après 10, 12 ou 14 mois de traitement selon le centre d'étude).																																																																				
	Critères exclusion	s.o.																																																																				
	Caractéristiques participants inclus	<table><tr><th colspan="10">Table 1 Patient characteristics</th></tr><tr><th rowspan="2">SMA type</th><th colspan="4">Age at treatment onset</th><th colspan="5">SMN2 copy number</th></tr><tr><th>< 2 y</th><th>2–5 y</th><th>6–17 y</th><th>Total</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>ND</th><th>Total</th></tr><tr><td>Type 1a/b</td><td>10</td><td>0</td><td>0</td><td>10</td><td>6</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td><td>10</td></tr><tr><td>Type 1c</td><td>11</td><td>10</td><td>3</td><td>24</td><td>7</td><td>16</td><td>0</td><td>1</td><td>24</td></tr><tr><td>Type 2</td><td>9</td><td>37</td><td>43</td><td>89</td><td>5</td><td>76</td><td>3</td><td>5</td><td>89</td></tr><tr><td>Total</td><td>30</td><td>47</td><td>46</td><td>123</td><td>18</td><td>96</td><td>3</td><td>6</td><td>123</td></tr></table> ND Not determined	Table 1 Patient characteristics										SMA type	Age at treatment onset				SMN2 copy number					< 2 y	2–5 y	6–17 y	Total	2	3	4	ND	Total	Type 1a/b	10	0	0	10	6	4	0	0	10	Type 1c	11	10	3	24	7	16	0	1	24	Type 2	9	37	43	89	5	76	3	5	89	Total	30	47	46	123	18	96	3	6
Table 1 Patient characteristics																																																																						
SMA type	Age at treatment onset				SMN2 copy number																																																																	
	< 2 y	2–5 y	6–17 y	Total	2	3	4	ND	Total																																																													
Type 1a/b	10	0	0	10	6	4	0	0	10																																																													
Type 1c	11	10	3	24	7	16	0	1	24																																																													
Type 2	9	37	43	89	5	76	3	5	89																																																													
Total	30	47	46	123	18	96	3	6	123																																																													

		<table><tr><td>Genre féminin (%; n)</td><td>55,3; 68</td></tr><tr><td>Genre masculin (%; n)</td><td>44,7;55</td></tr></table>	Genre féminin (%; n)	55,3; 68	Genre masculin (%; n)	44,7;55
Genre féminin (%; n)	55,3; 68					
Genre masculin (%; n)	44,7;55					
Intervention		Injection intrathécal de nusinersen				
Comparateur		Aucun				
Paramètres évalués (outcomes)		Fonction motrice : Différence au score total au HINE-2 pour les sujets en bas de 2 ans entre T0 et Y1 Différence de score total au MFM pour les sujets de plus de 2 ans entre T0 et Y1 Différence au score total au CHOP-INTEND entre T0 et Y1 Besoin en assistance nutritionnelle et respiratoire Évaluation des professionnels de la santé avec le Clinical Global Impressions-Improvement scale				
Milieu de dispensation des soins		23 centres français pour les maladies pédiatriques rares dans le réseau français FILNEMUS pour les maladies neuromusculaires rares.				
Durée du suivi		12 ± 2 mois				
Analyses statistiques	Puissance	N.D.				
	Type et test	Des comparaisons appariées ont été effectuées pour évaluer l'évolution des paramètres des patients après 1 an. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test de McNemar et des variables quantitatives (telles que les scores au HINE-2 et CHOP-INTEND) ont été comparés à l'aide des tests de rang de Wilcoxon pour les données appariées. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne, médiane et intervalle. Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives à p <0,05. L'association entre le type d'AS et le nombre de copies de SMN2 a été évalué à l'aide d'un test du chi carré et l'intensité de l'association a été évaluée en utilisant un test de V de Cramer. Les données ont été analysées par sous-groupe d'âge, moins de 2 ans et plus de 2 ans, le deuxième groupe étant par la suite divisé en deux sous-groupes supplémentaires (2 à 5 ans et 6 à 17 ans). Les analyses statistiques ont été réalisées par un statisticien à l'aide de SPSS (IBM SPSS Statistics) version 20.0.				
Conclusion générale des auteurs		Le nusinersen change l'histoire naturelle et la prise en charge des enfants atteints de AS, en particulier pour les formes sévères et chez les jeunes enfants. C'est un traitement bien toléré. Malgré ces améliorations, les patients de types 1 et 2 traités par nusinersen nécessitent toujours des soins de soutien intensifs et restent gravement handicapés. Il y a néanmoins un réel optimisme chez les aidants après 1 an de traitement. Ce traitement soulève de nouveaux défis éthiques.				
Financement de l'étude		Aucun				
Déclaration des conflits d'intérêt		Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêts concurrents. Cette étude a été soutenue par le réseau français des maladies neuromusculaires (FILNEMUS).				
Qualité méthodologique		ASPC = Faible				

Tableau D-15 Caractéristiques de Chen, 2021

Auteurs, année		Chen KA, Widger J, Teng A, Fitzgerald DA, D'Silva A, Farrar M, 2021				
Essai clinique	Nom (no)	s.o.				
	Phase	s.o.				
	Amendements au protocole	s.o.				
Titre		Real-world respiratory and bulbar comorbidities of SMA type 1 children treated with nusinersen: 2-year single centre Australian experience				
Objectif		Analyser les soins respiratoires et nutritionnels de soutien et les hospitalisations nécessaires dans un scénario de monde réel chez des sujets atteints de SA de type 1 traités avec le nusinersen,				
Devis et méthode		Étude observationnelle descriptive (ENCAA)				
Population	Nombre sujets inclus	9 sujets				
	Critères inclusion	- Diagnostic génétiquement confirmé de SA (délétion homozygote de l'exon 7 ou avec mutations hétérozygotes composées sur le gène <i>SMN1</i>); - Nombre de copies du gène <i>SMN2</i> défini; - SA de type 1 dont l'âge d'apparition des symptômes est inférieur à six mois; - Incapacité de s'asseoir de façon indépendante.				
	Critères exclusion	s.o.				
	Caractéristiques sujets inclus		2 copies de <i>SMN2</i> (nouvellement diagnostiqués)	3 copies de <i>SMN2</i> (nouvellement diagnostiqués)	3 copies de <i>SMN2</i> (chroniques)	Total
		N	4	3	2	9
Sous-type de SA		1b - 4	1b : 4 1c : 2	1c : 2	1b : 5 1c : 4	
Âge médian à l'apparition des symptômes, mois (intervalle)		1,4 (1,0-3,0)	4,5 (4,0-5,0)	3,5 (3,0-3,9)	3,0 (1,0-5,0)	
Âge médian au diagnostic, mois (intervalle)		3,0 (2,1-5,7)	11,2 (10,4-11,3)	8,8 (7,5-10,0)	7,5 (2,1-11,3)	
Genre féminin, n		2	2	1	5	
Genre masculin, n		2	11	11	4	
Âge médian au début du traitement		3,5 (2,7-8,7)	11,4 (10,6-11,8)	103,0 (27,5-178,6)	10,6 (2,7-178,6)	
Durée médiane du traitement, mois (intervalle)		30,0 (24,8-35,7)	28,4 (27,4-30,4)	31,9 (31,3-32,5)	30,1 (24,8-35,7)	
Nombre médian de doses		11	10	11	11	
Ventilation non invasive		0	0	2	2	
Gastrostomie		0	0	2	2	
Intervention		Injection intrathécale de nusinersen à l'aide d'une aiguille de calibre 22 ou 24 à 1, 15, 30 et 60 jours, suivi par doses d'entretien tous les quatre mois.				
Comparateur		Aucun				
Paramètres évalués (outcomes) d'intérêt	Primaires	- Assistance respiratoire non-invasive (paramètre d'intérêt) - Assistance nutritionnelle (paramètre d'intérêt) - Fonction bulbaire (paramètre d'intérêt) - Hospitalisations				
	Secondaire	Fonction motrice (CHOP-INTEND) (paramètre d'intérêt)				
Milieu de dispensation des soins		En institution (1 seul centre d'étude : Sydney Children's Hospital Network)				
Durée du suivi		2 ans				

Analyses statistiques	Des statistiques descriptives ont été utilisées pour analyser les caractéristiques cliniques et les résultats. Les données ont été évaluées pour la normalité et exprimées en nombre (pourcentage) et médiane / moyenne (écart-type, intervalle). Les différences quant aux besoins de ventilation non invasive à long terme et à une alimentation entérale (gastrostomie) chez les enfants nouvellement diagnostiqués au moment de commencer le nusinersen par rapport au nombre de copies du gène <i>SMN2</i> ont été testés avec le test exact de Fisher. Les différences concernant le taux d'hospitalisation entre la première et la deuxième année suivant le début de nusinersen chez tous les patients ont été testés avec le test de <i>Student</i> . Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.
Conclusion générale des auteurs	Les enfants atteints de SMA1 traités avec du nusinersen ont présenté des comorbidités respiratoires et bulbaires considérables, nécessitant d'importants soins de soutien respiratoire et nutritionnel de soutien. Une surveillance proactive respiratoire et nutritionnelle et la prise en charge sont essentielles chez les patients SMA1 traités par nusinersen.
Financement de l'étude	Cette recherche n'a reçu aucun financement des agences publiques, commerciales ou sans but lucratif.
Déclaration des conflits d'intérêts	MF a reçu des honoraires en tant que membre du conseil scientifique ou du conseil d'administration pour Biogen, Roche et AveXis / Novartis, a reçu des remboursements pour la participation à des symposiums parrainés par Biogen. Ces organismes de financement n'ont joué aucun rôle dans la conception, la préparation du manuscrit ou la décision de publier.
Approbation éthique	L'étude a été approuvée par le comité d'éthique <i>SCHN Human Research Ethics Committee</i> (HREC / 18 / SCHN / 488).
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Tableau D-16 Caractéristiques de De Wel, 2021

Auteurs, année		De Wel B, Goosens V, Sobota A, Van Camp E, Geukens E, Van Kerschaver G, et al., 2021		
Essai clinique	Nom (no)	s.o.		
	Phase	s.o.		
	Amendements au protocole	s.o.		
Titre		Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4		
Objectif		Évaluer l'efficacité du nusinersen dans une cohorte de patients adultes atteints de SA types 3 et 4.		
Devis et méthode		Étude observationnelle prospective (les caractéristiques qui suivent ne concernent que cette partie de l'étude). L'étude comporte également une cohorte historique dont les paramètres étudiés ne sont pas des paramètres d'intérêts pour la présente RS		
Population	Nombre sujets inclus	16 sujets		
	Critères inclusion	• Diagnostic génétiquement confirmé de SA 5q de type 3 ou 4; • Âge adulte au moment du traitement; • Utilisation de contraceptif adéquat chez les femmes durant la durée du protocole; • Consentement éclairé des sujets		
	Critères exclusion	• Toute contre-indication relative à une ponction lombaire, comme des antécédents de chirurgie de scoliose Les patients atteints de scoliose non traitée étaient autorisés à participer. • Alcoolisme • Anomalie tomographique du cerveau		
	Caractéristiques sujets inclus	Caractéristiques démographiques		n = 16
		Genre masculin, n (%)		10 (62,5)
Genre féminin, n (%)		6 (37,5)		
Âge à l'apparition des symptômes, ans (intervalle)		6,5 (1-30)		
Âge au diagnostic, ans (intervalle)		20,8 (0-45)		
Âge au début du traitement, ans (intervalle)		37,5 (22-66)		
SA type 3		14 (87,5)		
SA type 4		2 (12,5)		
3 copies SMN2, n (%)		13 (81,3)		
4 copies SMN2, n (%)		2 (12,5)		
5 copies SMN2, n (%)		1 (6,3)		
BMI, kg/m² (intervalle)		22,9 (16-35)		
Non ambulateur, n (%)		9 (56,3)		
Âge à la perte de mobilité, ans (intervalle)		24,6 (10-48)		
Contractures, n (%)		4 (25)		
Pression positive continue des voies respiratoires, n (%)		3 (18,8)		
Intervention		Injection intrathécale de nusinersen (12 mg)		
Comparateur		Aucun		
Paramètres évalués (outcomes) d'intérêt		• Force de préhension des mains • MRC score • 6MWT (paramètre d'intérêt) • HFMSE (paramètre d'intérêt) • RULM (paramètre d'intérêt) • Capacité vitale forcée • Débit expiratoire maximal		
Milieu de dispensation des soins		En institution (1 seul centre d'étude : <i>Neuromuscular Reference Centre of the Neurology Department at University Hospitals Leuven</i>)		
Durée du suivi		14 mois		

Analyses statistiques	Des tests t appariés ont été utilisés pour comparer les résultats variables entre les valeurs basals de référence et ceux à 6 et 14 mois. Si les hypothèses de normalité n'étaient pas rencontrées, des tests non paramétriques équivalents (<i>Wilcoxon signed-rank test</i> ou <i>sign-test</i>) étaient appliqués. Le niveau de signification a été déterminé à $\alpha = 0,05$.
Conclusion générale des auteurs	Le nusinersen est un traitement efficace et sûr pour les adultes atteints de SA de types 3 et 4. Bien que l'amélioration des scores du HFMSE et du RULM par rapport aux valeurs de base n'a pas atteint un seuil significatif, une grande proportion de sujets ont présenté une différence minime cliniquement importante dans ces tests fonctionnels.
Financement de l'étude	Cette étude a été partiellement financé par Biogen.
Déclaration des conflits d'intérêts	KGC a reçu des honoraires du conseil consultatif d'Alnylam, Biogen, CSL Behring, Sanofi-Genzyme et des remboursements de voyage de Sanofi-Genzyme, sans rapport avec ce travail. Les autres auteurs n'ont signalé aucun conflit d'intérêts.
Approbation éthique	Un consentement éclairé écrit a été obtenu des patients. Le comité d'éthique <i>Research UZ/KU Leuven</i> et l'Agence fédérale belge des médicaments et des produits de santé (FAGG) a approuvé l'étude (EudraCT-nr: 2019-005007-40), qui a ont été effectuées conformément aux normes éthiques fixées dans la Déclaration d'Helsinki de 1964 et ses amendements ultérieurs.
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Tableau D-17 Caractéristiques de Hagenacker, 2020

Auteur, année		Hagenacker T, Wurster CD, Gunther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al., 2020																																																																																																															
Essai clinique	Nom (no)	DRKS00015702																																																																																																															
	Phase	s.o.																																																																																																															
	Amendements au protocole	s.o.																																																																																																															
Titre		Nusinersen in adults with spinal muscular atrophy : A non-interventional multicentre, observational cohort study																																																																																																															
Objectif		Investiguer l'innocuité et l'efficacité du nusinersen chez des sujets adultes avec AS																																																																																																															
Devis et méthode		Étude non comparative prospective multicentrique et observationnelle (ENCAA)																																																																																																															
Population	Nombre participants inclus	124																																																																																																															
	Critères inclusion	Diagnostic génétique d'AS avec délétion homozygote des exons 7 ou 8 ou les deux ou avec mutation hétérozygote; Traitement au nusinersen administré en continu conformément à la prescription durant au moins 6 mois; Aucun autre critère de sélection n'a été défini.																																																																																																															
	Critères exclusion	s.o.																																																																																																															
	Caractéristiques participants inclus	<table><thead><tr><th></th><th>Included in 6-month analysis (n=124)</th><th>Included in 10-month analysis (n=92)</th><th>Included in 14-month analysis (n=57)</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="4">Sex</td></tr><tr><td>Female</td><td>57 (46%)</td><td>39 (42%)</td><td>20 (35%)</td></tr><tr><td>Male</td><td>67 (54%)</td><td>53 (58%)</td><td>37 (65%)</td></tr><tr><td>Age at treatment, years</td><td>36 (12; 16-65)</td><td>37 (12; 16-65)</td><td>33 (11; 16-59)</td></tr><tr><td colspan="4">SMN2 copy number</td></tr><tr><td>2</td><td>7 (6%)</td><td>7 (8%)</td><td>4 (7%)</td></tr><tr><td>3</td><td>48 (39%)</td><td>33 (36%)</td><td>21 (37%)</td></tr><tr><td>4</td><td>41 (33%)</td><td>31 (34%)</td><td>21 (37%)</td></tr><tr><td>5</td><td>2 (2%)</td><td>1 (1%)</td><td>0</td></tr><tr><td>6</td><td>2 (2%)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Unknown</td><td>24 (19%)</td><td>20 (22%)</td><td>11 (19%)</td></tr><tr><td colspan="4">Spinal muscular atrophy type</td></tr><tr><td>1</td><td>2 (2%)</td><td>1 (1%)</td><td>0</td></tr><tr><td>2</td><td>45 (36%)</td><td>30 (33%)</td><td>20 (35%)</td></tr><tr><td>3</td><td>77 (62%)</td><td>60 (65%)</td><td>37 (65%)</td></tr><tr><td>4</td><td>0</td><td>1 (1%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Ambulant</td><td>46 (37%)</td><td>35 (38%)</td><td>23 (40%)</td></tr><tr><td>Previous spondylodosis</td><td>28 (23%)</td><td>18 (20%)</td><td>14 (25%)</td></tr><tr><td colspan="4">Baseline HFMSE score (out of 66)</td></tr><tr><td>High (≥35 points)</td><td>39 (31%)</td><td>33 (36%)</td><td>22 (39%)</td></tr><tr><td>Low (<35 points)</td><td>85 (69%)</td><td>59 (64%)</td><td>35 (61%)</td></tr><tr><td colspan="4">Baseline RULM score (out of 37)</td></tr><tr><td></td><td>20-87 (13-27)</td><td>23-00 (12-80)</td><td>23-85 (12-16)</td></tr><tr><td colspan="4">Baseline 6-minute walk test distance, m</td></tr><tr><td></td><td>321-76 (217-66)</td><td>353-03 (218-46)</td><td>371-43 (210-34)</td></tr><tr><td colspan="4">Data are n (%), or mean (SD; range). HFMSE=Hammersmith Functional Motor Scale Expanded. RULM=Revised Upper Limb Module.</td></tr><tr><td colspan="4">Table 1: Baseline characteristics and demographics of analysed patients</td></tr></tbody></table>		Included in 6-month analysis (n=124)	Included in 10-month analysis (n=92)	Included in 14-month analysis (n=57)	Sex				Female	57 (46%)	39 (42%)	20 (35%)	Male	67 (54%)	53 (58%)	37 (65%)	Age at treatment, years	36 (12; 16-65)	37 (12; 16-65)	33 (11; 16-59)	SMN2 copy number				2	7 (6%)	7 (8%)	4 (7%)	3	48 (39%)	33 (36%)	21 (37%)	4	41 (33%)	31 (34%)	21 (37%)	5	2 (2%)	1 (1%)	0	6	2 (2%)	0	0	Unknown	24 (19%)	20 (22%)	11 (19%)	Spinal muscular atrophy type				1	2 (2%)	1 (1%)	0	2	45 (36%)	30 (33%)	20 (35%)	3	77 (62%)	60 (65%)	37 (65%)	4	0	1 (1%)	0	Ambulant	46 (37%)	35 (38%)	23 (40%)	Previous spondylodosis	28 (23%)	18 (20%)	14 (25%)	Baseline HFMSE score (out of 66)				High (≥35 points)	39 (31%)	33 (36%)	22 (39%)	Low (<35 points)	85 (69%)	59 (64%)	35 (61%)	Baseline RULM score (out of 37)					20-87 (13-27)	23-00 (12-80)	23-85 (12-16)	Baseline 6-minute walk test distance, m					321-76 (217-66)	353-03 (218-46)	371-43 (210-34)	Data are n (%), or mean (SD; range). HFMSE=Hammersmith Functional Motor Scale Expanded. RULM=Revised Upper Limb Module.				Table 1: Baseline characteristics and demographics of analysed patients		
	Included in 6-month analysis (n=124)	Included in 10-month analysis (n=92)	Included in 14-month analysis (n=57)																																																																																																														
Sex																																																																																																																	
Female	57 (46%)	39 (42%)	20 (35%)																																																																																																														
Male	67 (54%)	53 (58%)	37 (65%)																																																																																																														
Age at treatment, years	36 (12; 16-65)	37 (12; 16-65)	33 (11; 16-59)																																																																																																														
SMN2 copy number																																																																																																																	
2	7 (6%)	7 (8%)	4 (7%)																																																																																																														
3	48 (39%)	33 (36%)	21 (37%)																																																																																																														
4	41 (33%)	31 (34%)	21 (37%)																																																																																																														
5	2 (2%)	1 (1%)	0																																																																																																														
6	2 (2%)	0	0																																																																																																														
Unknown	24 (19%)	20 (22%)	11 (19%)																																																																																																														
Spinal muscular atrophy type																																																																																																																	
1	2 (2%)	1 (1%)	0																																																																																																														
2	45 (36%)	30 (33%)	20 (35%)																																																																																																														
3	77 (62%)	60 (65%)	37 (65%)																																																																																																														
4	0	1 (1%)	0																																																																																																														
Ambulant	46 (37%)	35 (38%)	23 (40%)																																																																																																														
Previous spondylodosis	28 (23%)	18 (20%)	14 (25%)																																																																																																														
Baseline HFMSE score (out of 66)																																																																																																																	
High (≥35 points)	39 (31%)	33 (36%)	22 (39%)																																																																																																														
Low (<35 points)	85 (69%)	59 (64%)	35 (61%)																																																																																																														
Baseline RULM score (out of 37)																																																																																																																	
	20-87 (13-27)	23-00 (12-80)	23-85 (12-16)																																																																																																														
Baseline 6-minute walk test distance, m																																																																																																																	
	321-76 (217-66)	353-03 (218-46)	371-43 (210-34)																																																																																																														
Data are n (%), or mean (SD; range). HFMSE=Hammersmith Functional Motor Scale Expanded. RULM=Revised Upper Limb Module.																																																																																																																	
Table 1: Baseline characteristics and demographics of analysed patients																																																																																																																	
Intervention		Injection intrathécale de 12 mg de nusinersen administrées aux jours 1, 14, 28 et 63 puis doses de maintenance aux quatre mois.																																																																																																															
Comparateur		Aucun																																																																																																															
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Variation vis-à-vis du T0 dans le total du HFMSE à 6, 10 et 14 mois.																																																																																																															
	Secondaires	Variation vis-à-vis du T0 dans le total du RULM et du 6MWT à 6, 10 et 14 mois. Effets indésirables																																																																																																															

Milieu de dispensation des soins		Dix centres neurologiques en Allemagne
Durée du suivi		14 mois
Analyses statistiques	Puissance	Les analyses statistiques étaient basées sur des comparaisons pré-post avec le T0 le suivi à 6, 10 et 14 mois. Dans la comparaison pré-post, une différence de 0,31 ou plus dans un effet de taille peut être détectée avec une puissance de 80 % et avec un α bilatéral de 0,05. Cette estimation convient pour le critère primaire d'évaluation et pour l'analyse descriptive des critères d'évaluation secondaires.
	Type et test	Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant les estimations des différences pré-post pour les paramètres primaires et secondaires ainsi que les IC à 95 % et en utilisant le test du rang de Wilcoxon. Les corrélations ont été analysées par la corrélation de rang de Spearman avec un coefficient α fixé à 0,05. Plusieurs analyses de sous-groupes pré-planifiées ont été effectuées avec des patients regroupés sur la base du score de base du HFMSE (≥ 35 vs <35) ou avec spondylodèse antérieure (oui vs non). Post hoc, les auteurs également réalisé des analyses de sous-groupes basées par rapport au type d'AS (2 vs 3). Les analyses de sous-groupes ont été effectuées par Test U de Mann-Whitney. Un modèle mixte a été utilisé pour estimer l'effet sur le score du HFMSE. Le modèle a été mis en place avec le sexe, la période, l'âge, la spondylodèse et le score de référence du HFMSE comme effets fixes et avec le patient comme un effet aléatoire. Les valeurs aberrantes n'étaient pas supprimées car il n'y avait aucune indication des mesures. Aucune imputation des données manquantes n'a été effectuée pour les analyses à 6, 10 ou 14 mois. Aucun ajustement α n'a été effectué pour les critères secondaires, les valeurs de p présentées doivent être interprétées sur une base descriptive uniquement. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec SAS, version 9.4.
Conclusion générale des auteurs		Malgré les limites de la conception de l'étude observationnelle et un lent déclin fonctionnel tout au long de l'évolution naturelle de la maladie, nos données fournissent des preuves sur la sécurité et sur l'efficacité du nusinersen dans le traitement des adultes avec une AS 5q, avec des améliorations cliniquement significatives de la fonction motrice dans une cohorte réelle.
Financement de l'étude		Aucun
Déclaration des conflits d'intérêt		TH a reçu des subventions et des honoraires personnels de Biogen, et des honoraires personnels de Roche et Novartis en dehors du travail soumis. CDW a reçu des honoraires personnels de Biogen et Hoffmann – La Roche en dehors du travail soumis. RG a reçu des subventions, des honoraires personnels et un soutien non financier de Biogen pendant la conduite de l'étude, ainsi que des honoraires personnels, un soutien non financier et un soutien à la recherche, et siégeant au conseil consultatif de Biogen, en dehors de la travail soumis. OS-K a reçu des subventions de la Société allemande de neuromusculaire et du programme des jeunes professeurs de la faculté de médecine de Hanovre, ainsi que des honoraires personnels et des frais de voyage de Biogen en dehors du travail soumis. AO, CKa, BS et CKI ont reçu des honoraires personnels de Biogen en dehors des travaux soumis. SP a reçu des subventions de la Société allemande de neuromusculaire, du ministère fédéral de l'Éducation et de la Recherche, de la Fondation israélienne allemande pour la recherche et le développement scientifiques et du programme conjoint de l'UE pour la recherche sur les maladies neurodégénératives; et autre soutien de Cytokinetics, Desitin Pharma, Biogen, Novartis et Teva en dehors des travaux soumis. MW a reçu des honoraires personnels de Biogen pendant la conduite de l'étude; et les honoraires personnels d'Accea Therapeutics, d'Alnylam Pharmaceuticals, de Pfizer et de Roche en dehors des travaux soumis. AZ a reçu des honoraires personnels de Biogen et d'Avexis en dehors des travaux soumis. JCK a reçu une compensation pour une conférence de Biogen et des honoraires pour la participation au conseil consultatif d'Avexis en dehors des travaux soumis. IS a reçu un soutien non financier de Biogen pendant la conduite de l'étude. HL a reçu des subventions et des honoraires personnels de Novartis, et des honoraires personnels de Biogen, CSL Behring et Grifols en dehors du travail soumis. IC a reçu des subventions de Biogen en dehors des travaux soumis. MD a reçu des subventions de SMARTCARE et des honoraires personnels de Biogen en dehors des travaux soumis. PL a reçu le soutien de Biogen pour l'organisation du symposium pendant la conduite de l'étude; ainsi que les honoraires des conférenciers de Desitin, BIAL et AbbVie, et les frais de participation au conseil consultatif de Novartis en dehors des travaux soumis. KK a reçu des subventions de Biogen en dehors des travaux soumis. CM a reçu des honoraires personnels de Bayer, Daiichi Sankyo, Teva et National Cohort Study Germany en dehors du travail soumis. AP a reçu des subventions et des honoraires personnels de Biogen en dehors du travail soumis. JKl a reçu des subventions, des honoraires personnels et un soutien non financier de Biogen pendant la conduite de l'étude; et subventions, honoraires personnels et soutien non financier de Roche, subventions et honoraires personnels de PTC Therapeutics, subventions de Santhera, et

	honoraires personnels et soutien non financier d'Avexis en dehors du travail soumis. ACL a reçu des honoraires personnels d'AB Science, Biogen, Cytokinetics, GlaxoSmithKline, Orion Pharma, Novartis, Tau Rx Therapeutics, Teva, Mitsubishi et Hoffmann – La Roche en dehors des travaux soumis. AH a reçu des honoraires personnels et un soutien non financier de Biogen et DESITIN pendant la conduite de l'étude; et des subventions de la Fondation Helmholtz, du Ministère fédéral de l'éducation et de la recherche, d'Innovationsausschuss des G-BA, de la Société allemande de neuromusculaire et de la Schilling-Stiftung en dehors des travaux soumis. JKu, GW, NS, LP, AT, OvV, CO, HR et MF ne déclarent aucun intérêt concurrentiel.
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Tableau D-18 Caractéristiques de Lavie, 2021

Auteurs, année		Lavie M, Diamant N, Cahal M, Sadot E, Be'er M, Fattal-Valevski A, et al., 2020		
Essai clinique	Nom (no)	s.o.		
	Phase	s.o.		
	Amendements au protocole	s.o.		
Titre		Nusinersen for spinal muscular atrophy type 1: Real-world respiratory experience		
Objectif		Rapporter les effets du nusinersen sur les besoins cliniques respiratoires chez des sujets atteints de SA de type 1 en situation de vie réelle.		
Devis et méthode		Étude observationnelle prospective descriptive		
Population	Nombre sujets inclus	20 sujets		
	Critères inclusion	• Diagnostic génétiquement confirmé de SA 5q de type 1; • Âge ≤ 6 mois au moment de l'apparition des symptômes; • Ne pas avoir développé la capacité de s'asseoir		
	Critères exclusion	s.o.		
	Caractéristiques sujets inclus	Caractéristiques basales		SA de type 1 n = 20
		Âge moyen au diagnostic, mois		4,1
Âge moyen au début du traitement, mois		37,8		
Âge médian au début du traitement, mois (IQR; range)		13,5 (4 – 56 ; 1 – 184)		
Genre féminin, n (%)		60 (12/20)		
Genre masculin, n (%)		40 (8/20)		
2 copies <i>SMN2</i> , n (%)		65 (13/20)		
3 copies <i>SMN2</i> , n (%)		5 (1/20)		
Nombre de copies <i>SMN2</i> inconnu, n (%)		30 (6/20)		
Type 1 classe A, % (n/N)		25 (5/20)		
Type 1 classe B, % (n/N)		60 (12/20)		
Type 1 classe C, % (n/N)		15 (3/20)		
Assistance respiratoire temporaire, % (n/N)		20 (4/20)		
Assistance respiratoire permanente, % (n/N)		60 (12/20)		
Assistance nutritionnelle, % (n/N)		65 (13/20)		
Classe A : présentation de symptômes de l'AS durant les 2 premières semaines de vie; classe B : présentation de symptômes de l'AS entre le 1 ^{er} et le 3 ^e mois de vie; classe C : présentation de symptômes de l'AS entre le 3 ^e et le 6 ^e mois de vie.				
Intervention		Injection intrathécale de nusinersen (12 mg) à temps 0, 14 jours, 28 jours et 58 jours, suivi par une dose d'entretien au 4 mois		
Comparateur		Aucun		
Paramètres évalués (outcomes) d'intérêt	Primaire	• Utilisation de ventilation assistée (partielle ou permanente)		
	Secondaire	• Utilisation de l'insufflation-exsufflation mécanique • Intubations • Atélectasie • Décès dû à des causes respiratoires		
Milieu de dispensation des soins		En institution, 1 seul centre (Tel Aviv Sourasky Medical Center)		
Durée du suivi		2 ans		
Analyses statistiques		Des statistiques descriptives ont été rapportées incluant des fréquences et des pourcentages pour les variables catégorielles ainsi que des moyennes avec des écarts-types ou des médianes et des intervalles interquartiles.		
Conclusion générale des auteurs		Suite à un traitement avec du nusinersen, les besoins cliniques en assistance respiratoire chez des sujets atteints de SA de type 1 étaient stables, sans empirer ni améliorer.		
Financement de l'étude		Les auteurs remercient Biogen pour son soutien au registre de l'amyotrophie spinale.		
Déclaration des conflits d'intérêts		Les auteurs déclarent qu'il n'y a pas de conflit d'intérêts.		
Approbation éthique		Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique local (0873-17-TLV) et est enregistré dans le registre des études cliniques du ministère israélien de la Santé.		
Qualité méthodologique		ASPC = Faible		

Tableau D-19 Caractéristiques de Maggi, 2020

Auteurs, année		Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al., 2020				
Essai clinique	Nom (no)	s.o.				
	Phase	s.o.				
	Amendements au protocole	s.o.				
Titre		Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3				
Objectif		Évaluer l'efficacité et l'innocuité du nusinersen chez des adultes atteints d'AS de type 2 et 3.				
Devis et méthode		Étude observationnelle rétrospective (ENCAA)				
Population	Nombre sujets inclus	116 sujets				
	Critères inclusion	- Diagnostic génétiquement confirmé de SA 5q de type 2 ou 3; - Âge adulte (>18 ans) au moment du traitement; - Données cliniques de base disponibles ainsi qu'après 6 mois de traitement				
	Critères exclusion	Apparition des symptômes (>18 ans)				
	Caractéristiques sujets inclus	Caractéristique basale	SA de type 2 n = 13 (excepté score RULM n = 12)	SA de type 3 pouvant s'asseoir n = 51	SA de type 3 pouvant marcher n = 52 (excepté score RULM n = 51)	Total n = 116
		Âge médian à l'apparition des symptômes (intervalle), ans;	0,8 (0,5-12)	3 (0,3-15)	8 (0-17)	3 (0-17)
Âge médian au début du traitement (intervalle), ans		24 (19-41)	40 (18-72)	33 (18-68)	34 (18-72)	
Durée médiane de la maladie (intervalle), ans		22,5 (7-40,5)	37 (14-63)	26 (3-51)	29 (3-63)	
Genre féminin, n (%)		3 (23,1)	15 (29,4)	30 (57,7)	48 (41,4)	
Genre masculin, n (%)		10 (76,9)	36 (70,6)	22 (42,3)	68 (58,6)	
2 copies SMN2, n (%)		3 (23,1)	2 (3,9)	0 (0)	5 (4,3)	
3 copies SMN2, n (%)		6 (46,2)	16 (31,4)	14 (26,9)	36 (31,0)	
4 copies SMN2, n (%)		2 (15,4)	21 (41,2)	31 (59,6)	54 (46,6)	
Nombre de copies SMN2 inconnu, n (%)		2 (15,4)	12 (23,5)	7 (13,5)	21 (18,1)	
Salbutamol, n (%)		5 (38,5)	9 (17,8)	13 (25,0)	27 (23,3)	
Assistance respiratoire, n (%)		10 (76,9)	8 (15,7)	3 (5,8)	21 (18,1)	
Chirurgie pour scoliose, n (%)		8 (61,5)	7 (13,7)	1 (1,9)	16 (13,8)	
Score HFMSE		0 (0-9)	9 (0-40)	50,5 (17-64)	22,5 (0-64)	
Score RULM		2,5 (0-22)	20 (0-34)	37 (25-37)	29 (0-37)	
Score 6MWT	s.o.	s.o.	322 (14-588)	s.o.		
Intervention		Injection intrathécale de nusinersen (12 mg) à temps 0, 14 jours, 28 jours et 63 jours, suivi par une dose d'entretien au 4 mois				
Comparateur		Aucun				

Paramètres évalués (outcomes) d'intérêt	• Fonction motrice - HFMSE (paramètre d'intérêt) - RULM (paramètre d'intérêt) - 6MWT (paramètre d'intérêt) - Timed-function test • Capacité vitale forcée • Débit expiratoire maximal • Innocuité (paramètre d'intérêt)
Milieu de dispensation des soins	18 centres de soins secondaires ou tertiaires italiens pour SA
Durée du suivi	Jusqu'à 14 mois
Analyses statistiques	Les « répondeurs » ont été définis comme les sujets ayant rencontrés, par rapport à la valeur initiale, une amélioration d'au moins 3 points du score HFMSE, de 2 points du score RULM ou de 30 m du score 6MWT. Ces seuils correspondent à la définition de « changements cliniquement significatifs » selon la littérature et ont été adoptés dans les essais cliniques. Les variables ont été présentées sous forme de moyenne $\pm$ écart-type ou médiane (intervalle), le cas échéant. La distribution des variables quantitatives et ordinales entre les groupes a été comparée avec le test de Wilcoxon-Mann-Whitney ou le test t de Student, le cas échéant. Les corrélations entre les variables quantitatives et / ou ordinales ont été testées avec la méthode Spearman. La distribution des variables catégorielles était comparée par le test χ^2 . La régression logistique a été utilisée pour identifier l'effet des variables prédictives (âge, sexe, nombre de copies SMN2) sur la réponse au traitement. La signification statistique a été fixée à $p < 0,05$.
Conclusion générale des auteurs	L'étude soutient fortement l'innocuité et l'efficacité du nusinersen chez des sujets adultes atteints de SA de type 3. Le nombre restreint de sujets atteints de SA de type 2 n'a permis aucune conclusion pour cette catégorie de patient, bien que les tendances soient positives.
Financement de l'étude	Les auteurs n'ont déclaré aucune subvention d'agence de financement publique, commerciale ou à but non lucratif pour effectuer cette recherche.
Déclaration des conflits d'intérêts	LM a reçu des honoraires pour son discours et une compensation pour les participations au congrès de: Sanofi Genzyme et Biogen. LB rapporte des honoraires d'orateur pour PTC Therapeutics, une participation aux comités consultatifs de PTC Therapeutics et Sarepta Therapeutics et une participation à des recherches parrainées par Produits pharmaceutiques Santhera. SB a reçu des fonds pour ses voyages et sa participation au congrès de Sanofi Genzyme et Biogen. LP a reçu une compensation pour sa participation au congrès de: Sanofi Genzyme et de Biogen. MG, a reçu des honoraires pour des conférences et des bourses pour assister aux réunions scientifiques de Sanofi-Genzyme et Pfizer. VB a reçu une compensation pour des participations aux congrès de Biogen et Sanofi Genzyme. LC a reçu une compensation pour les participations au congrès de Biogen. RP a reçu une compensation pour la participation au congrès de Sanofi Genzyme et Biogen. RT a reçu une compensation pour sa participation au congrès de Sanofi Genzyme, Biogen et Roche. ES a reçu une compensation pour les participations aux congrès de Biogen. GR a reçu une compensation pour les participations aux congrès de Sanofi Genzyme, CSL Behring, Santhera et Biogen. RZ a reçu des fonds pour voyager et participer au congrès de Biogen. MS a reçu des honoraires d'orateurs pour ITALFARMACO, PIAM, Boehringer et Novartis Pharmaceuticals. LP reçu une compensation pour les participations au congrès de Biogen Inc, Italie. AS a reçu des honoraires comme orateur et des subventions pour assister aux réunions scientifiques de Sanofi-Genzyme, Alnylam Pharmaceuticals, Akcea Therapeutics et Pfizer. LV a reçu une compensation pour sa participation aux congrès de Sanofi Genzyme et Biogen. RM a reçu une compensation pour sa participation à des comités consultatifs en lien avec la conception d'un essai clinique, sa participation à des congrès et son soutien à la recherche au cours des 5 dernières années pour Catalyst Pharmaceuticals, Alexion Pharmaceuticals, ARGENTX Pharma et Biogen. RL a reçu des honoraires en tant qu'orateur pour LT3 s.r.l., de NICO s.r.l., de SUMMEET s.r.l. et de GALEN SYMPOSION s.r.o., des honoraires pour siéger au comité consultatif de LT3 s.r.l. et PREX s.r.l., des compensations pour l'organisation de réunions scientifiques d'I & C s.r.l. GC a reçu une compensation d'orateur durant les deux dernières années et une rémunération des conseils consultatifs de: Sanofi Genzyme, Spark, Roche, Lupin et Santhera ainsi qu'une participation au congrès de: Sanofi Genzyme, CSL Behring, Sarepta et Biogen. IL a reçu une compensation pour sa participation au congrès de Biogen, en Italie. TM a reçu une compensation pour les participations au Conseil scientifique de Sanofi Genzyme et Biogen. GC a reçu une compensation pour sa participation au conseil consultatif de Roche, Sarepta et Italfarmaco. PE déclare des honoraires de Sarepta, des subventions et des soutiens non financiers de Santhera, des honoraires et un soutien non financier de PTC Pharmaceuticals, un soutien non financier de Genzyme et des honoraires de Roche, en dehors du travail soumis.

Approbation éthique	L'étude a été approuvée par les comités d'éthique de chaque centre (ID: SMADU; approuvé par le comité d'éthique de la <i>Fondazione IRCCS Istituto Neurologico</i> «Carlo Besta», le coordinateur du centre, le 10 juillet 2019). Un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants, selon la déclaration d'Helsinki.
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Tableau D-20 Caractéristiques de Mendonça, 2021

Auteurs, année		Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AM, Solla DJ, Reed UC, Zanoteli E, 2021																																																					
Essai clinique	Nom (no)	s.o.																																																					
	Phase	s.o.																																																					
	Amendements au protocole	s.o.																																																					
Titre		Real-world data from nusinersen treatment for patients with later-onset spinal muscular atrophy: A single center experience																																																					
Objectif		Rapporter l'effet du nusinersen sur la fonction motrice chez des sujets atteints de SA de type 2 et 3.																																																					
Devis et méthode		Étude de cohorte rétrospective																																																					
Population	Nombre sujets inclus	67 sujets concernant le paramètre d'évaluation HFMSE 11 sujets concernant le paramètre d'évaluation CHOP-INTEND																																																					
	Critères inclusion	- Sujets atteints de SA génétiquement confirmée (délétion homozygote de l'exon 7 ou avec mutations hétérozygotes composées sur le gène <i>SMN1</i>) ayant accès au nusinersen - Sujets atteints de SA génétiquement confirmée (délétion homozygote de l'exon 7 ou avec mutations hétérozygotes composées sur le gène <i>SMN1</i>) n'ayant pas accès au nusinersen et ayant été suivi durant au moins 2 ans durant la même période.																																																					
	Critères exclusion	Aucun																																																					
	Caractéristiques sujets inclus	Évaluation du HFMSE																																																					
		<table><tr><td>Variable</td><td>Nusinersen (n=30)</td><td>Contrôle (n = 37)</td><td>Valeur p</td></tr><tr><td>Âge moyen, ans (ET)</td><td>10,6 (10,3)</td><td>10,2 (5,6)</td><td>0,255</td></tr><tr><td>Âge moyen au développement des symptômes, ans (ET)</td><td>1,7 (2,5)</td><td>1,3 (0,6)</td><td>0,500</td></tr><tr><td>Durée moyenne de la maladie, ans (ET)</td><td>8,9 (10,0)</td><td>8,9 (5,4)</td><td>0,112</td></tr><tr><td>Mâle, n (%)</td><td>15 (50,0)</td><td>19 (51,4)</td><td>0,912</td></tr><tr><td>SA type 2, n (%)</td><td>14 (46,7)</td><td>20 (54,1)</td><td>0,548</td></tr><tr><td>Nombre de copie <i>SMN2</i>, n (%)</td><td></td><td></td><td>0,080</td></tr><tr><td>2</td><td>3 (10)</td><td>0 (0)</td><td></td></tr><tr><td>3</td><td>25 (83,3)</td><td>32 (86,5)</td><td></td></tr><tr><td>4</td><td>2 (6,7)</td><td>5 (13,5)</td><td></td></tr><tr><td>Apte à marcher, n (%)</td><td>7 (23,3)</td><td>6 (16,2)</td><td>0,464</td></tr><tr><td>Scoliose sévère ou arthrodèse, n (%)</td><td>3 (10)</td><td>18 (48,6)</td><td>0,001</td></tr><tr><td>HFMSE moyen (ET)</td><td>25,4 (17,2)</td><td>24,9 (18,0)</td><td>0,900</td></tr></table>				Variable	Nusinersen (n=30)	Contrôle (n = 37)	Valeur p	Âge moyen, ans (ET)	10,6 (10,3)	10,2 (5,6)	0,255	Âge moyen au développement des symptômes, ans (ET)	1,7 (2,5)	1,3 (0,6)	0,500	Durée moyenne de la maladie, ans (ET)	8,9 (10,0)	8,9 (5,4)	0,112	Mâle, n (%)	15 (50,0)	19 (51,4)	0,912	SA type 2, n (%)	14 (46,7)	20 (54,1)	0,548	Nombre de copie <i>SMN2</i> , n (%)			0,080	2	3 (10)	0 (0)		3	25 (83,3)	32 (86,5)		4	2 (6,7)	5 (13,5)		Apte à marcher, n (%)	7 (23,3)	6 (16,2)	0,464	Scoliose sévère ou arthrodèse, n (%)	3 (10)	18 (48,6)	0,001	HFMSE moyen (ET)	25,4 (17,2)
Variable	Nusinersen (n=30)	Contrôle (n = 37)	Valeur p																																																				
Âge moyen, ans (ET)	10,6 (10,3)	10,2 (5,6)	0,255																																																				
Âge moyen au développement des symptômes, ans (ET)	1,7 (2,5)	1,3 (0,6)	0,500																																																				
Durée moyenne de la maladie, ans (ET)	8,9 (10,0)	8,9 (5,4)	0,112																																																				
Mâle, n (%)	15 (50,0)	19 (51,4)	0,912																																																				
SA type 2, n (%)	14 (46,7)	20 (54,1)	0,548																																																				
Nombre de copie <i>SMN2</i> , n (%)			0,080																																																				
2	3 (10)	0 (0)																																																					
3	25 (83,3)	32 (86,5)																																																					
4	2 (6,7)	5 (13,5)																																																					
Apte à marcher, n (%)	7 (23,3)	6 (16,2)	0,464																																																				
Scoliose sévère ou arthrodèse, n (%)	3 (10)	18 (48,6)	0,001																																																				
HFMSE moyen (ET)	25,4 (17,2)	24,9 (18,0)	0,900																																																				
	Évaluation du CHOP-INTEND																																																						
	<table><tr><td>Variable</td><td>Nusinersen (n=11)</td></tr><tr><td>Âge médian, ans (EI)</td><td>9 (4, 3)</td></tr><tr><td>Âge médian au développement des symptômes, ans (EI)</td><td>0,66 (0,5, 1,0)</td></tr><tr><td>Durée médiane de la maladie, ans (EI)</td><td>8,0 (6, 12)</td></tr><tr><td>Mâle, n (%)</td><td>8 (72,7)</td></tr><tr><td>SA type 2, n (%)</td><td>10 (90,9)</td></tr><tr><td>Nombre de copie <i>SMN2</i>, n (%)</td><td></td></tr><tr><td>3</td><td>11 (100)</td></tr><tr><td>Scoliose sévère ou arthrodèse, n (%)</td><td>5 (45,5)</td></tr><tr><td>CHOP-INTEND moyen basal (ET)</td><td>32,27 (5,78)</td></tr><tr><td>CHOP-INTEND moyen à 12 mois (ET)</td><td>34,64 (6,91)</td></tr></table>				Variable	Nusinersen (n=11)	Âge médian, ans (EI)	9 (4, 3)	Âge médian au développement des symptômes, ans (EI)	0,66 (0,5, 1,0)	Durée médiane de la maladie, ans (EI)	8,0 (6, 12)	Mâle, n (%)	8 (72,7)	SA type 2, n (%)	10 (90,9)	Nombre de copie <i>SMN2</i> , n (%)		3	11 (100)	Scoliose sévère ou arthrodèse, n (%)	5 (45,5)	CHOP-INTEND moyen basal (ET)	32,27 (5,78)	CHOP-INTEND moyen à 12 mois (ET)	34,64 (6,91)																													
Variable	Nusinersen (n=11)																																																						
Âge médian, ans (EI)	9 (4, 3)																																																						
Âge médian au développement des symptômes, ans (EI)	0,66 (0,5, 1,0)																																																						
Durée médiane de la maladie, ans (EI)	8,0 (6, 12)																																																						
Mâle, n (%)	8 (72,7)																																																						
SA type 2, n (%)	10 (90,9)																																																						
Nombre de copie <i>SMN2</i> , n (%)																																																							
3	11 (100)																																																						
Scoliose sévère ou arthrodèse, n (%)	5 (45,5)																																																						
CHOP-INTEND moyen basal (ET)	32,27 (5,78)																																																						
CHOP-INTEND moyen à 12 mois (ET)	34,64 (6,91)																																																						
	EI : écart interquartile; ET : écart-type																																																						
Intervention		Nusinersen par injection intrathécale (12 mg) aux jour 1. 14. 28 et 63, suivi d'une dose de																																																					

		maintenance tous les 4 mois
Comparateur		Contrôle sans nusinersen
Paramètres évalués (outcomes) d'intérêt		• HFMSE • CHOP-INTEND
Milieu de dispensation des soins		En institution (1 seul centre d'étude)
Durée du suivi		24 mois
Analyses statistiques	Puissance	s.o.
	Type	À des fins descriptives, les variables catégorielles ont été présentées sous forme de fréquences relatives et absolues et comparées à l'aide du test du chi carré ou du test exact de Fisher, selon le cas. Les distributions de variables continues ont été évaluées pour la normalité à l'aide de statistiques d'asymétrie et d'aplatissement et de méthodes graphiques. Celles avec une distribution normale ont été présentées sous forme de moyennes et d'écarts types et comparées à l'aide d'un test t de <i>Student</i> sur un échantillon indépendant. Sinon, ils ont été présentés sous forme de médianes et de quartiles et comparés à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney.
	Test	Des modèles linéaires généraux à mesures répétées ont été utilisés pour l'analyse de l'évolution de l'HFMSE depuis le départ jusqu'à un et deux ans après le début du traitement. Lorsque l'hypothèse de sphéricité n'était pas respectée, la correction de Greenhouse-Geisser ou Huynh-Feldt était appliquée. D'autres hypothèses ont été vérifiées et n'ont pas été violées. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour les patients sous traitement. Le modèle d'estimation du score de propension comprenait l'âge, le sexe, le type de SMA, le nombre de copies de SMN2, l'âge au début des symptômes, la durée de la maladie, l'état de marche et la présence d'une scoliose ou d'une arthrodèse sévère au départ. Tous les tests étaient bilatéraux et les valeurs p finales inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives.
Conclusion générale des auteurs		Le nusinersen est efficace pour traiter les sujets atteints de SA de type 2 et 3 après 24 mois de suivi, mais son effet sur la fonction motrice est plus important chez les patients atteints de SA de type 2. En outre, les patients dont la durée de la maladie était plus courte ont montré une meilleure réponse au traitement. Malgré l'amélioration fonctionnelle ou la stabilisation motrice, le traitement à l'aide du nusinersen n'a pas empêché la progression de la scoliose. Puisque l'apparition des formes de SA tardive ont une progression lente, des études plus longues sont nécessaires pour confirmer la stabilisation ou le gain fonctionnel chez ces patients.
Financement de l'étude		Les auteurs n'ont reçu aucun soutien financier pour la recherche, la paternité ou la publication de cet article.
Déclaration des conflits d'intérêts		RH Mendonça et E Zanolini ont reçu une compensation financière de Biogen pour leur participation au conseil, des frais de déplacement, de conférences ou de consultant. C Matsui Jr, GJ Polido, AM Silva, DJ Solla et UC Reed n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer.
Approbation éthique		L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de <i>Hospital das Clínicas</i> (FMUSP) (CAPPesq # 87773118.7.0000.0068) et un consentement éclairé écrit a été obtenu des patients ou des responsables des patients.
Qualité méthodologique		ASPC = Moyenne

Tableau D-21 Caractéristiques de Szabo, 2020

Auteur, année		Szabo L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnar MJ, et al., 2020																																																																																				
Essai clinique	Nom (no)	S.O.																																																																																				
	Phase	S.O.																																																																																				
	Amendements au protocole	S.O.																																																																																				
Titre		Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy : Real world data from Hungarian patients																																																																																				
Objectif		Résumer l'expérience concernant l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du nusinersen chez les patients atteint d'AS en Hongrie																																																																																				
Devis et méthode		Étude non comparative rétrospective (ENCAA)																																																																																				
Population	Nombre participants inclus	54																																																																																				
	Critères inclusion	N.D.																																																																																				
	Critères exclusion	Avoir plus de 18 mois (AS types 1) Avoir plus de 18 ans (AS types 2, 3) Obtenir moins de dix points en HFMSE (AS types 2 et 3) Avoir besoin d'une ventilation permanente (définie comme 16 h ou plus de ventilateur par jour; AS types 1, 2 et 3).																																																																																				
	Caractéristiques participants inclus	<table><tr><td colspan="5">Table 1 Baseline demographics prior to treatment of all children including subgroups according to SMA types.</td></tr><tr><td></td><td>SMA 1</td><td>SMA 2</td><td>SMA 3</td><td>Total</td></tr><tr><td>N (% of total)</td><td>10 (18%)</td><td>21 (39%)</td><td>23 (43%)</td><td>54</td></tr><tr><td>Mean age (years)</td><td>0.78</td><td>4.5</td><td>10.9</td><td>6.3</td></tr><tr><td>(SD)</td><td>(0.27)</td><td>(3.3)</td><td>(5.2)</td><td>(5.4)</td></tr><tr><td>(min-max)</td><td>(0.4–1.5)</td><td>(1.3–12)</td><td>(2.9–17.9)</td><td>(0.4–17.9)</td></tr><tr><td>Median age (years)</td><td>0.8</td><td>2.9</td><td>13.1</td><td>5.26</td></tr><tr><td>Male/female</td><td>7/3</td><td>12/9</td><td>15/8</td><td>34/20</td></tr><tr><td colspan="5">SMN2 copy number</td></tr><tr><td>2 copies</td><td>7</td><td>3</td><td>1</td><td>11</td></tr><tr><td>3 copies</td><td>3</td><td>18</td><td>12</td><td>33</td></tr><tr><td>4 copies</td><td>0</td><td>0</td><td>10</td><td>10</td></tr><tr><td>Follow up (days) (median)</td><td>473 (484)</td><td>415 (432)</td><td>370 (384)</td><td>408 (440)</td></tr><tr><td colspan="5">Baseline motor function (min-max)</td></tr><tr><td>CHOP INTEND score</td><td>24.1 (2–43)</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>HFMSE score</td><td>—</td><td>19.4 (2–33)</td><td>48.6 (27–64)</td><td>—</td></tr><tr><td>6MWT (m)</td><td>—</td><td>—</td><td>256.3 (24–426)</td><td>—</td></tr></table> SMA: spinal muscular atrophy, SD: Standard Deviation, SMN: Survival of Motor Neuron, CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scales Expanded, 6MWT: 6 Minute Walk Test. No patient had one copy of SMN2 gene.	Table 1 Baseline demographics prior to treatment of all children including subgroups according to SMA types.						SMA 1	SMA 2	SMA 3	Total	N (% of total)	10 (18%)	21 (39%)	23 (43%)	54	Mean age (years)	0.78	4.5	10.9	6.3	(SD)	(0.27)	(3.3)	(5.2)	(5.4)	(min-max)	(0.4–1.5)	(1.3–12)	(2.9–17.9)	(0.4–17.9)	Median age (years)	0.8	2.9	13.1	5.26	Male/female	7/3	12/9	15/8	34/20	SMN2 copy number					2 copies	7	3	1	11	3 copies	3	18	12	33	4 copies	0	0	10	10	Follow up (days) (median)	473 (484)	415 (432)	370 (384)	408 (440)	Baseline motor function (min-max)					CHOP INTEND score	24.1 (2–43)	—	—	—	HFMSE score	—	19.4 (2–33)	48.6 (27–64)	—	6MWT (m)	—	—	256.3 (24–426)
Table 1 Baseline demographics prior to treatment of all children including subgroups according to SMA types.																																																																																						
	SMA 1	SMA 2	SMA 3	Total																																																																																		
N (% of total)	10 (18%)	21 (39%)	23 (43%)	54																																																																																		
Mean age (years)	0.78	4.5	10.9	6.3																																																																																		
(SD)	(0.27)	(3.3)	(5.2)	(5.4)																																																																																		
(min-max)	(0.4–1.5)	(1.3–12)	(2.9–17.9)	(0.4–17.9)																																																																																		
Median age (years)	0.8	2.9	13.1	5.26																																																																																		
Male/female	7/3	12/9	15/8	34/20																																																																																		
SMN2 copy number																																																																																						
2 copies	7	3	1	11																																																																																		
3 copies	3	18	12	33																																																																																		
4 copies	0	0	10	10																																																																																		
Follow up (days) (median)	473 (484)	415 (432)	370 (384)	408 (440)																																																																																		
Baseline motor function (min-max)																																																																																						
CHOP INTEND score	24.1 (2–43)	—	—	—																																																																																		
HFMSE score	—	19.4 (2–33)	48.6 (27–64)	—																																																																																		
6MWT (m)	—	—	256.3 (24–426)	—																																																																																		
Intervention		Injection intrathécal de nusinersen																																																																																				
Comparateur		Aucun																																																																																				
Paramètres évalués (outcomes)		Fonction motrice : Score total du CHOP-INTEND pour les moins de deux ans aux jours T0, 63, 185, 307, 429 et 551 Score total du HFMSE pour les sujets capables de s'asseoir seul aux jours T0, 63, 185, 307, 429 et 551 Score total du RULM pour les sujets capables de s'asseoir à table aux jours T0, 63, 185, 307, 429 et 551 Score total du 6MWT pour les sujets capables de marcher aux jours T0, 63, 185, 307, 429 et 551																																																																																				
Milieu de dispensation des soins		Centres hospitaliers en Hongrie																																																																																				
Durée du suivi		551 jours																																																																																				
Analyses statistiques	Puissance	N.D.																																																																																				
	Type et test	Les changements au fil du temps ont été analysés avec un test de classement signé par paires appariées Wilcoxon et une analyse de régression linéaire avec GraphPad Prism version 8.0.1 pour Windows (GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com) pour toutes les analyses. Une valeur p <0,05 a été considérée comme une différence statistiquement significative.																																																																																				
Conclusion générale des auteurs		D'après nos résultats, le nusinersen a le même profil de sécurité et de tolérance que dans les essais cliniques. Dans une population de patients hétérogènes d'AS de type 1 et 2, le nusinersen a montré une efficacité similaire à celle observée dans les études pivots. Une amélioration cliniquement et statistiquement significative des fonctions motrices était également détectable chez les patients de type 3 avec une distribution d'âge hétérogène.																																																																																				
Financement de l'étude		N.D.																																																																																				
Déclaration des conflits d'intérêt		Aucun conflit déclaré																																																																																				
Qualité méthodologique (sur CASP-ECRA)		ASPC = Faible																																																																																				

Tableau D-22 Caractéristiques de Acsadi, 2021

Auteur, année		Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al., 2021																																																				
Essai clinique	Nom (no)	Embrace (NCT02462759)																																																				
	Phase	Phase 2																																																				
	Amendements au protocole	23																																																				
Titre		Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy : The EMBRACE study																																																				
Objectif		L'objectif principal d'EMBRACE était d'étudier l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique du nusinersen dans un groupe plus large, mais EMBRACE a également offert l'opportunité d'explorer des fins d'efficacité supplémentaires comme l'atteinte des changements de jalons-moteurs sur le HINE.																																																				
Devis et méthode		ECRA																																																				
Population	Nombre participants inclus	21																																																				
	Critères inclusion	Diagnostic génétique d'AS 5q Être exclu d'ENDEAR et de CHERISH Les sujets avec 2 copies de SMN2 doivent habiter à moins de 9 heures du site d'étude Groupe 1 : Avoir 3 copies de SMN2 et avoir des symptômes d'AS à 6 mois et moins Groupe 2 : Avoir 2 copies de SMN2 et avoir des symptômes à 6 mois et moins et être âgé de 7 mois et plus à l'évaluation Groupe 3 : Avoir 2 ou 3 copies de SMN2 et avoir des symptômes à 6 mois et moins et être âgé de 18 mois et plus à l'évaluation Voir protocole pour les autres critères																																																				
	Critères exclusion	Avoir déjà eu du nusinersen ou avoir participé à une étude avec du nusinersen Symptômes à la naissance ou dans la première semaine de vie Ventilation de plus de 16 heures par jour depuis plus de 21 jours lors de l'évaluation Avoir une trachéostomie permanente, un shunt pour drainage de liquide cébrospinal ou un cathéter dans le système nerveux central Voir protocole pour les autres critères																																																				
	Caractéristiques participants inclus	TABLE 1 Baseline demographics and clinical characteristics <table><thead><tr><th rowspan="3">Characteristic</th><th colspan="3">Initially randomized to sham procedure</th></tr><tr><th rowspan="2">Randomized to sham procedure in Part 1 (n = 7)</th><th colspan="2">Surviving, received nusinersen in Part 2</th></tr><tr><th>(n = 6)</th><th>Randomized to nusinersen (n = 14)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Infantile-onset SMA, n (%)</td><td>4 (57)</td><td>3 (50)</td><td>9 (64)</td></tr><tr><td>Later-onset SMA, n (%)</td><td>3 (43)</td><td>3 (50)</td><td>5 (36)</td></tr><tr><td>Female sex, n (%)</td><td>5 (71)</td><td>4 (67)</td><td>5 (36)</td></tr><tr><td>Race, n (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>White</td><td>2 (29)</td><td>2 (33)</td><td>7 (50)</td></tr><tr><td>Asian</td><td>3 (43)</td><td>2 (33)</td><td>2 (14)</td></tr><tr><td>Other</td><td>1 (14)</td><td>1 (17)</td><td>1 (7)</td></tr><tr><td>Not reported</td><td>1 (14)</td><td>1 (17)</td><td>4 (29)</td></tr><tr><td>Median (range) age at symptom onset, months</td><td>5.1 (1.8–11.0)</td><td>6.0 (1.8–11.0)</td><td>5.5 (2.0–11.0)</td></tr><tr><td>Median (range) age at SMA diagnosis, months</td><td>12.0 (5.5–14.0)</td><td>12.5 (6.0–14.0)</td><td>10.0 (6.9–15.0)</td></tr><tr><td>Median (range) age at first dose, months</td><td>18.5 (15.3–53.3)</td><td>28.7 (24.5–65.3)</td><td>16.7 (7.3–48.6)</td></tr></tbody></table>	Characteristic	Initially randomized to sham procedure			Randomized to sham procedure in Part 1 (n = 7)	Surviving, received nusinersen in Part 2		(n = 6)	Randomized to nusinersen (n = 14)	Infantile-onset SMA, n (%)	4 (57)	3 (50)	9 (64)	Later-onset SMA, n (%)	3 (43)	3 (50)	5 (36)	Female sex, n (%)	5 (71)	4 (67)	5 (36)	Race, n (%)				White	2 (29)	2 (33)	7 (50)	Asian	3 (43)	2 (33)	2 (14)	Other	1 (14)	1 (17)	1 (7)	Not reported	1 (14)	1 (17)	4 (29)	Median (range) age at symptom onset, months	5.1 (1.8–11.0)	6.0 (1.8–11.0)	5.5 (2.0–11.0)	Median (range) age at SMA diagnosis, months	12.0 (5.5–14.0)	12.5 (6.0–14.0)	10.0 (6.9–15.0)	Median (range) age at first dose, months	18.5 (15.3–53.3)	28.7 (24.5–65.3)
Characteristic	Initially randomized to sham procedure																																																					
	Randomized to sham procedure in Part 1 (n = 7)	Surviving, received nusinersen in Part 2																																																				
		(n = 6)	Randomized to nusinersen (n = 14)																																																			
Infantile-onset SMA, n (%)	4 (57)	3 (50)	9 (64)																																																			
Later-onset SMA, n (%)	3 (43)	3 (50)	5 (36)																																																			
Female sex, n (%)	5 (71)	4 (67)	5 (36)																																																			
Race, n (%)																																																						
White	2 (29)	2 (33)	7 (50)																																																			
Asian	3 (43)	2 (33)	2 (14)																																																			
Other	1 (14)	1 (17)	1 (7)																																																			
Not reported	1 (14)	1 (17)	4 (29)																																																			
Median (range) age at symptom onset, months	5.1 (1.8–11.0)	6.0 (1.8–11.0)	5.5 (2.0–11.0)																																																			
Median (range) age at SMA diagnosis, months	12.0 (5.5–14.0)	12.5 (6.0–14.0)	10.0 (6.9–15.0)																																																			
Median (range) age at first dose, months	18.5 (15.3–53.3)	28.7 (24.5–65.3)	16.7 (7.3–48.6)																																																			

		Initially randomized to sham procedure		
		Randomized to sham procedure in Part 1 (n = 7)	Surviving, received nusinersen in Part 2 (n = 6)	Randomized to nusinersen (n = 7)
Characteristic				
SMN2 gene copy number, n (%)				
2		4 (57)	3 (50)	3 (21)
3*		3 (43)	3 (50)	11 (79)
Median (range) weight, kg		10.6 (7.6–15.5)	12.8 (10.8–16.5)	9.3 (7.2–11.9)
Median (range) length, cm		80.5 (76.1–103.0)	92.9 (85.0–109.7)	78.2 (71.0–90.0)
Mean (SD) total HINE-2 score		5.9±4.5	6.7±5.0	7.6±5.4
Motor milestones ever achieved, n (%) ^b				
Ability to sit without support		3 (43)	–	8 (57)
Ability to stand without support		0	–	0
Abbreviations: HINE-2, Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2; SD, standard deviation; SMA, spinal muscular atrophy; SMN2, survival motor neuron 2.				
Intervention		Partie 1 : Injection intrathécale de 12 mg de nusinersen aux jours 1, 15, 29, 64 et maintenance aux jours 183 et 302 Partie 2 : Injection intrathécale de 12 mg aux 4 mois, première injection 4 mois après dernière injection de la partie 1 pour les sujets de la partie 1 inclus dans la partie 2.		
Comparateur		Partie 1 : Pseudo injection intrathécale aux jours 1, 15, 29, 64 et maintenance aux jours 183 et 302		
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Innocuité et tolérance du nusinersen : Effets secondaires Effets secondaires sévères Changements dans les analyses hématologique, de sérum et urinaire Changement dans les électrocardiogrammes 12 dérivations Changement dans les signes vitaux (pression sanguine, pouls, respiration, température, oxymétrie, taux de CO ₂) Changement dans les mesures neurologiques (état mental, niveau de conscience, fonction sensorimotrice, fonction nerveuse crânienne, réflexes)		
	Secondaires	Concentration de nusinersen dans le plasma et le liquide cébrospinal par méthode électroluminescente Présence d'anticorps plasmatique anti-nusinersen Niveau de chaîne lourde de neurofilament phosphorylé plasmatique Changement dans l'utilisation de la ventilation (% du temps d'utilisation) Atteinte de jalons-moteur		
Milieu de dispensation des soins		Six centres de soins américains et un centre allemand		
Durée du suivi		Partie 1 : 14 mois Partie 2 : 28 mois		
Analyses statistiques	Puissance	Selon le plan d'analyses statistiques fourni sur le site de l'étude : Il n'y a pas de calculs de taille d'échantillon pour cette étude. La taille de l'échantillon est basée sur la faisabilité		
	Type et test	Les statistiques récapitulatives pour les paramètres continus et catégoriel ont été calculées avec SAS version 9.4 ou supérieure (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). La proportion d'individus qui avait une réponse de jalon moteur HINE-2 a été analysée en utilisant la méthode du score de Wilson avec correction de continuité.		
Conclusion générale des auteurs		En conclusion, les résultats de l'étude EMBRACE soutiennent l'utilisation de nusinersen administré en doses d'entretien tous les 4 mois chez une large population de nourrissons et d'enfants atteints de SMA. Sur les 20 participants qui ont terminé EMBRACE, tous se sont inscrits dans le protocole SHINE complet (NCT02594124), qui combine des participants d'essais cliniques nusinersen antérieurs pour un suivi à long terme.		

Financement de l'étude	Biogen (Cambridge, MA, USA) a financé cette étude. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (Carlsbad, CA, USA) était le commanditaire de l'étude aux États-Unis et Biogen était le commanditaire dans le reste du monde. Biogen a financé le soutien à la rédaction médicale dans l'élaboration de cet article. Becky Ayles, PhD, d'Excel Scientific Solutions a écrit la première ébauche du manuscrit en se basant sur les contributions des auteurs, et Nathaniel Hoover d'Excel Scientific Solutions a copié et stylisé le manuscrit selon les exigences de la revue. Biogen examiné et a fourni des commentaires sur l'article aux auteurs. Les auteurs avaient le contrôle éditorial complet de l'article et ont donné leur approbation finale de tout le contenu.
Déclaration des conflits d'intérêt	GA a participé à des comités consultatifs pour AveXis / Novartis, Biogen, Genentech et Sarepta; et a participé à des consultations et à des engagements de conférenciers pour Biogen. TOC a été conseiller / consultant pour AveXis / Novartis, Biogen, Catalyst, Cure SMA, Cytokinetics, Marathon, Novartis, Roche, Sarepta et SMA Foundation. WM-F a participé aux conseils consultatifs d'AveXis / Novartis, Biogen, PTC, Roche et Sarepta; a reçu des honoraires d'AveXis / Novartis, Biogen et PTC; a reçu un financement de recherche de BMBF; et a des contrats de recherche d'essais cliniques avec Biogen, Santhera et Sarepta. PBS a participé à des comités consultatifs pour Biogen; et, en dehors des travaux soumis, a participé à des comités consultatifs pour AveXis / Novartis, PTC et Sarepta. RR a participé dans les comités consultatifs d'AveXis / Novartis et Biogen; et a des contrats de recherche d'essais cliniques avec Biogen. NN a reçu un financement de recherche de Biogen pour l'exécution d'un essai clinique projets et financement des instituts nationaux de la santé pour le travail du chercheur principal du site sur l'étude HEAL-EEG. DC a participé au comité consultatif d'AveXis / Novartis, Biogen, PTC, et Sarepta; a reçu un financement de recherche d'AveXis / Novartis, Biogen, FibroGen, PTC, ReveraGen et Sarepta; et a participé à des comités consultatifs médicaux pour la GBS-CIDP Foundation, la Myasthenia Gravis Foundation et le Cure SMA Care Center Network. DR-S, GG, PS et WF sont des employés et détiennent des stock-options dans Biogen.
Qualité méthodologique	ASPC = Moyenne

Tableau D-23 Caractéristiques de Chan, 2021

Auteur, année		Chan SH, Chae JH, Chien YH, Ko TS, Lee JH, Lee, YJ, et al., 2021																																																																																																																																																																									
Essai clinique	Nom (no)	S.O.																																																																																																																																																																									
	Phase	S.O.																																																																																																																																																																									
	Amendements au protocole	S.O.																																																																																																																																																																									
Titre		Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 from neonates to young adult : 1-year data from three Asia-Pacific regions																																																																																																																																																																									
Objectif		Grâce à cette étude multinationale, les premières données asiatiques du monde réel sur les patients atteints de SMA1 après 1 an de traitement par nusinersen sont fournies.																																																																																																																																																																									
Devis et méthode		Étude observationnelle rétrospective, multicentrique (ENCAA)																																																																																																																																																																									
Population	Nombre participants inclus	N=40																																																																																																																																																																									
	Critères inclusion	Toutres les personnes ayant débuté un traitement avec le nusinersen sous le programme d'accès élargi (EAP) entre 2017 et 2019.																																																																																																																																																																									
	Critères exclusion	n.d.																																																																																																																																																																									
	Caractéristiques participants inclus	<table><tr><th colspan="5">Table 1 HINE-2 evolution of the patients according to SMN2 copy number and age of nusinersen initiation</th></tr><tr><th>Characteristics</th><th>Total (n=40)</th><th>One copy of SMN2 (n=1)</th><th>Two copies of SMN2 (n=25)</th><th>Three copies of SMN2 (n=14)</th></tr><tr><td>Sex, M:F, n</td><td>18:22</td><td>1:0</td><td>10:15</td><td>7:7</td></tr><tr><td>Age at symptom onset</td><td>3.0 (0.0-6.0)</td><td>0.0</td><td>2.0 (0.0-6.0)</td><td>4.5 (1.0-6.0)</td></tr><tr><td>Age at nusinersen initiation</td><td>20.0 (0.35-294.0)</td><td>2.0</td><td>19.0 (0.35-140.0)</td><td>25.3 (4.0-294.0)</td></tr><tr><td>Disease duration before nusinersen</td><td>17.5 (0.0-291.5)</td><td>2.0</td><td>16.0 (0.35-140.0)</td><td>17.5 (0.0-291.5)</td></tr><tr><td colspan="5">HINE-2 score</td></tr><tr><td>M0</td><td>0.0 (0.0-4.0), n=37</td><td>0.0, n=1</td><td>0.0 (0.0-2.0), n=24</td><td>2.0 (0.0-4.0), n=12</td></tr><tr><td>M6</td><td>2.5 (0.0-17.0), n=34</td><td>4.0, n=1</td><td>1.0 (0.0-11.0), n=22</td><td>4.0 (1.0-17.0), n=11</td></tr><tr><td>M10</td><td>4.0 (0.0-24.0), n=32</td><td>5.0, n=1</td><td>2.5 (0.0-20.0), n=20</td><td>4.0 (1.0-24.0), n=11</td></tr><tr><td>Time effect p value</td><td><0.001</td><td>/</td><td><0.001</td><td>0.002</td></tr><tr><td>Delta M6-M0</td><td>2.0 (0.0-16.0), p<0.001</td><td>4.0</td><td>1.0 (0.0-11.0), p=0.002</td><td>2.0 (1.0-16.0), p=0.019</td></tr><tr><td>Delta M10-M0</td><td>3.0 (0.0-20.0), p<0.001</td><td>5.0</td><td>2.5 (0.0-20.0), p=0.003</td><td>3.0 (1.0-20.0), p=0.010</td></tr><tr><td colspan="5">HINE-2 score (age ≤7 months old at onset of treatment)</td></tr><tr><td>M0</td><td>0.0 (0.0-4.0), n=13</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>M6</td><td>6.0 (2.0-16.0), n=11</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>M10</td><td>11.0 (3.0-24.0), n=11</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Time effect p value</td><td><0.001</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta M6-M0</td><td>6.0 (2.0-12.0), p<0.001</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta M10-M0</td><td>9.0 (3.0-20.0), p<0.001</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="5">HINE-2 score (age ≤2 years old at onset of treatment)</td></tr><tr><td>M0</td><td>0.0 (0.0-4.0), n=22</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>M6</td><td>5.0 (0.0-17.0), n=19</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>M10</td><td>9.0 (0.0-24.0), n=18</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Time effect p value</td><td><0.001</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta M6-M0</td><td>4.0 (0.0-16.0), p<0.001</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta M10-M0</td><td>7.5 (0.0-20.0), p<0.001</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="5">HINE-2 score (age >2 years old at onset of treatment)</td></tr><tr><td>M0</td><td>0.0 (0.0-2.0), n=15</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>M6</td><td>1.0 (0.0-4.0), n=15</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>M10</td><td>0.5 (0.0-7.0), n=14</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Time effect p value</td><td>0.002</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta M6-M0</td><td>1.0 (0.0-2.0), p=0.003</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta M10-M0</td><td>0.5 (0.0-5.0), p=0.013</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> * Data are listed as median (range) in months. † One-way repeated measures ANOVA. § Paired t-test. ¶ Multiple regression demonstrated that there was significant difference in the changes of the HINE-2 scores, delta M6-M0 and delta M10-M0, between the two groups with two and three SMN2 copies with the standard coefficients β of 0.263 (p=0.003). ‡ Three patients were not included in the HINE-2 M0 analysis, due to the following reasons: one patient did not have baseline HINE-2 performed; two patients did not have HINE-2 performed. HINE-2, Hammersmith Infant Neurologic Examination Part 2 motor milestones score; M0, before treatment; M6, 6 months of treatment; M10, 10 months of treatment; SMN, survival motor neuron.	Table 1 HINE-2 evolution of the patients according to SMN2 copy number and age of nusinersen initiation					Characteristics	Total (n=40)	One copy of SMN2 (n=1)	Two copies of SMN2 (n=25)	Three copies of SMN2 (n=14)	Sex, M:F, n	18:22	1:0	10:15	7:7	Age at symptom onset	3.0 (0.0-6.0)	0.0	2.0 (0.0-6.0)	4.5 (1.0-6.0)	Age at nusinersen initiation	20.0 (0.35-294.0)	2.0	19.0 (0.35-140.0)	25.3 (4.0-294.0)	Disease duration before nusinersen	17.5 (0.0-291.5)	2.0	16.0 (0.35-140.0)	17.5 (0.0-291.5)	HINE-2 score					M0	0.0 (0.0-4.0), n=37	0.0, n=1	0.0 (0.0-2.0), n=24	2.0 (0.0-4.0), n=12	M6	2.5 (0.0-17.0), n=34	4.0, n=1	1.0 (0.0-11.0), n=22	4.0 (1.0-17.0), n=11	M10	4.0 (0.0-24.0), n=32	5.0, n=1	2.5 (0.0-20.0), n=20	4.0 (1.0-24.0), n=11	Time effect p value	<0.001	/	<0.001	0.002	Delta M6-M0	2.0 (0.0-16.0), p<0.001	4.0	1.0 (0.0-11.0), p=0.002	2.0 (1.0-16.0), p=0.019	Delta M10-M0	3.0 (0.0-20.0), p<0.001	5.0	2.5 (0.0-20.0), p=0.003	3.0 (1.0-20.0), p=0.010	HINE-2 score (age ≤7 months old at onset of treatment)					M0	0.0 (0.0-4.0), n=13				M6	6.0 (2.0-16.0), n=11				M10	11.0 (3.0-24.0), n=11				Time effect p value	<0.001				Delta M6-M0	6.0 (2.0-12.0), p<0.001				Delta M10-M0	9.0 (3.0-20.0), p<0.001				HINE-2 score (age ≤2 years old at onset of treatment)					M0	0.0 (0.0-4.0), n=22				M6	5.0 (0.0-17.0), n=19				M10	9.0 (0.0-24.0), n=18				Time effect p value	<0.001				Delta M6-M0	4.0 (0.0-16.0), p<0.001				Delta M10-M0	7.5 (0.0-20.0), p<0.001				HINE-2 score (age >2 years old at onset of treatment)					M0	0.0 (0.0-2.0), n=15				M6	1.0 (0.0-4.0), n=15				M10	0.5 (0.0-7.0), n=14				Time effect p value	0.002				Delta M6-M0	1.0 (0.0-2.0), p=0.003				Delta M10-M0	0.5 (0.0-5.0), p=0.013		
Table 1 HINE-2 evolution of the patients according to SMN2 copy number and age of nusinersen initiation																																																																																																																																																																											
Characteristics	Total (n=40)	One copy of SMN2 (n=1)	Two copies of SMN2 (n=25)	Three copies of SMN2 (n=14)																																																																																																																																																																							
Sex, M:F, n	18:22	1:0	10:15	7:7																																																																																																																																																																							
Age at symptom onset	3.0 (0.0-6.0)	0.0	2.0 (0.0-6.0)	4.5 (1.0-6.0)																																																																																																																																																																							
Age at nusinersen initiation	20.0 (0.35-294.0)	2.0	19.0 (0.35-140.0)	25.3 (4.0-294.0)																																																																																																																																																																							
Disease duration before nusinersen	17.5 (0.0-291.5)	2.0	16.0 (0.35-140.0)	17.5 (0.0-291.5)																																																																																																																																																																							
HINE-2 score																																																																																																																																																																											
M0	0.0 (0.0-4.0), n=37	0.0, n=1	0.0 (0.0-2.0), n=24	2.0 (0.0-4.0), n=12																																																																																																																																																																							
M6	2.5 (0.0-17.0), n=34	4.0, n=1	1.0 (0.0-11.0), n=22	4.0 (1.0-17.0), n=11																																																																																																																																																																							
M10	4.0 (0.0-24.0), n=32	5.0, n=1	2.5 (0.0-20.0), n=20	4.0 (1.0-24.0), n=11																																																																																																																																																																							
Time effect p value	<0.001	/	<0.001	0.002																																																																																																																																																																							
Delta M6-M0	2.0 (0.0-16.0), p<0.001	4.0	1.0 (0.0-11.0), p=0.002	2.0 (1.0-16.0), p=0.019																																																																																																																																																																							
Delta M10-M0	3.0 (0.0-20.0), p<0.001	5.0	2.5 (0.0-20.0), p=0.003	3.0 (1.0-20.0), p=0.010																																																																																																																																																																							
HINE-2 score (age ≤7 months old at onset of treatment)																																																																																																																																																																											
M0	0.0 (0.0-4.0), n=13																																																																																																																																																																										
M6	6.0 (2.0-16.0), n=11																																																																																																																																																																										
M10	11.0 (3.0-24.0), n=11																																																																																																																																																																										
Time effect p value	<0.001																																																																																																																																																																										
Delta M6-M0	6.0 (2.0-12.0), p<0.001																																																																																																																																																																										
Delta M10-M0	9.0 (3.0-20.0), p<0.001																																																																																																																																																																										
HINE-2 score (age ≤2 years old at onset of treatment)																																																																																																																																																																											
M0	0.0 (0.0-4.0), n=22																																																																																																																																																																										
M6	5.0 (0.0-17.0), n=19																																																																																																																																																																										
M10	9.0 (0.0-24.0), n=18																																																																																																																																																																										
Time effect p value	<0.001																																																																																																																																																																										
Delta M6-M0	4.0 (0.0-16.0), p<0.001																																																																																																																																																																										
Delta M10-M0	7.5 (0.0-20.0), p<0.001																																																																																																																																																																										
HINE-2 score (age >2 years old at onset of treatment)																																																																																																																																																																											
M0	0.0 (0.0-2.0), n=15																																																																																																																																																																										
M6	1.0 (0.0-4.0), n=15																																																																																																																																																																										
M10	0.5 (0.0-7.0), n=14																																																																																																																																																																										
Time effect p value	0.002																																																																																																																																																																										
Delta M6-M0	1.0 (0.0-2.0), p=0.003																																																																																																																																																																										
Delta M10-M0	0.5 (0.0-5.0), p=0.013																																																																																																																																																																										
Intervention		Injection de nusinersen																																																																																																																																																																									
Comparateur		Aucun																																																																																																																																																																									
Paramètres évalués (outcomes) Principal		Survie Fonction motrice : Augmentation de 5 points et plus au HINE-1 Augmentation de 4 points et plus au CHOP-INTEND Atteinte de jalons-moteur Besoin en assistance respiratoire																																																																																																																																																																									
Milieu de dispensation des soins		8 centres dans 3 régions (Hong Kong, Taiwan, Corée du Sud)																																																																																																																																																																									
Durée du suivi		10 mois																																																																																																																																																																									

Analyses statistiques	Puissance	n.d.
	Type et test	Les données démographiques de base et les caractéristiques cliniques ont été présentées à l'aide de statistiques descriptives. Les changements dans les scores médians de HINE-2 et CHOP INTEND ont été calculés en utilisant des mesures répétées unidirectionnelles ANOVA et des tests t appariés pour les variables quantitatives et qualitatives, respectivement. Les données manquantes ont été exclues. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Un modèle de régression multiple était effectué pour trouver les variables prédictives des résultats moteurs. Nous avons utilisé IBM SPSS Statistics V.25 pour les analyses.
Conclusion générale des auteurs		Cette étude de cohorte observationnelle rétrospective collaborative multinationale en Asie fournit des données réelles sur le traitement de première année indiquant que le nusinersen est sûr et bénéfique pour les patients atteints d'AS type 1. Le dépistage néonatal qui favorise l'initiation précoce du traitement peut maximiser l'efficacité du traitement.
Financement de l'étude		Cette étude est soutenue par un financement pour le diagnostic et le développement de thérapies de maladies neurologiques et maladies neuromusculaires » (20009121) reçu par SHS Chan.
Déclaration des conflits d'intérêt		SH-SC a reçu des honoraires pour avoir siégé au conseil consultatif scientifique de Biogen et Novartis; pour des présentations lors de réunions académiques. J-HC reçu des honoraires pour avoir servi sur avis scientifique planche de Biogen et Novartis; et bourse de recherche de Biogen. Y-HC a reçu un financement de recherche et honoraires pour des présentations et des conseils de Biogen. Y-JJ a reçu des honoraires pour consultation, service siégeant à un conseil consultatif scientifique, en parlant ou en activités pour Biogen et Novartis; subventions de recherche pour Histoire naturelle de la SMA à Taiwan et financement des essais cliniques de Biogen. Il est également président de l'association à but non lucratif organisation Taiwan SMA Families.
Qualité méthodologique		ASPC = Moyenne

Tableau D-24 Caractéristiques de Gomez-Garcia, 2021

Auteur, année		Gomez-Garcia de la Banda M, Amaddeo A, Khirani S, Pruvost S, Bernerías C, Dabaj I, et al., 2021																																																																																																																																																																																										
Essai clinique	Nom (no)	S.O.																																																																																																																																																																																										
	Phase	S.O.																																																																																																																																																																																										
	Amendements au protocole	S.O.																																																																																																																																																																																										
Titre		Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen																																																																																																																																																																																										
Objectif		Le but de l'étude était donc d'évaluer la fonction des muscles respiratoires chez les enfants atteints d'AS de type 1c et d'AS de type 2 après six injections de nusinersen.																																																																																																																																																																																										
Devis et méthode		Étude de cohortes																																																																																																																																																																																										
Population	Nombre participants inclus	N = 16																																																																																																																																																																																										
	Critères inclusion	Diagnostic génétique d'AS type 1c ou type 2; Être suivi dans un des centres suivants : Hôpital Raymond Poincaré à Garches ou l'Hôpital Necker- Enfants malades à Paris; Avoir reçu six injections de nusinersen entre janvier 2019 et juin 2019;																																																																																																																																																																																										
	Critères exclusion	Instabilité clinique (tout évènement respiratoire de moins de 3 semaines); Chirurgie récente (moins de 3 mois); Prise de médicaments ayant des effets modificateurs de l'AS (salbutamol et acide valproïque); Participer à un essai clinique																																																																																																																																																																																										
	Caractéristiques participants inclus	TABLE 1 Clinical data of the patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen at baseline <table><tr><th>Patient</th><th>Gender</th><th>SMA type</th><th>Maximal motor acquisition</th><th>Age at treatment onset (years)</th><th>Weight (kg)</th><th>Height (cm)</th><th>BMI (kg/m²)</th><th>Spinal treatment</th><th>Ventilatory support</th><th>Feeding Support</th></tr><tr><td>1</td><td>F</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>3.5</td><td>11</td><td>90</td><td>13.6</td><td>None</td><td>NIV</td><td>None</td></tr><tr><td>2</td><td>M</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>4</td><td>12.6</td><td>122</td><td>8.5</td><td>Brace</td><td>NIV</td><td>None</td></tr><tr><td>3</td><td>M</td><td>1c</td><td>Head control</td><td>4.7</td><td>15</td><td>119</td><td>10.2</td><td>Brace</td><td>NIV</td><td>None</td></tr><tr><td>4</td><td>M</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>6.8</td><td>20</td><td>119</td><td>14.1</td><td>Brace</td><td>None</td><td>None</td></tr><tr><td>5</td><td>F</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>7</td><td>16</td><td>106</td><td>14.4</td><td>Brace</td><td>None</td><td>None</td></tr><tr><td>6</td><td>M</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>8</td><td>40</td><td>137</td><td>21.3</td><td>Brace</td><td>None</td><td>None</td></tr><tr><td>7</td><td>M</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>8.5</td><td>28</td><td>123</td><td>18.5</td><td>None</td><td>NIV</td><td>None</td></tr><tr><td>8</td><td>M</td><td>1c</td><td>Head control</td><td>8.6</td><td>22</td><td>137</td><td>11.7</td><td>Brace</td><td>Invasive ventilation</td><td>Gastrostomy</td></tr><tr><td>9</td><td>F</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>8.7</td><td>14</td><td>123</td><td>9.3</td><td>Brace</td><td>NIV</td><td>None</td></tr><tr><td>10</td><td>F</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>8.7</td><td>16</td><td>112</td><td>12.8</td><td>Surgery</td><td>None</td><td>Gastrostomy</td></tr><tr><td>11</td><td>M</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>9.2</td><td>28</td><td>136</td><td>15.3</td><td>Surgery</td><td>None</td><td>None</td></tr><tr><td>12</td><td>M</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>9.4</td><td>41</td><td>135</td><td>22.5</td><td>Surgery</td><td>NIV</td><td>None</td></tr><tr><td>13</td><td>F</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>10</td><td>24</td><td>132</td><td>13.8</td><td>Brace</td><td>NIV</td><td>None</td></tr><tr><td>14</td><td>F</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>10.6</td><td>30</td><td>135</td><td>16.5</td><td>Brace</td><td>NIV</td><td>None</td></tr><tr><td>15</td><td>F</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>11.3</td><td>25</td><td>138</td><td>13.1</td><td>None</td><td>None</td><td>None</td></tr><tr><td>16</td><td>M</td><td>2</td><td>Sitting</td><td>11.5</td><td>54</td><td>155</td><td>22.5</td><td>None</td><td>NIV</td><td>None</td></tr></table> Abbreviations: BMI, body mass index; F, female; M, male; NIV, noninvasive ventilation.	Patient	Gender	SMA type	Maximal motor acquisition	Age at treatment onset (years)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)	Spinal treatment	Ventilatory support	Feeding Support	1	F	2	Sitting	3.5	11	90	13.6	None	NIV	None	2	M	2	Sitting	4	12.6	122	8.5	Brace	NIV	None	3	M	1c	Head control	4.7	15	119	10.2	Brace	NIV	None	4	M	2	Sitting	6.8	20	119	14.1	Brace	None	None	5	F	2	Sitting	7	16	106	14.4	Brace	None	None	6	M	2	Sitting	8	40	137	21.3	Brace	None	None	7	M	2	Sitting	8.5	28	123	18.5	None	NIV	None	8	M	1c	Head control	8.6	22	137	11.7	Brace	Invasive ventilation	Gastrostomy	9	F	2	Sitting	8.7	14	123	9.3	Brace	NIV	None	10	F	2	Sitting	8.7	16	112	12.8	Surgery	None	Gastrostomy	11	M	2	Sitting	9.2	28	136	15.3	Surgery	None	None	12	M	2	Sitting	9.4	41	135	22.5	Surgery	NIV	None	13	F	2	Sitting	10	24	132	13.8	Brace	NIV	None	14	F	2	Sitting	10.6	30	135	16.5	Brace	NIV	None	15	F	2	Sitting	11.3	25	138	13.1	None	None	None	16	M	2	Sitting	11.5	54	155	22.5	None	NIV
Patient	Gender	SMA type	Maximal motor acquisition	Age at treatment onset (years)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)	Spinal treatment	Ventilatory support	Feeding Support																																																																																																																																																																																		
1	F	2	Sitting	3.5	11	90	13.6	None	NIV	None																																																																																																																																																																																		
2	M	2	Sitting	4	12.6	122	8.5	Brace	NIV	None																																																																																																																																																																																		
3	M	1c	Head control	4.7	15	119	10.2	Brace	NIV	None																																																																																																																																																																																		
4	M	2	Sitting	6.8	20	119	14.1	Brace	None	None																																																																																																																																																																																		
5	F	2	Sitting	7	16	106	14.4	Brace	None	None																																																																																																																																																																																		
6	M	2	Sitting	8	40	137	21.3	Brace	None	None																																																																																																																																																																																		
7	M	2	Sitting	8.5	28	123	18.5	None	NIV	None																																																																																																																																																																																		
8	M	1c	Head control	8.6	22	137	11.7	Brace	Invasive ventilation	Gastrostomy																																																																																																																																																																																		
9	F	2	Sitting	8.7	14	123	9.3	Brace	NIV	None																																																																																																																																																																																		
10	F	2	Sitting	8.7	16	112	12.8	Surgery	None	Gastrostomy																																																																																																																																																																																		
11	M	2	Sitting	9.2	28	136	15.3	Surgery	None	None																																																																																																																																																																																		
12	M	2	Sitting	9.4	41	135	22.5	Surgery	NIV	None																																																																																																																																																																																		
13	F	2	Sitting	10	24	132	13.8	Brace	NIV	None																																																																																																																																																																																		
14	F	2	Sitting	10.6	30	135	16.5	Brace	NIV	None																																																																																																																																																																																		
15	F	2	Sitting	11.3	25	138	13.1	None	None	None																																																																																																																																																																																		
16	M	2	Sitting	11.5	54	155	22.5	None	NIV	None																																																																																																																																																																																		
Intervention		Injections intrathécales de nusinersen																																																																																																																																																																																										
Comparateur		Les patients atteints d'AS type 2 ont été comparés à des contrôles de nos centres non traités avec nusinersen																																																																																																																																																																																										
Paramètres évalués (outcomes)		Performance des muscles respiratoires Pression transdiaphragmatique Produit de pression-temps oesophagiens et diaphragmatiques Reniflements maximaux nets et la pression inspiratoire nasale maximale de reniflage Toux maximale Indice de temps de tension diaphragmatique; Fonction pulmonaire : Pression inspiratoires statiques maximales et expiratoires Fonction motrice : Score au MFM Score au HINE-2																																																																																																																																																																																										
Milieu de dispensation des soins		2 centres en France																																																																																																																																																																																										
Durée du suivi		14 mois																																																																																																																																																																																										

Analyses statistiques	Puissance	n.d.
	Type et test	Les variables ont été exprimées en moyenne $\pm$ écart type. Des comparaisons entre les groupes nusinersen et témoins ont été effectuées en utilisant le test de t, dans le cas de populations normalement distribuées, sinon, le test de la somme des rangs de Mann – Whitney a été utilisé. Une comparaison entre les résultats moteurs à M0 et M14 a été effectuée en utilisant le test t apparié, dans le cas de populations normalement distribuées, sinon, le test du rang signé de Wilcoxon a été utilisé. La corrélation entre les performances des muscles respiratoires et moteurs a été réalisée en utilisant la corrélation d'ordre de rang de Spearman. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significatif.
Conclusion générale des auteurs		En conclusion, chez les enfants atteints d'AS de type 2, les performances musculaires de l'inspiratoire global étaient significativement meilleures après six injections de nusinersen par rapport à une cohorte sans traitement de sujets avec AS de type 2 correspondant à l'âge des contrôles. Nos résultats soulignent l'utilité d'un système adapté à l'âge pour l'évaluation des muscles respiratoires comme critère de jugement pour des traitements innovants dans l'AS. La fonction motrice s'est également modifiée, comme utilisée dans d'autres études, pour les sujets d'AS de type 1c et 2 traités par le nusinersen. En effet, nos résultats doivent être confirmés dans des études prospectives plus larges.
Financement de l'étude		n.d.
Déclaration des conflits d'intérêt		M. Gomez Garcia de la Banda a reçu des honoraires de conseil de Biogen Pharmaceuticals. S. Quijano - Roy a été PI dans les études SMA pour Roche, est membre du conseil scientifique de Roche Pharmaceuticals, Avexis et Biogen et a reçu des conseils frais de Biogen Pharmaceuticals. I. Desguerre est un chercheur principal des études SMA pour Roche, PTC Therapeutics et a servi de conseiller Membre du conseil d'administration de Roche Pharmaceuticals, Avexis, PTC Therapeutics. B. Fauroux, est membre du Conseil Scientifique pour Novartis, Biogen
Qualité méthodologique		ASPC = Faible

Tableau D-25 Caractéristiques de Konersman, 2021

Auteur, année		Konersman CG, Ewing E, Yaszay B, Naheedy J, Murphy S, Skalsky A, 2021																																																																																																											
Essai clinique	Nom (no)	S.O.																																																																																																											
	Phase	S.O.																																																																																																											
	Amendements au protocole	S.O.																																																																																																											
Titre		Nusinersen treatment of older children and adults with spinal muscular atrophy																																																																																																											
Objectif		Le but de cette étude était de déterminer dans quelle mesure l'administration de nusinersen était efficace pour améliorer la fonction motrice chez les adolescents plus âgés et les patients adultes atteints d'amyotrophie spinale, en utilisant des mesures standardisées des résultats moteurs.																																																																																																											
Devis et méthode		Étude non comparative avant-après rétrospective (ENCAA)																																																																																																											
Population	Nombre participants inclus	N = 35																																																																																																											
	Critères inclusion	n.d.																																																																																																											
	Critères exclusion	n.d.																																																																																																											
	Caractéristiques participants inclus	Table 1 Comparison of Demographic Information between Sitters, Non-sitters, and Ambulatory Patients. <table><tr><th>Variables</th><th>Non-Sitters (n = 12)</th><th>Sitters (n = 19)</th><th>Ambulatory (n = 4)</th></tr><tr><td></td><td><i>M (SD)</i></td><td><i>M (SD)</i></td><td><i>M (SD)</i></td></tr><tr><td>Age at treatment initiation (in years)</td><td>17.00 (9.06)</td><td>22.0 (17.10)</td><td>26.8 (10.1)</td></tr><tr><td>Number of treatments to date</td><td>6.82 (1.60)</td><td>8.0 (1.53)</td><td>8.25 (1.5)</td></tr><tr><td></td><td>Count (Column%)</td><td>Count (Column%)</td><td>Count (Column%)</td></tr><tr><td>SMA Subtype</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> SMA 1</td><td>4 (33.3%)</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td> SMA 2</td><td>7 (58.3%)</td><td>7 (36.8%)</td><td>—</td></tr><tr><td> SMA 3</td><td>1 (8.4%)¹</td><td>12 (63.2%)</td><td>4 (100%)</td></tr><tr><td>Scoliosis Surgery</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Yes</td><td>7 (58.4%)</td><td>4 (21.1%)</td><td>—</td></tr><tr><td> No</td><td>5 (41.6%)</td><td>15 (78.9%)</td><td>4 (100%)</td></tr><tr><td>Pulmonary Status</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Room Air</td><td>2 (16.7%)</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td> Nocturnal Bilevel</td><td>5 (41.7%)</td><td>5 (26.3%)</td><td>—</td></tr><tr><td> Ventilation</td><td>2 (16.6%)</td><td>1 (5.3%)</td><td>—</td></tr><tr><td> No Assistive</td><td>3 (25.0%)</td><td>13 (68.4%)</td><td>4 (100%)</td></tr><tr><td>Devices</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> G Tube</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Yes</td><td>7 (58.3%)</td><td>3 (15.8%)</td><td>—</td></tr><tr><td> No</td><td>5 (41.7%)</td><td>16 (84.2%)</td><td>4 (100%)</td></tr><tr><td>Number of Copies of <i>SMN2</i></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> One</td><td>—</td><td>1 (5.3%)</td><td>1 (25%)²</td></tr><tr><td> Two</td><td>5 (41.7%)</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td> Three</td><td>5 (41.7%)</td><td>15 (78.9%)</td><td>1 (25%)</td></tr><tr><td> Four</td><td>2 (16.6%)</td><td>—</td><td>1 (25%)</td></tr><tr><td> Four or more</td><td>—</td><td>3 (15.8%)</td><td>1 (25%)</td></tr></table> ¹ A 24-year-old SMA type 3 with severe spinal deformity without scoliosis intervention prior to immigrating to the United States, that prevented sitting ability. ² This patient has one copy of <i>SMN1</i> with c.283G>C; p.Gly95Arg and one copy of <i>SMN2</i>.	Variables	Non-Sitters (n = 12)	Sitters (n = 19)	Ambulatory (n = 4)		<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	Age at treatment initiation (in years)	17.00 (9.06)	22.0 (17.10)	26.8 (10.1)	Number of treatments to date	6.82 (1.60)	8.0 (1.53)	8.25 (1.5)		Count (Column%)	Count (Column%)	Count (Column%)	SMA Subtype				SMA 1	4 (33.3%)	—	—	SMA 2	7 (58.3%)	7 (36.8%)	—	SMA 3	1 (8.4%) ¹	12 (63.2%)	4 (100%)	Scoliosis Surgery				Yes	7 (58.4%)	4 (21.1%)	—	No	5 (41.6%)	15 (78.9%)	4 (100%)	Pulmonary Status				Room Air	2 (16.7%)	—	—	Nocturnal Bilevel	5 (41.7%)	5 (26.3%)	—	Ventilation	2 (16.6%)	1 (5.3%)	—	No Assistive	3 (25.0%)	13 (68.4%)	4 (100%)	Devices				G Tube				Yes	7 (58.3%)	3 (15.8%)	—	No	5 (41.7%)	16 (84.2%)	4 (100%)	Number of Copies of <i>SMN2</i>				One	—	1 (5.3%)	1 (25%) ²	Two	5 (41.7%)	—	—	Three	5 (41.7%)	15 (78.9%)	1 (25%)	Four	2 (16.6%)	—	1 (25%)	Four or more	—	3 (15.8%)
Variables	Non-Sitters (n = 12)	Sitters (n = 19)	Ambulatory (n = 4)																																																																																																										
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>																																																																																																										
Age at treatment initiation (in years)	17.00 (9.06)	22.0 (17.10)	26.8 (10.1)																																																																																																										
Number of treatments to date	6.82 (1.60)	8.0 (1.53)	8.25 (1.5)																																																																																																										
	Count (Column%)	Count (Column%)	Count (Column%)																																																																																																										
SMA Subtype																																																																																																													
SMA 1	4 (33.3%)	—	—																																																																																																										
SMA 2	7 (58.3%)	7 (36.8%)	—																																																																																																										
SMA 3	1 (8.4%) ¹	12 (63.2%)	4 (100%)																																																																																																										
Scoliosis Surgery																																																																																																													
Yes	7 (58.4%)	4 (21.1%)	—																																																																																																										
No	5 (41.6%)	15 (78.9%)	4 (100%)																																																																																																										
Pulmonary Status																																																																																																													
Room Air	2 (16.7%)	—	—																																																																																																										
Nocturnal Bilevel	5 (41.7%)	5 (26.3%)	—																																																																																																										
Ventilation	2 (16.6%)	1 (5.3%)	—																																																																																																										
No Assistive	3 (25.0%)	13 (68.4%)	4 (100%)																																																																																																										
Devices																																																																																																													
G Tube																																																																																																													
Yes	7 (58.3%)	3 (15.8%)	—																																																																																																										
No	5 (41.7%)	16 (84.2%)	4 (100%)																																																																																																										
Number of Copies of <i>SMN2</i>																																																																																																													
One	—	1 (5.3%)	1 (25%) ²																																																																																																										
Two	5 (41.7%)	—	—																																																																																																										
Three	5 (41.7%)	15 (78.9%)	1 (25%)																																																																																																										
Four	2 (16.6%)	—	1 (25%)																																																																																																										
Four or more	—	3 (15.8%)	1 (25%)																																																																																																										
Intervention		Injectons intrathécales de nusinersen données aux 2 semaines pour les 3 premières doses, 4 ^e dose données un mois après la troisième et doses de maintenance aux 4 mois.																																																																																																											
Comparateur		Aucun																																																																																																											
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Fonction motrice : HFMSE HINE-2 RULM CHOP-INTEND																																																																																																											
	Secondaires	Innocuité																																																																																																											
Milieu de dispensation des soins		Un centre à San Diego, USA																																																																																																											
Durée du suivi		22 mois																																																																																																											
Analyses statistiques	Puissance	Vu que l'étude est rétrospective, les auteurs mentionnent ne pas avoir besoin de faire calcul de N.																																																																																																											
	Type et test	Les patients ont été classés en « non-sitters », « sitters » et « ambulatoire » en fonction de leur plus haut jalon moteur présent au moment de l'initiation du nusinersen. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique R. Avant les analyses, les données ont été évaluées pour leur pertinence pour les analyses à effets mixtes linéaires (LME), y compris la linéarité, la colinéarité, l'hétéroscédasticité, la normalité et l'absence de points de données influents. Les modèles LME ont été ajustés en utilisant des critères de maximum de vraisemblance pour l'optimisation du paramètre estimations. Des analyses LME ont été menées, à l'aide du package lme4, pour évaluer la relation entre les résultats des tests																																																																																																											

Auteur, année	Konersman CG, Ewing E, Yaszay B, Naheedy J, Murphy S, Skalsky A, 2021
	fonctionnels (CHOP INTEND, HINE, RULM et HFSM-E) et l'âge au fil du temps chez les patients traités par SMA avec nusinersen (tableau 2). En raison des capacités cliniques hétérogènes de la population de patients (c'est-à-dire des sitters, des non-sitters et des ambulatoires) et de l'âge variable d'initiation du nusinersen, ces modèles ont été analysés séparément pour chaque sous-groupe. Les scores moteurs évalués pour les non-sitters étaient le CHOP-INTEND (modèle 1) et le HINE (modèle 2); les scores moteurs des sitters étaient le RULM (modèle 3) et le HFSM-E (modèle 4); et chez les patients ambulatoires le HFMS-E (modèle 5) et le RULM (modèle 6). En tant qu'effets fixes, le temps et l'âge (sans terme d'interaction) ont été intégrés au modèle. Il faut noter que les points dans le temps n'étaient pas uniformes pour tous les patients, car chaque patient avait des visites à la clinique à des moments variables. Pour tenir compte de cette différence, les auteurs n'ont pas forcé la variable temporelle en trois points temporels également espacés. Le temps était codé pour représenter le mois spécifique du traitement (0 à 21 mois) pendant laquelle chacun des scores moteurs a été recueilli pour chaque patient respectif. Tous les patients n'avaient pas score de base; cependant, tous les patients avaient au moins un score après le début du traitement et le score moteur le plus récent post-traitement avant la clôture de cette étude. Les modèles LME permettent des modèles de collecte de données uniques et spécifiques à la personne dans lesquels les patients n'ont pas besoin d'être observés, ou les données n'ont pas besoin d'être collectées, à des moments uniformes. Bien que l'ensemble de données comprenne des moments différents pour chaque individu, les données étaient complètes pour chaque participant, ce qui n'a entraîné aucune donnée manquante qui devait être évaluée dans cet ensemble de données. L'âge a été divisé en patients pédiatriques plus âgés (5 à 18 ans) et patients adultes (> 18 ans). En tant qu'effets aléatoires, les auteurs ont eu des interceptions pour les sujets, ainsi que des pentes aléatoires par sujet pour les effets du temps sur les scores moteurs. Les tests de signification ont été obtenus en utilisant des tests de rapport de vraisemblance du modèle complet avec l'effet en question (temps) par rapport au modèle sans l'effet en question. Avec six analyses de résultats principales en cours, les méthodes ont été utilisées pour ajuster la multiplicité des tests multiples principaux résultats. La méthode Holm-Bonferroni a été utilisée afin de réduire la probabilité d'erreur de type I. Cette méthode permis aux auteurs d'ajuster les critères de rejet de la valeur p pour chaque une analyse. Les ajustements étaient basés sur un α de 0,05.
Conclusion générale des auteurs	Sur la base des résultats de cette étude, les auteurs ont suggéré que le nusinersen est bien toléré et efficace dans le traitement des enfants plus âgés et des patients adultes atteints d'amyotrophie spinale 1, 2 et 3.
Financement de l'étude	Cette recherche n'a reçu aucune subvention spécifique d'agences de financement publiques, commerciales ou à but non lucratif.
Déclaration des conflits d'intérêt	Le Dr Chamindra Konersman a consulté, siégé à des comités consultatifs, à un bureau de conférenciers et/ou essais de recherche clinique pour les produits pharmaceutiques Biogen, Sarepta et Avexis. Emily Ewing, MA, ne rapporte aucune divulgation. Le Dr Burt Yaszay a été consultant et membre du conseil consultatif de Biogen Pharmaceuticals; a servi de consultant, bureau de conférenciers, et a reçu des redevances de Stryker / K2M; a servi comme consultant, bureau de conférenciers, et a siégé au conseil consultatif de Depuy Synthes; a servi en tant que consultant, bureau de conférenciers, conseil consultatif, et a reçu des redevances de Nuvasive; et a reçu redevances d'OrthoPediatrics et de Globus. Le Dr John Naheedy reçoit des redevances de McGraw Hill de la publication des livres Deja Review USMLE Étape 1 et Étape 2. Susan Murphy, DPT, ne rapporte aucune divulgation. Le Dr Andrew Skalsky a siégé au conseil consultatif scientifique pour Biogen Pharmaceuticals
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Tableau D-26 Caractéristiques de Osredkar, 2021

Auteur, année		Osredkar D, Jilkova M, Butenko T, Loboda T, Golli T, Fuchsova P, Rohlenova M, Haberlova J, 2021																																																																																									
Essai clinique	Nom (no)	S.O.																																																																																									
	Phase	S.O.																																																																																									
	Amendements au protocole	S.O.																																																																																									
Titre		Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen																																																																																									
Objectif		Le but de cette étude est d'évaluer l'effet du traitement des enfants et des jeunes adultes atteints de SMA type I, II et III à différents stades de la maladie après 14 mois de traitement par nusinersen																																																																																									
Devis et méthode		Étude non comparative avant-après (ENCAA)																																																																																									
Population	Nombre participants inclus	N = 61																																																																																									
	Critères inclusion	Diagnostic génétique et clinique d'AS avant 19 ans; Traités par nusinersen au Department of Child, Adolescent and Developmental Neurology at the University Children's Hospital Ljubljana, Slovenie entre mars 2017 et juin 2020 ou au Department of Paediatric Neurology, Motol University Hospital, Prague, République Tchèque avant novembre 2018;																																																																																									
	Critères exclusion	n.d.																																																																																									
	Caractéristiques participants inclus	Table 1 Patient data at the first application of nusinersen. IV – invasive ventilation; NIV – non-invasive ventilation; N/A – not applicable; SMA – spinal muscular atrophy; SMN2 – survival motor neuron 2 gene. <table><thead><tr><th></th><th>SMA type I</th><th>SMA type II</th><th>SMA type III</th><th>Total N</th></tr></thead><tbody><tr><td>Number</td><td>16 (26.3)</td><td>32 (52.4)</td><td>13 (21.3)</td><td>61</td></tr><tr><td>Female</td><td>9 (56.3)</td><td>13 (40.1)</td><td>7 (53.8)</td><td>29 (47.5)</td></tr><tr><td>Median age (range in years)</td><td>5.2 (0.2–14.7)</td><td>8.9 (0.8–18.8)</td><td>12.6 (1.9–18.6)</td><td>8.6 (0.2–18.8)</td></tr><tr><td>Median weight (range in kg)</td><td>13.7 (6.0–45.0)</td><td>19.0 (6.4–62.0)</td><td>37.0 (10.0–58.0)</td><td>19.0 (6.0–62.0)</td></tr><tr><td>SMN2 copies</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>2</td><td>10 (62.5)</td><td>1 (3.1)</td><td>0</td><td>11 (18.0)</td></tr><tr><td>3</td><td>5 (31.3)</td><td>25 (78.1)</td><td>8 (61.5)</td><td>38 (62.3)</td></tr><tr><td>4</td><td>1 (6.2)</td><td>6 (18.8)</td><td>5 (38.5)</td><td>12 (19.7)</td></tr><tr><td>Ambulation</td><td>0</td><td>0</td><td>6 (46.2)</td><td>6 (9.8)</td></tr><tr><td>Ventilation</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Not needed</td><td>6 (37.5)</td><td>26 (81.3)</td><td>13 (100.0)</td><td>45 (73.7)</td></tr><tr><td>NIV at night</td><td>4 (25.0)</td><td>4 (12.4)</td><td>0</td><td>8 (13.1)</td></tr><tr><td>NIV night & day</td><td>2 (12.5)</td><td>2 (6.3)</td><td>0</td><td>4 (6.6)</td></tr><tr><td>IV</td><td>4 (25.0)</td><td>0</td><td>0</td><td>4 (6.6)</td></tr><tr><td>Gastrostomy</td><td>5 (31.3)</td><td>3 (9.4)</td><td>0</td><td>8 (13.1)</td></tr><tr><td>Scoliosis</td><td>8 (50.0)</td><td>22 (68.8)</td><td>6 (46.2)</td><td>36 (59.0)</td></tr><tr><td>Operated for scoliosis</td><td>2 (12.5)</td><td>8 (25.0)</td><td>0</td><td>10 (16.4)</td></tr></tbody></table>		SMA type I	SMA type II	SMA type III	Total N	Number	16 (26.3)	32 (52.4)	13 (21.3)	61	Female	9 (56.3)	13 (40.1)	7 (53.8)	29 (47.5)	Median age (range in years)	5.2 (0.2–14.7)	8.9 (0.8–18.8)	12.6 (1.9–18.6)	8.6 (0.2–18.8)	Median weight (range in kg)	13.7 (6.0–45.0)	19.0 (6.4–62.0)	37.0 (10.0–58.0)	19.0 (6.0–62.0)	SMN2 copies					2	10 (62.5)	1 (3.1)	0	11 (18.0)	3	5 (31.3)	25 (78.1)	8 (61.5)	38 (62.3)	4	1 (6.2)	6 (18.8)	5 (38.5)	12 (19.7)	Ambulation	0	0	6 (46.2)	6 (9.8)	Ventilation					Not needed	6 (37.5)	26 (81.3)	13 (100.0)	45 (73.7)	NIV at night	4 (25.0)	4 (12.4)	0	8 (13.1)	NIV night & day	2 (12.5)	2 (6.3)	0	4 (6.6)	IV	4 (25.0)	0	0	4 (6.6)	Gastrostomy	5 (31.3)	3 (9.4)	0	8 (13.1)	Scoliosis	8 (50.0)	22 (68.8)	6 (46.2)	36 (59.0)	Operated for scoliosis	2 (12.5)	8 (25.0)	0
	SMA type I	SMA type II	SMA type III	Total N																																																																																							
Number	16 (26.3)	32 (52.4)	13 (21.3)	61																																																																																							
Female	9 (56.3)	13 (40.1)	7 (53.8)	29 (47.5)																																																																																							
Median age (range in years)	5.2 (0.2–14.7)	8.9 (0.8–18.8)	12.6 (1.9–18.6)	8.6 (0.2–18.8)																																																																																							
Median weight (range in kg)	13.7 (6.0–45.0)	19.0 (6.4–62.0)	37.0 (10.0–58.0)	19.0 (6.0–62.0)																																																																																							
SMN2 copies																																																																																											
2	10 (62.5)	1 (3.1)	0	11 (18.0)																																																																																							
3	5 (31.3)	25 (78.1)	8 (61.5)	38 (62.3)																																																																																							
4	1 (6.2)	6 (18.8)	5 (38.5)	12 (19.7)																																																																																							
Ambulation	0	0	6 (46.2)	6 (9.8)																																																																																							
Ventilation																																																																																											
Not needed	6 (37.5)	26 (81.3)	13 (100.0)	45 (73.7)																																																																																							
NIV at night	4 (25.0)	4 (12.4)	0	8 (13.1)																																																																																							
NIV night & day	2 (12.5)	2 (6.3)	0	4 (6.6)																																																																																							
IV	4 (25.0)	0	0	4 (6.6)																																																																																							
Gastrostomy	5 (31.3)	3 (9.4)	0	8 (13.1)																																																																																							
Scoliosis	8 (50.0)	22 (68.8)	6 (46.2)	36 (59.0)																																																																																							
Operated for scoliosis	2 (12.5)	8 (25.0)	0	10 (16.4)																																																																																							
Intervention		Injectons intrathécales de nusinersen de 12 mg aux jours 0, 14, 30, 60, 180, 300 et 420.																																																																																									
Comparateur		Aucun																																																																																									
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Fonction motrice : CHOP-INTEND HFMSE HFMS MFM																																																																																									
	Secondaires	Support respiratoire																																																																																									
Milieu de dispensation des soins		Deux centres en Slovénie et République Tchèque																																																																																									
Durée du suivi		14 mois																																																																																									
Analyses statistiques	Puissance	n.d.																																																																																									
	Type et test	En raison des différents tests utilisés différant dans le nombre de points de score total, les scores en pourcentage (nombre de points obtenus à partir du score total) ont été calculés par point dans le temps. Les points de pourcentage étaient logarithmisés avant l'analyse comme antilogarithme de valeur moyenne ce qui donne une moyenne géométrique, la mesure la plus appropriée de la tendance centrale lorsque les pourcentages sont calculés à partir de valeurs de score différentes. La différence entre la moyenne géométrique est interprétée en % de variation des scores en pourcentage entre les intervalles de temps. Des valeurs logarithmées ont été utilisées dans une analyse statistique plus poussée. Les enfants des deux centres d'étude ont été comparés en pourcentage logarithmisé par le test U de Mann-Whitney. La différence des scores en pourcentage logarithmisés entre la ligne de base et 14 mois de traitement par groupe a été testée par le test de Wilcoxon. Un modèle de régression linéaire à plusieurs niveaux avec interception aléatoire, temps en mois, âge lors de la première injection et leur interaction en tant que variables indépendantes et le score en pourcentage logarithmisé en tant que variable dépendante a été construit pour tester l'effet de la durée du traitement, l'âge de début du traitement et leur interaction sur le score du test. La durée du traitement (durée mois) a été incluse comme variable continue dans le modèle pour tenir compte des intervalles de temps inégaux entre																																																																																									

		les trois visites. Des variances égales aux moments ont été présupposées (le test de Levene n'a montré aucune différence statistiquement significative dans les variances). Pour illustrer l'effet d'interaction, les enfants ont été divisés en deux groupes selon leur âge à la première application: le groupe en dessous de l'âge moyen et égal ou supérieur à l'âge moyen au début du traitement. Pour étudier les différences au sein de chaque groupe d'âge (inférieur à la moyenne et à la moyenne ou plus) entre les points temporels, une modélisation de régression linéaire à plusieurs niveaux a été répétée. L'espacement inégal entre les points temporels a été négligé et le test post hoc Sidak a été utilisé pour comparer les différences de pourcentage logarithmisé entre les points dans le temps au sein de chaque groupe d'âge d'enfants. Une analyse de régression linéaire avec différence de logarithmisation scores en pourcentage après 14 mois de traitement par rapport à la valeur de départ en tant que variable dépendante et l'âge de début du traitement et le score en pourcentage logarithmisé au départ en tant que variables indépendantes a été utilisé pour relier l'âge de début du traitement au résultat après 14 mois de traitement dans chaque groupe de type SMA. Les comparaisons avec $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. SPSS, version 26 a été utilisé pour l'analyse statistique (SPSS Inc., Chicago, IL, États-Unis).
	Conclusion générale des auteurs	Les résultats de notre étude démontrent l'efficacité du traitement par nusinersen chez les patients avec AS de tous types, traités dans plusieurs stades de leur maladie. Un âge plus jeune qui est lié à une initiation du traitement par nusinersen dans notre cohorte de patients et un plus grand nombre de copies SMN2 était lié à un meilleur moteur résultat, mais les patients plus âgés commençant le traitement plus tard peuvent bénéficier de la thérapie avec nusinersen. Nos données soulignent la nécessité d'un diagnostic précoce et d'une mise en route immédiate du traitement idéalement avec l'aide du dépistage néonatal
	Financement de l'étude	Le centre slovène a été financé par le centre médical universitaire Bourse de recherche de Ljubljana 20180153.
	Déclaration des conflits d'intérêt	Les auteurs déclarent n'avoir aucun intérêt financier ou relations personnelles qui pourraient avoir influencé les travaux rapportés dans cet article.
	Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Tableau D-27 Caractéristiques de Pane, 2021

Auteur, année		Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Catterccia M, Bruno C, et al., 2021	
Essai clinique	Nom (no)	s.o.	
	Phase	s.o.	
	Amendements au protocole	s.o.	
Titre		Type 1 SMA "new natural history": Long-term data in nusinersen-treated patients	
Objectif		L'objectif de cet article était de rendre compte du suivi à 2 ans des patients de type I traités par Nusinersen et d'évaluer si des changements possibles à la fonction motrice sont liés au sous-type, à l'âge ou au nombre de copie de SMN2	
Devis et méthode		Étude ouverte sans groupe comparatif, multicentrique (ENCAA)	
Population	Nombre participants inclus	N=85 (12 mois) N=68 (24 mois)	
	Critères inclusion	Avoir une AS de type I Être âgé (par ordre de priorité) : de 6 mois et moins, 12 mois et moins et 24 mois et moins Avoir été inscrit dans une étude sur le Nusinersen Tiré de l'article de Messina et al., 2017	
	Critères exclusion	Avoir une AS autre que type I Capable de s'asseoir sans support Tiré de l'article de Messina et al., 2017	
	Caractéristiques participants inclus	Caractéristiques	
		Nombre	68
Étendue âge (moyenne, EC)		0,2 à 15,92 ans (3,96 ans, ±3,90 ans)	
Nombre de copies SMN2			
1 copie		2	
2 copies		48	
3 copies		17	
4 copies	1		
Classification Dubowitz			
1,1	7		
1,5	36		
1,9	25		
Intervention		Injection intrathécale de nusinersen	
Comparateur		Aucun	
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Score total au CHOP-INTEND à T0, T1 (12 mois) et T2 (24 mois) Score total au HINE-2 à T0, T1 (12 mois) et T2 (24 mois)	
	Secondaires	Capacité à s'asseoir Survie Assistance respiratoire Assistance nutritionnelle Évaluation des variables prédictives pour les changements de scores de la fonction motrice	
Milieu de dispensation des soins		5 centres hospitaliers en Italie	
Durée du suivi		24 mois	
Analyses statistiques	Puissance	N.D.	
	Type et test	Les variables ont été décrites par la moyenne et l'écart type (ET). Une analyse par mesures répétées de la variance (ANOVA) a été utilisée pour comparer le score moyen de CHOP INTEND et HINE-2, entre les 12- et le suivi de 24 mois. Un modèle de régression linéaire à effets mixtes a été utilisé pour évaluer d'éventuelles variables prédictives (âge, nombre de copies SMN2, classification Dubowitz) des changements. Le logiciel SPSS (SPSS, Inc.) version 23 a été utilisé pour toutes les analyses statistiques, fixant la signification à P <0,05	
Conclusion générale des auteurs		Les résultats suggèrent qu'une certaine amélioration de la fonction motrice peut être observée même après la première année de traitement. Ceci est plus évident chez les nourrissons traités durant les 2 premières années, mais une certaine amélioration peut également être trouvée chez les enfants plus âgés.	
Financement de l'étude		Famiglie SMA	

Auteur, année	Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Catterccia M, Bruno C, et al., 2021
Déclaration des conflits d'intérêt	GC, RDS, MP, SM, ADA, EB, VAS, CB et EM ont été consultants pour BIOGEN S.R.L. qui détient les droits de brevet sur nusinersen qui a été utilisé dans cette étude
Qualité méthodologique	ASPC = Faible

Risdiplam

Tableau D-28 Caractéristiques de Baranello, 2021

Auteur, année	Baranello G, Darras BS, Dat JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al., 2021	
Essai clinique	Nom (no)	FIREFISH (NCT02913482)
	Phase	2 et 3
	Amendements au protocole	6 <i>Consulter le protocole en ligne pour les détails.</i>
Titre	<i>Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy</i>	
Objectif	Évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique, pharmacodynamique et déterminer le dosage pour la partie 2 du risdiplam chez les enfants atteints d'amyotrophie spinale (AS) type I.	
Devis et méthode	Étude ouverte multicentrique sans groupe comparatif (ENCAA)	
Population	Nombre participants inclus	N= 21
	Critères inclusion	Être âgé entre 1 et 7 mois au moment de l'inclusion Confirmation génétique d'AS 5q-autosomique récessif Antécédents cliniques, signes ou symptômes attribuables à l'AMS de type 1 apparaissant après 28 jours mais avant l'âge de 3 mois; Avoir deux copies de SMN2 Poids corporel supérieur ou égal au troisième centile pour l'âge, en utilisant les directives spécifiques à chaque pays; Recevoir une alimentation et une hydratation adéquates (avec ou sans gastrostomie) au moment du dépistage, de l'avis de l'investigateur; Bien rétabli de toute maladie aiguë au moment du dépistage et considéré comme suffisamment bien pour participer à l'avis de l'investigateur. <i>Consulter le protocole pour les autres critères.</i>
	Critères exclusion	Participation concomitante ou précédente à une étude expérimentale sur un médicament ou un dispositif dans les 90 jours précédant le dépistage ou 5 demi-vies, selon la plus longue; Administration concomitante ou précédente d'oligonucléotide antisens ciblant SMN2, modificateur d'épissage SMN2 ou étude de thérapie génique; Tout antécédent de thérapie cellulaire; Hospitalisation pour événement pulmonaire au cours des 2 derniers mois ou prévue au moment du dépistage; Présence d'anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) cliniquement pertinentes avant l'administration du médicament à l'étude; Maladies instables du système gastro-intestinal, rénal, hépatique, endocrinien ou cardiovasculaire; Participants nécessitant une ventilation invasive ou une trachéotomie; Participants nécessitant une ventilation non invasive éveillée ou souffrant d'hypoxémie éveillée (saturation artérielle en oxygène inférieure à 95 % avec ou sans assistance respiratoire); Participants ayant des antécédents d'insuffisance respiratoire ou de pneumonie sévère et n'ayant pas complètement récupéré leur fonction pulmonaire au moment du dépistage; Contractures multiples ou fixes et / ou subluxation ou luxation de la hanche à la naissance; Présence de syndromes ou de maladies concomitantes non liés à l'AS; Toute maladie grave dans le mois précédant l'examen de dépistage ou toute maladie fébrile dans la semaine précédant le dépistage et jusqu'à l'administration de la première dose. <i>Consulter le protocole pour les autres critères.</i>

Caractéristiques participants inclus		Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.* <table><tr><th>Characteristic</th><th>Low-Dose Cohort (N=4)</th><th>High-Dose Cohort (N=17)</th><th>All Infants (N=21)</th></tr><tr><td>Sex — no. (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Female</td><td>4 (100)</td><td>11 (65)</td><td>15 (71)</td></tr><tr><td>Male</td><td>0</td><td>6 (35)</td><td>6 (29)</td></tr><tr><td>Median age (range) — mo</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>At onset of symptoms</td><td>2.7 (2.0–3.0)</td><td>1.5 (0.9–3.0)</td><td>2.0 (0.9–3.0)</td></tr><tr><td>At diagnosis</td><td>3.3 (2.5–5.1)</td><td>3.0 (0.9–5.4)</td><td>3.0 (0.9–5.4)</td></tr><tr><td>At enrollment</td><td>6.9 (6.7–6.9)</td><td>6.3 (3.3–6.9)</td><td>6.7 (3.3–6.9)</td></tr><tr><td>Motor measures†</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Median CHOP-INTEND score (range)</td><td>23.5 (10–25)</td><td>24 (16–34)</td><td>24 (10–34)</td></tr><tr><td>Median HINE-2 score (range)</td><td>1 (0–3)</td><td>1 (0–2)</td><td>1 (0–3)</td></tr><tr><td>Respiratory support — no. (%)</td><td>0</td><td>5 (29)‡</td><td>5 (24)‡</td></tr></table> * The dose of risdiplam was adjusted per the protocol to the final dose of 0.2 mg per kilogram of body weight before 1 year of treatment in the high-dose cohort and after 1 year of treatment in the low-dose cohort. The three surviving infants in the low-dose cohort subsequently had their dose adjusted at the ages of 24.4 months, 20.6 months, and 20.8 months. † Scores on the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) range from 0 to 64, with higher scores indicating better motor function. Scores on Section 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2) range from 0 to 26, with higher scores indicating better motor function. All 21 infants were assessed with the use of the CHOP-INTEND and HINE-2 at baseline. Two infants in the high-dose cohort had 1 item (out of 16) missing in their baseline CHOP-INTEND scores; both these item scores were imputed to 0. ‡ Four of these infants were receiving respiratory support prophylactically.	Characteristic	Low-Dose Cohort (N=4)	High-Dose Cohort (N=17)	All Infants (N=21)	Sex — no. (%)				Female	4 (100)	11 (65)	15 (71)	Male	0	6 (35)	6 (29)	Median age (range) — mo				At onset of symptoms	2.7 (2.0–3.0)	1.5 (0.9–3.0)	2.0 (0.9–3.0)	At diagnosis	3.3 (2.5–5.1)	3.0 (0.9–5.4)	3.0 (0.9–5.4)	At enrollment	6.9 (6.7–6.9)	6.3 (3.3–6.9)	6.7 (3.3–6.9)	Motor measures†				Median CHOP-INTEND score (range)	23.5 (10–25)	24 (16–34)	24 (10–34)	Median HINE-2 score (range)	1 (0–3)	1 (0–2)	1 (0–3)	Respiratory support — no. (%)	0	5 (29)‡	5 (24)‡
Characteristic	Low-Dose Cohort (N=4)	High-Dose Cohort (N=17)	All Infants (N=21)																																															
Sex — no. (%)																																																		
Female	4 (100)	11 (65)	15 (71)																																															
Male	0	6 (35)	6 (29)																																															
Median age (range) — mo																																																		
At onset of symptoms	2.7 (2.0–3.0)	1.5 (0.9–3.0)	2.0 (0.9–3.0)																																															
At diagnosis	3.3 (2.5–5.1)	3.0 (0.9–5.4)	3.0 (0.9–5.4)																																															
At enrollment	6.9 (6.7–6.9)	6.3 (3.3–6.9)	6.7 (3.3–6.9)																																															
Motor measures†																																																		
Median CHOP-INTEND score (range)	23.5 (10–25)	24 (16–34)	24 (10–34)																																															
Median HINE-2 score (range)	1 (0–3)	1 (0–2)	1 (0–3)																																															
Respiratory support — no. (%)	0	5 (29)‡	5 (24)‡																																															
Intervention		Risdiplam (RO7034067) par prise orale quotidienne avec un dosage graduel Partie 1 cohorte 1: 0,00106 mg par kg puis 0,0106 mg/kg, puis 0,04 mg/kg, puis 0,08 mg/kg, puis 0,2 mg/kg et 0,25 mg/kg. Dose finale retenue = 0,08 mg/kg Partie 1 cohorte 2 : 0,2 mg/kg																																																
Comparateur		Aucun																																																
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Innocuité : Effets indésirables, hématologie, ECG, examens anthropométrique et physique, signes vitaux et examen de la vue Pharmacocinétique Pharmacodynamique Dosage pour la partie 2																																																
	Secondaires	Post hoc et exploratoires : Survie sans évènement Pourcentage des enfants qui s’asseoient sans support pendant au moins 5 secondes comme indiqué par l’item 22 du Gross Motor Scale of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition (BSID-III) à 12 mois Score total au CHOP-INTEND Score total au HINE-2 Mesures électrophysiologiques Mesures nutritionnelles																																																
Milieu de dispensation des soins		32 centres hospitaliers dans 16 pays																																																
Durée du suivi		12 mois																																																
Analyses statistiques	Puissance	Nous avons estimé qu’un échantillon minimum de 8 nourrissons dans la partie 1 fournirait à l’étude un plus de 80 % de chances de détecter un événement indésirable chez au moins 1 nourrisson si l’incidence connue de l’évènement indésirable dans cette population était de 20 %. Pour permettre la sélection de dose pour la partie 2 de l’étude (c.-à-d. Pour évaluer la variabilité de la pharmacocinétique chez les nourrissons d’âges ou de poids corporels différents), nous avons estimé que 24 nourrissons pourraient être inscrits dans la partie 1.																																																
	Type et test	Le changement par rapport à la valeur de départ de la concentration de protéines SMN sanguines a été calculé pour chaque nourrisson à chaque instant, et la médiane et l’intervalle de ces valeurs pour chaque cohorte de dose sont indiqués. Le pourcentage de nourrissons qui ont rencontré chaque paramètre d’intérêt sont présentés avec le dénominateur du nombre total de nourrissons. Les intervalles de confiance qui sont rapportés pour les mesures exploratoires sont post hoc et n’ont pas été ajustés pour des comparaisons multiples. Les intervalles de confiance ont été calculés par le méthode complémentaire de transformation log – log pour la survie et la survie sans évènement et par la méthode de Clopper – Pearson pour d’autres mesures d’efficacité. Les nourrissons qui n’ont pas atteint un jalon moteur, qui n’ont pas maintenu un jalon qui avait été atteint plus tôt, qui ont été retirés de l’étude, ou qui sont décédés ont été classés comme n’ayant pas de réponse. Les scores manquants pour les éléments de CHOP-INTEND et HINE-2 ont reçu un score de 0.																																																

Conclusion générale des auteurs	Dans l'étude actuelle, le traitement par risdiplam augmente les niveaux de protéine SMN fonctionnelle dans le sang, ce qui implique que le risdiplam déplace l'ARNm d'épissage vers l'expression d'ARNm SMN2 pleine longueur. On ne peut pas dire avec certitude qu'il y a des bénéfices cliniques car les critères cliniques exploratoires ont été analysés a posteriori et ne peuvent être comparés que qualitativement aux cohortes historiques. La deuxième partie de l'étude est en cours pour évaluer l'innocuité et l'effet à long terme du risdiplam dans l'atrophie musculaire spinale de type 1.
Financement de l'étude	Soutenu par F. Hoffmann – La Roche
Déclaration des conflits d'intérêt	Consulter ce lien : https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2009965/suppl_file/nejmoa2009965_disclosures.pdf
Qualité méthodologique	ASPC = Moyenne

ANNEXE E

Extraction des données scientifiques concernant l'efficacité et l'innocuité de l'onasemnogène abéparvovec

Tableau E-1 Mendell, 2017 – Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						Cohorte 1 (N = 3)	Cohorte 2 (N = 12)	valeur-p	
Mendell <i>et al.</i> N Engl J Med 2017 États-Unis	START (NCT02122952) Étude clinique ouverte de phase 1 avec l'assignement en parallèle de 2 doses différentes d'un traitement à administration unique (ENCAA)	Enfants atteint d'AS 5q Âge <9 mois pour les 9 premiers patients enrôlés Âge <6 mois pour les 6 derniers patients enrôlé <u>Intervention</u> Cohorte 1: faible dose d'OA (6,7 X 10 ¹³ vg/kg) N = 3 Cohorte 2 : haute dose d'OA (2,0 X 10 ¹⁴ vg/kg) N = 12	Fonction motrice (paramètre d'évaluation exploratoire)						
			CHOP INTEND	Variation du score après 1 mois	Nombre de points moyen	n.d.	+9,8	<0,001 (cohorte 2)	
				Variation du score après 3 mois	Nombre de points moyen	n.d.	+15,4	<0,001 (cohorte 2)	
				Variation du score en fin de protocole (durée variable)	Nombre de points moyen	+7,7	+24,6	n.d.	
				Atteinte de 40 points et plus	% (n/N)	0 (0/3)	92 (11/12)	s.o.	
			Atteinte de nouvelles habileté s motrices (jalons)	Se tenir assis pendant 5 secondes	% (n/N)	n.d.	92 (11/12)	s.o.	
				Se tenir assis pendant 10 secondes	% (n/N)	n.d.	83 (10/12)	s.o.	
				Se tenir assis pendant 30 secondes	% (n/N)	n.d.	75 (9/12)	s.o.	
				Contrôle de la tête	% (n/N)	n.d.	92 (11/12)	s.o.	
				Se retourner	% (n/N)	n.d.	75 (9/12)	s.o.	
				Ramper	% (n/N)	n.d.	17 (2/12)	s.o.	
				Se lever et marcher de façon indépendante	% (n/N)	n.d.	17 (2/12)	s.o.	
				Fonction respiratoire (paramètre d'évaluation secondaire)					
			Assistance respiratoire permanente à l'âge de 20 mois		% (n/N)	0 (0/3)	0 (0/12)	s.o.	
			Assistance respiratoire en fin de protocole		% (n/N)	n.d.	7/12 (58)	s.o.	
					Différence moyenne p/r aux données initiales (%)	n.d.	+ 25	n.d.	
			Fonction oropharyngée (paramètre d'évaluation exploratoire)						
Assistance nutritionnelle en fin de protocole		% (n/N)	n.d.	6/12 (50)	s.o.				
		Différence moyenne p/r aux données initiales (%)	n.d.	+ 8	s.o.				

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		
					Cohorte 1 (N = 3)	Cohorte 2 (N = 12)	valeur-p
			Capacité à avaler	% (n/N)	n.d.	92 (11/12)	s.o.
			Capacité à parler	% (n/N)	n.d.	92 (11/12)	s.o.
			Survie (paramètre d'évaluation secondaire)				
			Survie (en fin de protocole)	% (n/N)	100 (3/3)	100 (12/12)	s.o.
			Innocuité (paramètre d'évaluation primaire)				
			El grade 4 liés au traitement	% (n/N)	13 (2/15)		s.o.
			El liés au traitement	% (n/N)	33 (1/3)	25 (3/12)	s.o.
			Niveau élevé des aminotransférases	% (n/N)	33 (1/3)	25 (3/12)	s.o.
Conclusion des auteurs : Chez des sujets symptomatiques atteints de SA de type 1, une seule perfusion intraveineuse d'un vecteur viral contenant de l'ADN codant pour le gène <i>SMN1</i> a entraîné une survie plus longue, une réalisation supérieure de jalons moteurs et une meilleure fonction motrice que dans les cohortes historiques. D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'innocuité et l'efficacité de cette thérapie génique.							
Remarque : À la suite de l'élévation des aminotransférases sériques chez le sujet 1 de la cohorte 1, une modification du protocole a été faite consistant à administrer de la prednisolone par voie orale à une dose de 1 mg/kg par jour pendant environ 30 jours, 24 heures avant l'administration du vecteur génomique. Ainsi, les sujets 2 à 15 ont reçu de la prednisone. La dose administrée chez les sujets de la cohorte 1 est sous-thérapeutique; la dose thérapeutique homologué par santé-Canada est de 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg. Des comparaisons indirectes ont été faites concernant certains résultats. La survie sans ventilation permanente à l'âge de 20 mois est de 100 % chez les sujets de l'étude START comparativement à 8 % dans la cohorte historique (n = 34 sujets). De plus, les jalons moteurs atteints par certains sujets de l'étude START (se tenir assis, contrôler la tête, se retourner, ramper, se lever et marcher de façon indépendante) n'ont été atteints par aucun des sujets de la cohorte historique.							
Limite : Le nombre de sujet est limité. Au moment du traitement, d'importantes différences concernant l'âge (0,9 à 7,9 mois) et du score CHOP-INTEND (12 à 50 points) ont été notées, constituant un biais de confusion pouvant influencer l'évolution de la fonction motrice. Aucune statistique n'a permis d'apprécier la comparaison avec la cohorte historique. C'est une étude sans comparateur de qualité méthodologique moyenne.							

Abréviations : AS : amyotrophie spinale; CHOP-INTEND : *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; El : effets indésirables; ENCAA : étude non comparative avant-après; n.d. : non disponible; OA : onasemnogène abéparovec; s.o. : sans objet.

Tableau E-2 AI-Zaidy, 2019 – AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: Comparative study with a prospective natural history cohort

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
					OA (N = 12)	Ø traitement (N = 16)	valeur-p	
Al-Zaidy <i>et al.</i> J Neuromuscul Dis 2017 États-Unis	Étude de cohorte comparant 2 études cliniques START (NCT02122952) Et NeuroNEXT (NCT01736553)	Enfants atteint d'AS 5q <u>Intervention</u> OA (2,0 X 10 ¹⁴ vg/kg) N = 12 Âge moyen au début du traitement : 3,4 mois <u>Comparateur</u> Aucun traitement N = 16 Âge moyen à la première visite médicale : 4,0 mois	Fonction motrice					
			CHOP INTEND	Score après 24 mois	Moyenne, nombre de points	56,5	5,3	n.d.
				Variation du score	Moyenne des moindres carrés, points/mois	+2,81	-2,15	<0,0001
				Gain de ≥ 4 points	% (n/N)	100 (12/12)	0 (0/16)	n.d.
				Atteinte de > 40 points	% (n/N)	92 (11/12)	0 (0/16)	n.d.
			Atteinte de nouvelles habiletés motrices (jalons)	S'asseoir seul ≥ 5 secondes (BSID-III)	% (n/N)	92 (11/12)	0 (0/16)	n.d.
				S'asseoir seul ≥ 10 secondes (WHO-MGRS)	% (n/N)	83 (10/12)	0 (0/16)	n.d.
				S'asseoir seul ≥ 30 secondes (BSID-III)	% (n/N)	75 (9/12)	0 (0/16)	n.d.
				Se tenir debout seul sans assistance	% (n/N)	17 (2/12)	0 (0/16)	n.d.
				Marcher sans assistance	% (n/N)	17 (2/12)	0 (0/16)	n.d.
			Survie					
			Survie après 24 mois		% (n/N)	100 (12/12)	19 (3/16)	n.d.
			Innocuité					
			EI liés au traitement		% (n/N)	25 (3/12)	s.o.	s.o.
			EI graves liés au traitement (élévation symptomatique du niveau de transaminase sérique)		% (n/N)	17 (2/12)	s.o.	s.o.
Conclusion des auteurs : L'OA a considérablement amélioré la survie sans ventilation permanente, la fonction motrice et l'atteinte de jalons moteurs de sujets atteints d'AS de type 1 par rapport aux résultats observés dans l'étude NeuroNEXT NN101 sur l'histoire naturelle de la maladie.								
Remarque : À la suite de l'élévation des aminotransférases sériques chez le sujet 1 de l'étude START, une modification du protocole a été faite consistant à administrer de la prednisolone par voie orale à une dose de 1 mg/kg par jour pendant environ 30 jours, 24 heures avant l'administration du vecteur génomique.								
Limite : Cette étude compare deux cohortes indépendantes comportant plusieurs limites concernant la sélection des patients et la gravité initiale de la maladie. Les sujets de la cohorte sans traitement avaient une atteinte au niveau de la fonction motrice plus importante que ceux de la cohorte traitée avec l'OA lorsqu'on compare les scores CHOP-INTEND (20,3 vs 28,2, respectivement). Les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets étaient quelque peu différents. Il existe aussi un biais potentiel concernant l'approche des soins de soutien pouvant influencer la survie. La qualité méthodologique de l'étude START est faible.								

Abréviations: AS : amyotrophie spinale; BSID-III : Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; CHOP-INTEND : *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; EI : effets indésirables; n.d. : non disponible; OA : onasemnogène abéparvovec; s.o. : sans objet; WHO-MGRS : World Health Organization-Multicentre Growth Study.

Tableau E-3 Mendell, 2019 – AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Long-term follow-up from the phase 1 clinical trial

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	
					Cohorte 1 (N = 3)	Cohorte 2 (N = 12)
Mendell <i>et al.</i> Neurology 2019 États-Unis	START (NCT02122952) Étude clinique ouverte de phase 1 avec l'assignement en parallèle de 2 doses différentes d'un traitement à administration unique (ENCAA)	Enfants atteint d'AS 5q Âge <9 mois pour les 9 premiers patients enrôlés Âge <6 mois pour les 6 derniers patients enrôlé <u>Intervention</u> Cohorte 1: faible dose d'OA (6,7 X 10 ¹³ vg/kg) N = 3 Cohorte 2 (n=12) : haute dose d'OA (2,0 X 10 ¹⁴ vg/kg) N = 12	Fonction respiratoire (paramètre d'évaluation exploratoire)			
		Assistance respiratoire permanente (en date du 27 septembre 2018)	% (n/N)	0 (0/3)	0 (0/12)	

Abréviations : AS : amyotrophie spinale; ENCAA : étude non comparative avant-après; OA : onasemnogène abéparvovec; vg : vecteurs génomiques.

Tableau E-4 Mercuri, 2020 – Onasemnogene aveparavec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Phase 3 study update (STR1VE-EU)

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	
						1 ou 2 copies SMA2 (N = 33)	
Mercuri <i>et al.</i> Neuromuscul Disord 2020 (résumé de conférence) Pays multiples	Étude clinique ouverte de phase 3 avec un seul assignement de traitement à dose unique (ENCAA)	Patients symptomatiques atteints d'AS ayant 2 copies du gène <i>SMN2</i> Âge < 6 mois <u>Intervention</u> OA à une dose thérapeutique N = 33	Fonction motrice (paramètre d'évaluation exploratoire)				
			CHOP INTEND	Variation du score après 1 mois (N = 31)	nombre de points	+5,9	
				Variation du score après 3 mois (N = 29)	nombre de points	+10,1	
				Variation du score après 6 mois (N = 27)	nombre de points	+13,3	
			Fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire ou exploratoire)				
			Atteinte de nouvelles habiletés motrices (jalons)	S'asseoir de façon indépendante 10 secondes (WHO-MGRS) (paramètre d'évaluation primaire)		% (n/N)	19 (6/32)
				Contrôler la tête (paramètre d'évaluation exploratoire)		% (n/N)	63 (20/32)
				Se retourner dos à côté (paramètre d'évaluation exploratoire)		% (n/N)	25 (8/32)
				S'asseoir de façon indépendante 30 secondes (paramètre d'évaluation exploratoire)		% (n/N)	25 (8/32)
				Marcher sans assistance (paramètre d'évaluation exploratoire)		% (n/N)	3 (1/32)
			Fonction respiratoire (paramètre d'évaluation exploratoire)				
			Assistance respiratoire permanente		% (n/N)	0 (0/32)	
			Survie (paramètre d'évaluation secondaire)				
Survie		% (n/N)	97 (32/33)				
Conclusion des auteurs : Les données provisoires de STR1VE-EU montrent qu'une dose intraveineuse unique d'OA a des bénéfices thérapeutiques chez les sujets atteints de SA de type 1.							
Remarque : Les résultats présentés dans ce résumé de conférence sont des données intérimaires évaluées en date du 31 décembre 2019. À ce moment, seulement 4 sujets ont atteint l'âge de 18 mois. La durée moyenne de l'étude était de 10,6 (1,8-15,4) mois et âge moyen des sujets à la dernière visite était de 14,6 (6,9-18,6) mois. D'autre part, la mortalité survenue lors de l'essai clinique n'est pas liée au traitement. Les EI rapportés concordent avec ceux observés dans le programme de développement de l'OA.							
Limites : Le nombre de sujets est limité. Les liens temporels concernant les résultats de cette étude sont vagues (données intérimaires). Seules des statistiques descriptives sont présentées. Puisque les données scientifiques ne reposent présentement que sur la publication d'un résumé de conférence, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée.							

Abréviations: AS : amyotrophie spinale; ENCAA : étude comparative avant-après; OA : onasemnogène abéparavec; WHO-MGRS : *World Health Organization-Multicentre Growth Reference Study*.

Tableau E-5 Day, 2021 – Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): An open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						OA (N = 22)	Ø traitement (N = 23)	valeur-p	
Day <i>et al.</i> Lancet Neurol 2021 États-Unis	Étude de cohortes multicentrique, ouverte, à bras unique, de phase 3 incluant une comparaison avec une cohorte d'histoire naturelle d'enfants atteints d'AS non traités STRIVE-US (NCT03306277) Et PNCr (NCT01736553)	Enfants atteint d'AS 5q Intervention OA (1,1 X 10 ¹⁴ vg/kg) N = 22 Âge moyen : 3,7 mois	Fonction motrice (paramètre primaire et exploratoire)						
			Atteinte de nouvelles habiletés motrices (jalons)	S'asseoir seul ≥ 30 secondes; BDSI-III (primaire)	% (n/N) (IC 97,5 %)	59 (13/22) (36-100)	0 (0/23)	< 0,0001	
				S'asseoir sans support ≥ 10 secondes; WHO MGRS (exploratoire)	% (n/N)	64 (14/22)	s.o.	s.o.	
				Contrôle de la tête; BDSI-III (exploratoire)	% (n/N)	85 (17/20)	s.o.	s.o.	
				Rouler du dos au côté; BDSI-III (exploratoire)	% (n/N)	59 (13/22)	s.o.	s.o.	
				Ramper; BDSI-III (exploratoire)	% (n/N)	5 (1/22)	s.o.	s.o.	
				Tirer pour se tenir debout; BDSI-III (exploratoire)	% (n/N)	5 (1/22)	s.o.	s.o.	
				Tenir debout avec assistance; BDSI-III (exploratoire)	% (n/N)	5 (1/22)	s.o.	s.o.	
				Tenir debout seul; BDSI-III (exploratoire)	% (n/N)	5 (1/22)	s.o.	s.o.	
				Marcher avec assistance; BDSI-III (exploratoire)	% (n/N)	5 (1/22)	s.o.	s.o.	
				Marcher seul; BDSI-III (exploratoire)	% (n/N)	5 (1/22)	s.o.	s.o.	
			CHOP INTEND	Variation du score après 1 mois (exploratoire)	Nombre de points (ET)	+6,9 (5,35)	s.o.	s.o.	
				Variation du score après 3 mois (exploratoire)	Nombre de points (ET)	+11,7 (6,40)	s.o.	s.o.	
				Variation du score après 6 mois (exploratoire)	Nombre de points (ET)	+14,6 (7,04)	s.o.	s.o.	
				Score de plus de 40 points	% (n/N)	95 (21/22)	s.o.	s.o.	
			Survie (paramètre primaire)						
			Survie sans ventilation permanente à l'âge de 14 mois		% (n/N) (IC 95 %)	91 (20/22) (79-100)	26 (6/23) (8-44)	< 0,0001	
			Fonction respiratoire (paramètre secondaire)						
			Absence d'assistance respiratoire		% (n/N) (IC 97,5 %)	82 (18/22) (59,7-100)	0 (0/23)	< 0,0001	
			Fonction oropharyngée (paramètre secondaire)						
			Maintien de l'habileté à se nourrir		% (n/N) (IC 97,5 %)	41 (9/22) (21-100)	0 (0/23)	s.o.	
			Absence de besoin en assistance nutritionnelle durant toute l'étude		% (n/N)	68 (15/22)	s.o.	s.o.	
			Capacité à avaler liquide clair		% (n/N)	55 (12/22)	s.o.	s.o.	
			Capacité à s'alimenter oralement à 76-100 %		% (n/N)	89 (17/19)	s.o.	s.o.	
			Innocuité (paramètre exploratoire)						
			Effets secondaires liés au traitement		% (n/N)	55 (12/22)	s.o.	s.o.	

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		
					OA (N = 22)	Ø traitement (N = 23)	valeur-p
			Pyrexie	% (n/N)	55 (12/22)	s.o.	s.o.
			Effets secondaires graves liés au traitement	% (n/N)	14 (3/22)	s.o.	s.o.
			Aminotransférases hépatiques élevé	% (n/N)	9 (2/22)	s.o.	s.o.
			Hydrocéphale	% (n/N)	5 (1/22)	s.o.	s.o.
			Effets secondaires sérieux non liés au traitement				
			Bronchiolite	% (n/N)	9 (2/22)	s.o.	s.o.
			Pneumonie	% (n/N)	9 (2/22)	s.o.	s.o.
			Détresse respiratoire	% (n/N)	18 (4/22)	s.o.	s.o.
			Bronchiolite à virus respiratoire syncytial	% (n/N)	9 (2/22)	s.o.	s.o.
Conclusion des auteurs : Les résultats de cet essai multicentrique s'appuient sur les résultats de l'étude START de phase 1 en montrant l'innocuité et l'efficacité de l'onasemnogène abéparvovec de qualité commerciale. L'OA a montré des statistiques significatives et des réponses cliniquement significatives par rapport aux observations d'une histoire naturelle. Le profil bénéfice-risque favorable présenté dans cette étude soutient l'utilisation d'OA pour le traitement des patients symptomatiques présentant des caractéristiques génétiques ou cliniques prédictives de l'AS de type 1. Remarque : 19/22 personnes ont complété l'étude. Deux décès rapportés sans lien avec le traitement. Intervalle de 97,5 % plus rigoureux que 95 % pour résultats secondaires. Limite : Plan de l'étude (qualité méthodologique jugée faible), la taille de l'échantillon et la nature descriptive des résultats restreignent la confiance envers ces derniers. Il est probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures ou complétées.							

Abréviations: AS : amyotrophie spinale; BSID-III : *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition*; CHOP-INTEND : *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; EI : effets indésirables; ET : écart-type; n.d. : non disponible; OA : onasemnogène abéparvovec; s.o. : sans objet; WHO-MGRS : *World Health Organization-Multicentre Growth Study*.

Tableau E-6 Strauss, 2021b – Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with 2 copies of SMN2

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs
						(N = 14)
Strauss <i>et al.</i> Neurology 2020 (résumé de conférence) Pays multiples	Étude clinique ouverte de phase 3 avec un seul assignement de traitement à dose unique (ENCAA)	Patients présymptomatiques atteints d'AS ayant 2 copies du gène <i>SMN2</i> <u>Intervention :</u> OA à une dose thérapeutique de 1,1x10 ¹⁴ vg N = 14 Âge ≤ 42 jours	Fonction motrice (paramètres d'évaluation primaire et exploratoire)			
			Atteinte de nouvelles habiletés motrices (jalons)	S'asseoir 30 secondes (paramètre d'évaluation primaire)	% (n/N)	79 (11/14)
			CHOP INTEND	Atteinte de 50 points (paramètre d'évaluation exploratoire)	% (n/N)	100 (14/14)
			Fonction respiratoire (paramètre d'évaluation secondaire)			
			Assistance respiratoire		% (n/N)	0 (0/14)
			Fonction oropharyngée (paramètre d'évaluation secondaire)			
			Assistance nutritionnelle		% (n/N)	0 (0/14)
			Survie (paramètre d'évaluation secondaire)			
			Survie		% (n/N)	100 (14/14)
			Innocuité (paramètre d'évaluation exploratoire)			
			EI		% (n/N)	100 (14/14)
			EI liés au traitement		% (n/N)	71 (10/14)
			EI graves		% (n/N)	36 (5/14)
			EI graves liés au traitement		% (n/N)	0 (0/14)
EI menant à interruption ou mort		% (n/N)	0 (0/14)			
Conclusions : Dans l'ensemble, 79 % des patients présymptomatiques ayant 2 copies du gènes SMN2 traités par l'OA ont atteint le critère d'évaluation principal en date de juin 2020, à un âge similaire à celui d'enfants non atteints d'AS et des enfants avec un certain retard, ce qui démontre un bénéfice thérapeutique important.						
Remarque : L'étude est en cours.10/11 enfants sont dans l'âge normal de répondre au paramètre primaire.						
Limite : Le nombre de sujets est limité. Le lien temporel lors de l'atteinte de la capacité à s'asseoir 30 secondes ou de la survenue d'effets indésirable n'est pas précisé. Seules des statistiques descriptives sont présentées. Puisque les données scientifiques ne reposent présentement que sur la publication d'un résumé de conférence, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée.						

Abréviations : AS : amyotrophie spinale; EI : effets indésirables; ENCAA : étude comparative avant-après; n.d. : non disponible; OA : onasemnogène abéparvovec; vg : vecteurs génomiques

Tableau E-7 Strauss, 2020a – Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with 3 copies of SMN2

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs
						(N = 15)
Strauss <i>et al.</i> Neurology 2020 (résumé de conférence) Pays multiples	Étude clinique ouverte de phase 3 avec un seul assignement de traitement à dose unique (ENCAA)	Patients présymptomatiques atteints d'AS ayant 3 copies du gène <i>SMN2</i> <u>Intervention :</u> OA à une dose thérapeutique de 1,1x10 ¹⁴ vg N = 15 Âge ≤ 42 jours	Fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire et secondaire)			
			Atteinte de nouvelles habiletés motrices (jalons)	Tenir debout seul 3 secondes (paramètre d'évaluation primaire)	% (n/N)	53 (8/15)
				Marcher seul (paramètre d'évaluation secondaire)	% (n/N)	40 (6/15)
			Fonction respiratoire (paramètre d'évaluation secondaire)			
			Assistance respiratoire		% (n/N)	0 (0/15)
			Fonction oropharyngée (paramètre d'évaluation secondaire)			
			Assistance nutritionnelle		% (n/N)	0 (0/15)
			Survie (paramètre d'évaluation secondaire)			
			Survie		% (n/N)	100 (15/15)
			Innocuité (paramètre d'évaluation exploratoire)			
			EI		% (n/N)	100 (15/15)
			EI liés au traitement		% (n/N)	47 (7/15)
			EI graves		% (n/N)	13 (2/15)
			EI graves liés au traitement		% (n/N)	0 (0/15)
			EI menant à interruption de l'étude ou mort		% (n/N)	0 (0/15)
Conclusions : Les patients présymptomatiques ayant 3 copies du gènes SMN2 traités par l'OA ont atteint des étapes motrices globales similaires à celles d'enfants non atteints d'AS, ce qui démontre un bénéfice thérapeutique important de l'OA.						
Remarque : L'étude est en cours. Les 7 enfants du groupe qui n'atteignent pas le paramètre primaire n'ont pas atteint l'âge limite de développement normal pour ce paramètre (16,9 mois). Les autres enfants qui n'atteignent pas le paramètre de marcher seul n'ont pas l'âge limite de développement normal pour ce paramètre (17,6 mois).						
Limites : Le nombre de sujets est limité. Le lien temporel lors de l'atteinte des jalons moteurs ou de la survenue d'effets indésirable n'est pas précisé. Seules des statistiques descriptives sont présentées. Puisque les données scientifiques ne reposent présentement que sur la publication d'un résumé de conférence, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée.						

AS : amyotrophie spinale; EI : effets indésirables; ENCAA : étude comparative avant-après; n.d. : non disponible; OA : onasemnogène abeparvovec; vg : vecteurs génomiques

Extraction des données scientifiques concernant l'efficacité et l'innocuité du nusinersen

Tableau E-8 Chiriboga, 2016 – Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN_{Rx}) in children with spinal muscular atrophy

Auteur Année Étude/Pays	Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Échelle ou habilité	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						Nusinersen			
						1 mg (n=6)	3 mg (n=6)	6 mg (n=4)	9 mg (n=8)
Chiriboga <i>et al.</i> Neurology 2016 États-Unis	Étude ouverte avec doses croissantes de phase 1 (NCT01494701) avec extension (NCT01780246)	Patients atteints d'AS 5q Âge de 2 à 14 ans N = 28 (15 de type II et 13 de type III) Groupe 1 mg : N=6 Groupe 3 mg : N=6 Groupe 6 mg : N=6 Groupe 9 mg : N=10	Fonction motrice – Évaluation HFMSE ¹	Variation du score HFMSE	Moyenne de changement vs score initial ² (valeur-p)	Après 29 jours +1 (n.s.)	Après 29 jours +1 (n.s.)	Après 29 jours n.d. ³ Après 85 jours +0,7 (n.s.)	Après 29 jours n.d. ³ Après 85 jours +3,1 (0,016)
						Après 9-14 mois -1,7 (n.s.)	Après 9-14 mois +0,5 (n.s.)	Après 9-14 mois +2,5 (n.s.)	Après 9-14 mois +5,8 (0,008)
				Variation du score HFMSE de ≥ 3 points	Nombre selon le type d'AS 5q	n.d.	n.d.	n.d.	Après 85 jours AS 5q type II : 5/7 AS 5q type III : 2/3 Après 9-14 mois AS 5q type II/III : 6/8
					Nombre selon l'âge	n.d.	n.d.	n.d.	Après 85 jours < 5 ans : 3 ≥ 5 ans : 4
			Qualité de vie - PedsQL ⁴	Variation du PedsQL Generic Core Scales	% moyen de changement vs score initial (valeur-p)	n.d.	n.d.	n.d.	Après 85 jours Patients: +9,8 (n.s.) Parents: +8,4 (n.s.)
				Variation du PedsQL Neuromuscular Model	% moyen de changement par rapport au score initial (valeur-p)	n.d.	n.d.	n.d.	Après 85 jours Patients: +17,7 (n.s.) Parents: +4,6 (n.s.)

¹ Les scores de *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded* (HFMSE) vont de 0 à 66, les scores plus élevés indiquant une meilleure fonction motrice.

² L'erreur-type de la moyenne est représentée graphiquement pour chacun des résultats énoncés, les chiffres exacts ne sont toutefois pas disponibles dans le texte.

³ Les résultats sont représentés graphiquement mais les chiffres exacts ne sont toutefois pas disponibles dans le texte.

⁴ Le *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) est un instrument qui évalue la qualité de vie liée à la santé auprès de populations pédiatriques, les scores plus élevés indiquant une meilleure qualité de vie.

Auteur Année Étude/Pays	Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Échelle ou habilité	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						Nusinersen			
						1 mg (n=6)	3 mg (n=6)	6 mg (n=4)	9 mg (n=8)
Conclusion des auteurs : Une augmentation significative des scores HFMSE était observée à la dose de 9 mg 3 mois après une injection intrathécale de nusinersen, et davantage augmenté à 9-14 mois.									
Remarques : Selon les auteurs, dans le groupe de 9 mg après 85 jours, 70 % (7/10) des participants présentent une augmentation des scores HFMSE de 3 à 7 points. Néanmoins, 2 de ces participants ont été omis dans la représentation graphique et les analyses correspondantes à ces mêmes résultats à la figure 3B. De plus, il n'est pas mentionné pour quelle raison l'efficacité du nusinersen a été rapporté chez seulement 4 des 6 participants du groupe 6 mg. Les auteurs ont également décrits des résultats en fonction de l'âge (< 5 ans ou ≥ 5 ans) bien que cette façon de classer la population n'a pas été présentée dans les caractéristiques initiales de la population. D'autre part, il existe un écart potentiel important de 5 mois post-traitement chez les participants ayant une mesure d'efficacité du nusinersen prise à 9-14 mois, cette période constituant le moment où les participants ont été enrôlés à l'étude d'extension. Des données d'innocuité sont présentées (voir tableau 10). Cette étude est financée par Biogen.									

Tableau E-9 Finkel, 2016 – Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs Résultats intérimaires du 26 janvier 2016			
						6-12 mg = 4	12 mg = 16	Total = 20	Valeur de p
Finkel <i>et al.</i> Lancet 2016 États-Unis Canada	(NCT01839656) Étude ouverte, non-comparative multicentrique	Enfants atteints d'AS 5q ayant 2 copies du gène SMN2 et avec apparition de symptômes entre 21 jours et 6 mois (type 1) Âgé de 3 semaines à 7 mois N = 20	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)						
			HINE-2	Amélioration du score	% (n/N)	25 (1/4)	100 (15/15)	84 (16/19)	12 mg : <0,0001 Total : <0,0002 ¹
					Atteinte de ≥ 2 jalons moteurs	% (n/N)	n.d.	n.d.	65 (13/20)
			Atteinte de jalon moteur (HINE-2)	Habilité à s'agripper	% (n/N)	n.d.	n.d.	65 (13/20)	n.d.
				Habilité à frapper	% (n/N)	n.d.	n.d.	45 (9/20)	n.d.
				Habilité à s'asseoir	% (n/N)	n.d.	n.d.	40 (8/20)	n.d.
				Habilité à contrôle de la tête	% (n/N)	n.d.	n.d.	30 (6/20)	n.d.
				Habilité à rouler	% (n/N)	n.d.	n.d.	30 (6/20)	n.d.
				Habilité à se tenir debout	% (n/N)	n.d.	n.d.	25 (5/20)	n.d.
				Habilité à ramper	% (n/N)	n.d.	n.d.	10 (2/20)	n.d.
				Habilité à marcher	% (n/N)	n.d.	n.d.	10 (2/20)	n.d.
			Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation secondaire)						
			CHOP INTEND	Différence moyenne de la valeur basale lors de la dernière évaluation	Variation du nombre de point	n.d.	+15,2	+11,5	12 mg : 0,0013 ² Total : 0,008 ¹
				Amélioration du score	% (n/N)	n.d.	86 (12/14)	78 (14/18)	n.d.
				Atteinte de ≥ 40 points	% (n/N), différence de la valeur basale (%)	n.d.	54 (7/13), +7	n.d.	n.d.
			Recours à des besoins cliniques (paramètre d'évaluation primaire)						
			Assistance respiratoire		% (n/N), différence moyenne de la valeur basale (%)	25 (1/4), +25	13 (2/16), +13	15 (3/20), +15	0,0014 ⁴
			Survie (outcome secondaire)						
			Survie		% (n/N)	75 (3/4)	81,3 (13/16)	80 (16/20)	0,0014 ⁴
			Innocuité (paramètre d'évaluation primaire)						
			Effets indésirables		% (n/N)	100 (4/4)	100 (16/16)	100 (20/20)	n.d.
			Effets indésirables sévères		% (n/N)	75 (3/4)	81 (13/16)	80 (16/20)	n.d.
			Effets indésirables légers		% (n/N)			63 ⁵	n.d.
			Effets indésirables modérés		% (n/N)			27 ⁵	n.d.

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs Résultats intermédiaires du 26 janvier 2016			
					6-12 mg = 4	12 mg = 16	Total = 20	Valeur de p
			Effets indésirables recensés					n.d.
			Pyrexie	% (n/N)	75 (3/4)	69 (11/16)	70 (14/20)	n.d.
			Infection respiratoire	% (n/N)	75 (3/4)	69 (11/16)	70 (14/20)	n.d.
			Constipation	% (n/N)	25 (1/4)	50 (8/16)	45 (9/20)	n.d.
			Vomissement	% (n/N)	50 (2/4)	38 (6/16)	40 (8/20)	n.d.
			Contracture articulaire	% (n/N)	75 (3/4)	31 (5/16)	40 (8/20)	n.d.
			Pneumonie	% (n/N)	25 (1/4)	38 (6/16)	35 (7/20)	n.d.
			Scoliose	% (n/N)	50 (2/4)	31 (5/16)	35 (7/20)	n.d.
			Détresse respiratoire	% (n/N)	25 (1/4)	38 (6/16)	35 (7/20)	n.d.
			Congestion nasale	% (n/N)	25 (1/4)	38 (6/16)	35 (7/20)	n.d.
			Échec de la respiration	% (n/N)	0	38 (6/16)	30 (6/20)	n.d.
			Infection rhinovirus	% (n/N)	0	38 (6/16)	30 (6/20)	n.d.
			Nasopharyngite	% (n/N)	0	38 (6/16)	30 (6/20)	n.d.
			RGO	% (n/N)	0	38 (6/16)	30 (6/20)	n.d.
			Otite moyenne	% (n/N)	25 (1/4)	31 (5/16)	30 (6/20)	n.d.
			Toux	% (n/N)	50 (2/4)	25 (4/16)	30 (6/20)	n.d.
			Diarrhée	% (n/N)	25 (1/4)	25 (4/16)	25 (5/20)	n.d.
			Atélectasie	% (n/N)	0	31 (5/16)	25 (5/20)	n.d.
			Sécrétions augmentées	% (n/N)	0	31 (5/16)	25 (5/20)	n.d.
			Éruption	% (n/N)	25 (1/4)	25 (4/16)	25 (5/20)	n.d.

Tableau E-10 Finkel, 2017 – Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						Nusinersen (N = 80)	Contrôle (N = 41)	Valeur de p	
Finkel <i>et al.</i> N Engl J Med 2017 États-Unis Australie Belgique Canada France Allemagne Italie Japon Corée Espagne Suède Turquie Royaume-Uni	ENDEAR (NCT02193074) ECRA multicentrique	Enfants atteints d'AS 5q ayant 2 copies du gène SMN2 et avec apparition de symptômes avant 6 mois (type 1). Âgés de 1 à 7 mois N= 122	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)						
			HINE-2	Atteinte de 1 jalon moteur, résultat intérimaire	% (n/N)	41 (21/51)	0 (0/27)	0,001 ¹	
				Atteinte de 1 jalon moteur, résultat final	% (n/N)	51 (37/73)	0 (0/37)	n.d.	
			Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation secondaire)						
			CHOP-INTEND	Augmentation ≥ 4 points	% (n/N)	71 (52/73)	3 (1/37)	<0,001	
			Recours à des besoins cliniques (paramètre d'évaluation secondaire)						
			Assistance respiratoire permanente	% (n/N); différence moyenne de la valeur basale (%)	23 (18/80), -3	32 (13/41), +8	0,13		
				RRI (IC 95 %)	0,66 (0,32-1,37)				
			Survie (paramètre d'évaluation primaire ou secondaire)						
			Survie (secondaire)	% (n/N)	84 (67/80)	61 (25/41)	0,004		
				RRI (IC 95 %)	0,37 (0,18-0,77)				
			Survie sans évènement (primaire)	% (n/N)	61 (49/80)	32 (13/41)	0,005		
				RRI (IC 95 %)	0,53 (0,32-0,89)				
			Innocuité (paramètre d'évaluation secondaire)						
			Tout effet indésirable ⁶		% (n/N)	96 (77/80)	98 (40/41)	n.d.	
			Effets indésirables menant à arrêt expérimental		% (n/N)	16 (13/80)	39 (16/41)	n.d.	
			Effets indésirables sévères ⁷		% (n/N)	56 (45/80)	80 (33/41)	n.d.	
			Effets indésirables sérieux ⁸		% (n/N)	76 (61/80)	95 (39/41)	n.d.	
			Effet indésirables sérieux avec résultat fatal ⁹		% (n/N)	16 (13/80)	39 (16/41)	n.d.	
			Désordre respiratoire ¹⁰		% (n/N)	9 (7/80)	29 (12/41)	n.d.	
			Désordre cardiaque		% (n/N)	2 (2/80)	7 (3/41)	n.d.	
			Désordre général		% (n/N)	2 (2/80)	2 (1/41)	n.d.	
			Désordre du système nerveux		% (n/N)	2 (2/80)	0 (0/41)	n.d.	
			Effets indésirables chez ≥20 % ¹¹					n.d.	
			Pyrexie		% (n/N)	56 (45/80)	59 (24/41)	n.d.	
			Constipation		% (n/N)	35 (28/80)	22 (9/41)	n.d.	

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		
					Nusinersen (N = 80)	Contrôle (N = 41)	Valeur de p
			Infection des voies respiratoires supérieures	% (n/N)	30 (24/80)	22 (9/41)	n.d.
			Pneumonie	% (n/N)	29 (23/80)	17 (7/41)	n.d.
			Détresse respiratoire	% (n/N)	26 (21/80)	29 (12/41)	n.d.
			Arrêt respiratoire	% (n/N)	25 (20/80)	39 (16/41)	n.d.
			Atélectasie	% (n/N)	22 (18/80)	29 (12/41)	n.d.
			Vomissement	% (n/N)	18 (14/80)	20 (8/41)	n.d.
			Arrêt respiratoire aigu	% (n/N)	14 (11/80)	24 (10/41)	n.d.
			Reflux gastro-œsophagien	% (n/N)	12 (10/80)	20 (8/41)	n.d.
			Déclin saturation oxygène	% (n/N)	12 (10/80)	24 (10/41)	n.d.
			Toux	% (n/N)	11 (9/80)	20 (8/41)	n.d.
			Dysphagie	% (n/N)	11 (9/80)	22 (9/41)	n.d.
			Effet indésirables sérieux chez ≥10 %¹²				n.d.
			Détresse respiratoire	% (n/N)	26 (21/80)	20 (8/41)	n.d.
			Arrêt respiratoire	% (n/N)	25 (20/80)	39 (16/41)	n.d.
			Pneumonie	% (n/N)	24 (19/80)	12 (5/41)	n.d.
			Atélectasie	% (n/N)	18 (14/80)	10 (4/41)	n.d.
			Arrêt respiratoire aigu	% (n/N)	14 (11/80)	22 (9/41)	n.d.
			Pneumonie d'aspiration	% (n/N)	10 (8/80)	12 (5/41)	n.d.
			Arrêt cardiorespiratoire	% (n/N)	6 (5/80)	12 (5/41)	n.d.
			Arrêt respiratoire	% (n/N)	6 (5/80)	10 (4/41)	n.d.
			Infection virale voies respiratoires supérieures	% (n/N)	4 (3/80)	15 (6/41)	n.d.
			Rétention sécrétions bronchiques	% (n/N)	1 (1/80)	12 (5/41)	n.d.

Conclusion des auteurs : Parmi les nourrissons atteints d'amyotrophie spinale, ceux qui ont reçu du nusinersen étaient plus susceptibles d'être en vie et d'avoir des améliorations de la fonction motrice que ceux du groupe contrôle. Un traitement précoce peut être nécessaire pour maximiser les avantages du médicament.

Remarques : Tous les résultats finaux ont été testés dans l'analyse finale, qui a été menée avec l'utilisation des données collectées jusqu'à la date de la dernière visite (21 novembre 2016). Pour l'analyse finale, les 121 patients qui avaient subi la randomisation et la procédure assignée au moins une fois ont été inclus dans les analyses de comparaison temporelle, et les 110 patients qui avaient été recrutés au moins 6 mois avant la dernière visite du dernier patient ont été inclus dans toutes les autres analyses.¹= résultats intérimaires en date du 15 juin 2016 qui incluent 78 sujets (51 nusinersen et 27 contrôles) et seulement la réponse au jalons-moteur a été mesurée. ²= La réponse aux jalons-moteur a été définie en fonction des scores du HINE-2, qui évalue le développement moteur grâce à l'atteinte de jalons moteurs; dans cet essai, les scores représentaient sept des huit catégories de jalons moteurs, à l'exclusion de la saisie volontaire. Les nourrissons étaient considérés comme ayant une réponse motrice à un jalon s'ils répondaient aux deux critères suivants: amélioration dans au moins une catégorie (c.-à-d. augmentation du score pour le contrôle de la tête, rouler, assis, rampant, debout ou en marchant ≥1 point, une augmentation du score pour donner des coups de pied de ≥2 points, ou accomplissement du score maximal pour les coups de pied) et plus de catégories avec amélioration que de catégories avec aggravation (c.-à-d. dans le score pour le contrôle de la tête, rouler, s'asseoir, ramper, se tenir debout ou marcher de ≥ 1 point ou une diminution du score pour les coups de pied de ≥ 2 points). ³= La ventilation assistée permanente était définie comme une trachéotomie ou une assistance respiratoire pendant au moins 16 heures par jour pendant plus de 21 jours consécutifs en l'absence d'un événement aigu réversible, tel que déterminé par un comité d'évaluation indépendant. ⁴= Pour contrôler un taux d'erreur de type I à 0,05, une stratégie de test hiérarchique a été utilisée, dans laquelle la signification statistique du premier critère d'évaluation principal était requise avant que des conclusions inférentielles puissent être tirées sur le deuxième critère d'évaluation principal et les points finaux secondaires. Le test de la signification statistique des points finaux ultérieurs était subordonné à l'obtention de la signification statistique pour le point final précédent analysé. Les points finaux secondaires sont répertoriés par ordre hiérarchique. Étant donné que la valeur P pour le troisième critère d'évaluation secondaire n'était pas significative, toutes les analyses de point final ultérieures dans la stratégie de test hiérarchique ont été considérées comme exploratoires. (Pour plus de détails, voir l'annexe supplémentaire.) ⁵= Une réponse CHOP INTEND a été définie comme une augmentation d'au moins 4 points par rapport à la valeur initiale du score CHOP

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		
					Nusinersen (N = 80)	Contrôle (N = 41)	Valeur de p
INTEND aux visites de fin d'essai (jours 183, 302 ou 394). ⁶⁼ Pour les nourrissons qui ont eu plus d'un événement indésirable, seul l'événement de la gravité la plus élevée a été compté. ⁷⁼ Les événements indésirables graves ont été définis comme des symptômes provoquant une gêne sévère, une incapacité ou un effet important sur la vie quotidienne. ^{8, 9, 12=} Les événements indésirables graves ont été définis comme tout événement médical indésirable a entraîné la mort ou un risque de décès, d'hospitalisation ou d'hospitalisation prolongée, une incapacité ou une incapacité persistante ou importante, ou une anomalie congénitale ou une malformation congénitale. ^{10, 11, 12=} Ces événements pourraient vraisemblablement être liés à une atrophie musculaire spinale.							
Limites : Les compagnies qui ont financés l'étude (Biogen et Ionis Pharmaceutical Inc) ont collaboré au design, à l'analyse des données, à l'écriture de l'article et à la révision.							

Tableau E-11 Aragon-Gawinska, 2018 – Nusinersen in patient older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						2 copies SMN2 = 15	3 copies SMN2 = 17	Total = 33	Valeur de p
Aragon-Gawinska <i>et al.</i> Neurology 2018 Non mentionné	Étude prospective non comparative avant-après, un centre	Enfants atteints d'AS 5q type 1 ayant débuté leur traitement après l'âge de 7 mois. Âgés de 8,3 à 113,1 mois N= 33	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)						
			HINE-2 modifié ¹	Variation de score total	différence moyenne de la valeur basale (étendue)	1,5 (-1-4)	1,5 (0-9)	1,5 (-1-9)	0,016 ² 0,001 ² 0,000 ²
			CHOP- INTEND	Variation de score total	différence moyenne de la valeur basale (étendue)	3,5 (-2-11)	4 (-2-14)	4 (-2-14)	0,011 ³ 0,024 ³ 0,001 ³
			MF-M-20	Variation de score total	différence moyenne de la valeur basale (étendue) ⁴	7,35 (1,6-8,33)	8,33 (-3,34-13,33)	7.5 (-3,34-23,33)	0,368 ² 0,097 ² 0,039 ²
			MF-M-32	Variation de score total	différence moyenne de la valeur basale (étendue) ⁴	n.d.	2,61 (0-5,22)	2,61 (0-5,22)	n.d.

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
					2 copies SMN2 = 15	3 copies SMN2 = 17	Total = 33	Valeur de p
			Fonction respiratoire (paramètre d'évaluation primaire)					
			Assistance respiratoire (permanente ou non)	% (n/N); différence moyenne de la valeur basale (%)	86,7 (13/15), +26.7	69,2 (9/13), +15,4	69,7 (23/33), +18,2	0,009 ² 0,135 ² 0,002 ²
			Survie (paramètre d'évaluation primaire)					
			Survie	% (n/N)	n.d.	n.d.	100 (33/33)	n.d.
			Fonction oropharngée (paramètre d'évaluation primaire)					
			Besoin en assistance nutritionnelle (tube nasogastrique ou gastrostomie)	% (n/N); différence moyenne de la valeur basale (%)	40 (6/15); +13,3	38,4 (5/13); 0	36,4 (12/33); +9,1	0,273 ² 0,368 ² 0,120 ²
Conclusion des auteurs : Nos résultats sont en ligne avec l'étude de phase 3 du nusinersen chez les patients atteints de SMA1 traités avant l'âge de 7 mois et indiquent que les patients bénéficient de nusinersen même à un stade ultérieur la maladie.								
Remarques : ¹ = réfère à Finkel 2014 et 2017 pour version modifié mais pas de HINE-2 dans Finkel 2014 et HINE-2 conventionnel dans Finkel 2017.								
² = Test de Wilcoxon. ³ = Test Friedman. L'effet du nombre de copies SMN2 n'a été observé dans aucune catégorie. Il a été calculé par le test Mann Whitney U en dehors de la distribution par sexe, qui a été calculée par le test de Pearson χ^2 , et du soutien respiratoire et nutritionnel, qui a également été calculé par le test de Pearson χ^2 , non validé car la taille de l'échantillon était trop petite, et non important. Des tests statistiques paramétriques supplémentaires n'ont montré aucun effet significatif du nombre de copies SMN2 dans aucune catégorie. ⁴ = Calculé par l'INESSS.								
Limites : Petit échantillon et hétérogénéité (âge). Absence de comparateur. Suivi de courte période (6 mois). Des auteurs ont des conflits d'intérêts avec Biogen et autres compagnies.								

Tableau E-12 Mercuri, 2018 – Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy

Auteur Année Étude/Pays	Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Échelle ou habilité	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						Nusinersen (N = 84)	Injection simulée (N = 42)	Différence	valeur-p
Mercuri <i>et al.</i> N Engl J Med, 2018 Étude CHERISH	Étude multicentrique de phase 3, essai comparatif à répartition aléatoire à double insu (NCT02292537)	Enfants atteint d'AS 5q dont l'apparition des symptômes est survenue après l'âge de 6 mois (survenue tardive : SMA de type II ou III). Âge de 2 à 12 ans N = 126 Nusinersen N=84; Injection simulée N=42	Fonction motrice – Évaluation HFMSE ⁵	Variation du score HFMSE	Moyenne des moindres carrés (IC 95 %)	Analyse intermédiaire 4,0 (2,9-5,1) Analyse finale 3,9 (3,0-4,9)	Analyse intermédiaire -1,9 (-3,8-0) Analyse finale -1,0 (-2,5-0,5)	Analyse intermédiaire 5.9 (3.7-8.1) Analyse finale 4.9 (3.1-6.7)	Analyse intermédiaire <0.001 Analyse finale n.d.
				Variation du score HFMSE de ≥ 3 points	% (IC 95 %) RC (IC 95 %)	57 (46-68) s.o.	26 (12-40) s.o.	30.5 (12,7-48,3) 6 (2-15)	n.d. <0.001
			Fonction motrice – Évaluation de l'échelle WHO motor milestone ⁶	Variation du nombre d'étapes atteints	Moyenne des moindres carrés (IC 95 %)	0,2 (0,1-0,3)	-0,2 (-0,4-0)	0,4 (0,2-0,4)	n.d.
				Enfants ayant acquis ≥ 1 nouvelle étape	% (IC 95 %)	20 (11-31)	6 (1-20)	14 (-7-34)	0,08
			Fonction motrice – Évaluation RULM ⁷	Variation du score RULM	Moyenne des moindres carrés (IC 95 %)	4,2 (3,4-5,0)	0,5 (-0,6-1,6)	3,7 (2,3-5,0)	n.d.
			Atteinte de nouvelles habilités motrices	Se tenir debout	% (IC 95 %)	2 (0-8)	3 (0-15)	-1 (-22-19)	n.d.
				Marcher avec assistance	% (IC 95 %)	2 (0-8)	0 (0-10)	2 (-19-22)	n.d.
			Conclusion des auteurs : Comparé à une injection simulée, un traitement intrathécal de nusinersen améliore significativement la fonction motrice d'enfants atteints d'AS tardive (de type II ou de type III). Remarque : Chez les participants de cet étude, les caractéristiques initiales de la maladie étaient généralement similaires à l'exception d'un déséquilibre dans la proportion de patients ayant déjà atteint la capacité de se tenir debout sans soutien (13 % des patients du groupe nusinersen et 29 % du groupe contrôle), de se tenir debout avec assistance (11 % des patients du groupe nusinersen et 19 % du groupe contrôle) ou de marcher avec soutien (24 % de patients dans le groupe nusinersen et 33 % dans le groupe contrôle). Les analyses de cette étude n'a pas fait la distinction entre la population AS 5q de type II et de type III. De plus, il y a plus de participants âgés de < 6 mois que de ≥ 6 mois, ce qui laisse présager une plus forte probabilité de patients atteints d'AS 5q de type II. Des données statistiques simples à évaluer sont manquantes. Parce que la valeur P pour le principal paramètre mesuré était statistiquement significative à une étape intermédiaire du protocole, l'évaluation statistique à l'étape finale (à plus long terme) n'a pas été présentée. À l'étape finale, les analyses concernant la fonction motrice évaluée par les outils HFMSE et RULM ont été réalisées à l'aide de la méthode d'imputation multiple de données manquantes. Le nombre d'enfants avec des données observées pour l'évaluation de 15 mois (étape						

⁵ Les scores de *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded* (HFMSE) vont de 0 à 66, les scores plus élevés indiquant une meilleure fonction motrice.

⁶ L'échelle *WHO motor milestone* comporte six étapes motrices : s'asseoir sans soutien, se tenir debout avec aide, ramper avec les mains et les genoux, marcher avec assistance, se tenir debout seul et marcher seul.

⁷ Les scores *Revised Upper Limb Module* (RULM) vont de 0 à 37, les scores plus élevés indiquant une meilleure fonction motrice.

Auteur Année Étude/Pays	Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Échelle ou habilitéé	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						Nusinersen (N = 84)	Injection simulée (N = 42)	Différence	valeur-p

finale) était de 66/84 dans le groupe nusinersen et 34/42 dans le groupe témoin, et le nombre d'enfants avec des données imputées était de 18 dans le nusinersen groupe et 8 dans le groupe témoin. Les autres analyses n'ont été effectuées qu'avec les sujets dont des données ont été observées. L'étude est de courte durée et l'efficacité à long terme du nusinersen n'est pas démontrée. Des données d'innocuité sont présentées (voir tableau 9). Cette étude est financée par Biogen.

Tableau E-13 Peachmann, 2018 – Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the Expanded Access Program in Germany

Auteur Année Étude/Pays	Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	
					Nusinersen	
					Total= 61	
Pechmann <i>et al.</i> J Neuromuscul Dis 2018 Allemagne	Étude de cohorte ouverte sans groupe comparatif, multicentrique	Enfants atteints d'AS 5q type I Âge de 1 à 93 mois N= 61	Innocuité (paramètre d'évaluation secondaire)			
			Effets indésirables sérieux ¹	% (n)	54,7 (29)	
			Effets indésirables sévères	% (n)	45,3 (24)	
			Inf. voies respiratoires	% (n)	58,5 (31)	
			Arrêt respiratoire aigu	% (n)	15,1 (8)	
			Autres infections	% (n)	7,5 (4)	
			Syndrome post ponction	% (n)	5,7 (3)	
			Réaction de la peau	% (n)	5,7 (3)	
			Crise d'épilepsie	% (n)	1,9 (1)	
			Hypoglycémie aigue	% (n)	1,9 (1)	
			Neutropénie	% (n)	1,9 (1)	
			Œdème et perte de cheveux	% (n)	1,9 (1)	

Conclusion des auteurs : Lors de l'analyse d'un large spectre de patients avec AS de type 1, de nombreux enfants ont montré une amélioration de la fonction motrice après six mois de traitement par nusinersen, ce qui n'est généralement pas attendu dans le cours naturel de la maladie. L'observation et le suivi à long terme des patients présentant des types plus tardifs d'AS sont essentiels pour comprendre l'impact clinique du traitement par nusinersen.

Remarques : ¹= Les événements indésirables sérieux ont été définis comme symptômes entraînant la mort, une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation.

Limites : Conflit d'intérêt des auteurs avec compagnies pharmaceutiques. Pas de comparateur. Tests statistiques peu élaborés. Petit échantillon.

Tableau E-14 Darras, 2019 – Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						Type II= 11	Type III = 17	Total = 28	
Darras <i>et al.</i> Neurology 2019 États-Unis	CS2 (NCT01703988), CS12 (NCT02052791) Étude ouverte non-comparative multicentrique	Enfants atteints d'AS 5q de type II et III ayant fait l'étude CS2 et continuant à l'étude CS12 Âge de 2 à 15 ans N=28 Temps de suivi = 715 jours	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)						
			HFSME	Variation de score total	Différence moyenne de la valeur basale (EC)	+ 10,8 (4,3)	+ 1,8 (0,9)		
				Augmentation de ≥3 points	% (n/N) au jour 253	82 (9/11)	19 (3/16)		
					% (n/N) au jour 1150	78 (7/9)	36 (4/11)		
			Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation secondaire)						
			ULM	Variation de score total	différence moyenne de la valeur basale (EC)	+ 4,0 (2,4)			
				Augmentation de ≥3 points	% (n/N) Au jour 253	45 (5/11)			
					Au jour 1150	56 (5/9)			
			6MWT	Distance parcourue	Distance moyenne parcourue (EC)		253,3 (50,7)		
				Augmentation de distance totale	différence moyenne de la valeur basale (EC)		+ 92,0 (21,5)		
				Augmentation de ≥ 30 m	% (n/N) Au jour 253		50 (6/12)		
					Au jour 1150		100 (8/8)		
			Innocuité (paramètre d'évaluation primaire)						
			Effets indésirables						
			Au moins un		% (n/N)				100 (28/28)
			Syndrome de ponction		% (n/N)				57 (16/28)
			Maux de tête		% (n/N)				46 (13/28)
			Nasopharyngite		% (n/N)				43 (12/28)
Infection voies respiratoire supérieures		% (n/N)				43 (12/28)			
Douleur au site de ponction		% (n/N)				39 (11/28)			

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		
					Type II= 11	Type III = 17	Total = 28
			Douleur au dos	% (n/N)			32 (9/28)
			Scoliose	% (n/N)			29 (8/28)
			Pyrexie	% (n/N)			25 (7/28)
			Contraction conjointe	% (n/N)			21 (6/28)
			Rhinorrhée	% (n/N)			21 (6/28)
			Vomissement	% (n/N)			21 (6/28)
			Effets indésirables sévères				
			Au moins un	% (n/N)			18 (5/28)
			Syndrome de ponction	% (n/N)			7* (2/28)
			Infections voies respiratoire et détresse respiratoire	% (n/N)			4* (1/28)
			Insuffisance respiratoire aiguë et pneumonie virale respiratoire syncytiale	% (n/N)			4* (1/28)
			Reflux vésico-urétéral et pyélonéphrite	% (n/N)			4* (1/28)
Conclusion des auteurs : Un traitement par Nusinersen de plus de 3 ans a entraîné des améliorations de la fonction motrice et une stabilisation de la maladie dans les cohortes d'histoire naturelle. Ces résultats documentent le bénéfice à long terme du nusinersen dans l'AS d'apparition tardive, y compris l'AS de type III. Remarques : Mesures électrophysiologiques non extraites. * = calculé par l'INESSS. Limites : lien temporel entre les études vague. Dose irrégulière pour CS2. Pas de comparateur							

Tableau E-15 De Vivo, 2019 – Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study

Auteur/ Journal et année de publication n/ Pays	Nom/Devi s de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	
						2 copies SMN2 (N = 15)	3 copies SMN2 (N = 10)
De Vivo <i>et al.</i> Neuromuscul Disord 2019 Pays multiples	Étude de cohorte non- randomisée, multicentrique	Sujets atteint d'AS présymptomatiques ayant 2, 3 copies du gène <i>SMN2</i> Âge moyen (ET) au début du traitement : 19,5 (9,29) N = 25 <u>Intervention</u> Injection intrathécale de nusinersen (12 mg); analyse intérimaire où les sujets ont atteints un âge entre 25,7 et 45,4 mois	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation secondaire)				
			CHOP- INTEND	Score intermédiaire atteint	Score moyen (intervalle), différence moyenne de points du score initial	62,1 (48 – 64)	63,4 (58 – 64)
					Différence moyenne de points du score initial (calculé par l'INESSS)	+15,1	+11,5
					Atteinte du score maximal de 64 points	% (n/N)	67 (10/15)
			HINE-2	Score intermédiaire atteint	Score moyen (intervalle), différence moyenne de points du score initial	23,9 (16 – 26), +21,2	26.0 (26 – 26), +22,8
			HINE-1	Atteinte du score 3/3 pour sucer et avaler	% (n/N)	80 (12/15)	100 (10/10)
				Atteinte du score 1/3 pour sucer et avaler	% (n/N)	20 (3/15)	0 (0/10)
			Atteinte de jalon moteur (<i>Who motor milestone</i>)	S'asseoir sans support	% (n/N)	100 (15/15)	100 (10/10)
				Ramper	% (n/N)	87 (13/15)	100 (10/10)
				Se tenir debout avec assistance	% (n/N)	100 (15/15)	100 (10/10)
				Marcher avec assistance	% (n/N)	87 (13/15)	100 (10/10)
				Se tenir debout seul	% (n/N)	80 (12/15)	100 (10/10)
				Marcher seul	% (n/N)	80 (12/15)	100 (10/10)
			Recours à des besoins cliniques (paramètre d'évaluation primaire)				
			Assistance respiratoire permanente (≥16h par jours pour 21 jours et plus)		% (n/N)	0 (0/15)	0 (0/10)
			Assistance respiratoire (≥6h par jours pour plus d'un jour ou trachéotomie)		% (n/N)	27 (4/15)	0 (0/15)
			Assistance nutritionnelle (tube de gastrostomie)		% (n/N)	20 (3/15)	0 (0/10)
			Survie (paramètre d'évaluation primaire)				
			Survie		% (n/N)	100 (15/15)	100 (10/10)
			Manifestation clinique de l'AS (paramètre d'évaluation secondaire)				
			Présence de symptômes cliniques de l'AS à 13 mois		% (n/N), (IC 95 %)	67 (10/15), (39 – 87)	20 (2/10), (4 – 56)
			Présence de symptômes cliniques de l'AS à 24 mois		% (n/N), (IC 95 %)	47 (7/15), (22 – 73)	0 (0/10), (0 – 34)

Auteur/ Journal et année de publication n/ Pays	Nom/Dev s de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	
					2 copies SMN2 (N = 15)	3 copies SMN2 (N = 10)
			Innocuité (paramètre d'évaluation secondaire)			
			Sujets présentant des effets indésirables liés sans aucun doute au traitement	% (n/N)	0 (0/25)	
			Sujets présentant des effets indésirables liés possiblement au traitement	% (n/N)	32 (8/25)	
			Sujets présentant des effets indésirables graves liés possiblement au traitement	% (n/N)	0 (0/25)	
			Sujets présentant des effets indésirables procéduraux	% (n/N)	32 (8/25)	
			Sujets présentant des effets indésirables liés graves procéduraux	% (n/N)	4 (1/25)	
Conclusion des auteurs : Les résultats de l'étude NURTURE démontrent les avantages potentiels de l'initiation du nusinersen pendant la période présymptomatique chez les nourrissons atteints d'AS. Dans cette analyse intermédiaire, de nombreux nourrissons et enfants traités pendant la période présymptomatique ont atteint des étapes motrices dans des délais compatibles avec un développement normal. Les données démontrent la durabilité de l'effet sur une médiane de 2,9 ans de suivi, les enfants continuant à progresser tout au long de l'étude sans preuve de régression soutenue.						
Remarque : Deux des quatre sujets ayant eu recours à une assistance respiratoire n'en avait plus besoin à la date de prise de ces résultats intérimaires. La plupart des participants ont atteint les jalons dans le cadre de la fenêtre établie par l'OMS pour les enfants en bonne santé. Tous les EI considérés par l'investigateur comme possiblement liés au médicament à l'étude (8/25 sujets; 32 %) se sont résolus malgré la poursuite du traitement, à l'exception d'un cas de protéinurie et de clonus. Les EI sont possiblement liés à la procédure de ponction lombaire: ponction lombaire traumatique (n = 1); vomissements (n = 1); hématome sous-dural, inconfort post-intervention (n = 1); maux de tête (n = 1); syndrome de procédure de ponction post-lombaire, hématome du canal rachidien lombaire inférieur, hypertension (n = 1); gonflement post-procédural (n = 1); hématome extradural, tachycardie, difficulté à porter du poids, faiblesse musculaire (n = 1); et hémorragie épidurale, hémorragie sous-arachnoïdienne rachidienne, tachycardie, hyperreflexie (n = 1). Cinq hémorragies près de l'espace thécal chez quatre participants se sont produites dans le cadre de multiples tentatives de ponction lombaire; tous les événements sont survenus lorsque les participants étaient âgés de <6 semaines, et aucun n'était dans le contexte d'une thrombocytopénie. Aucune tendance cliniquement pertinente en ce qui concerne la thrombocytopénie, les anomalies de la coagulation, les anomalies des tests de la fonction hépatique et rénale ou la protéinurie n'a été observée dans la cohorte NURTURE. Aucun cas de cardiopathie, d'insuffisance hépatique, de méningite bactérienne, de méningite aseptique, d'hypersensibilité ou d'hydrocéphalie n'a été observé. L'alanine aminotransférase (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST), la créatine kinase, les taux de créatinine, de cystatine C et de plaquettes sont restés stables au fil du temps.						
Limites : La publication présente des résultats intérimaires d'une étude de cohorte non-randomisée. La qualité méthodologique de cette étude est faible.						

6MWT : 6 minutes walk test; AS : amyotrophie spinale; EC : écart-type; ENCAA : étude comparative avant-après; HFMSE : *Hammersmith functional motor scale expanded*;
n.d. : non disponible; RULM : *revised upper limb module*.

Tableau E-16 Olsson, 2019 – NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	Valeur p
Olsson <i>et al.</i> J Neurol 2019 Suède	Étude observationnelles prospectives	Adultes atteint d'AS 5q de type 1, ayant 2 copies du gène <i>SMN2</i> Âge moyen (intervalle) au début du traitement : 14,4 ± 24,0 mois (1,2 – 92,4) N = 12 <u>Intervention</u> nusinersen pendant 2 à 6 mois	Évaluation de la fonction motrice				
			CHOP-INTEND	Variation du score	Médiane (intervalle)	+13 (3 – 30)	< 0,0001
Conclusion des auteurs : Le nusinersen a normalisé le marqueur de dommages axonaux NFL et corrélé avec l'amélioration motrice chez les enfants atteint d'AS de type 1. Limites : Aucun comparateur. La taille de l'échantillon était petite et le suivi variable de 2 à 6 mois. La qualité méthodologique de cette étude est faible.							

AS : amyotrophie spinale; CHOP-INTEND : Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

Tableau E-17 Walter, 2019 – Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	Valeur p
Walter <i>et al.</i> J Neuromuscul Dis 2019 Allemagne	Étude observationnelles prospectives (ENCAA)	Adultes atteints d'AS 5q de type 3, ayant 3 ou 4 copies du gène <i>SMN2</i> Âge moyen au diagnostic : 20,58 ± 12,53 ans Âge moyen au début du traitement : 35,11 ± 11,72 ans N = 19 (3 copies <i>SMN2</i> , n = 4; 4 copies <i>SMN2</i> , n = 15) <u>Intervention</u> Injection intrathécale de	Évaluation de la fonction motrice				
			RULM	Après 63 jours (n = 19)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale)	32,58 ± 7,31 (+0,26)	0,096
				Après 180 jours (n = 17)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale)	32,76 ± 7,31 (+0,44)	0,163
				Après 300 jours (n = 16)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale)	33,06 ± 7,33 (+0,74)	0,048 <i>d</i> = 0,1; <i>r</i> = 0,05)
			HFMSE	Après 63 jours (n = 19)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale)	36,84 ± 20,65 (+1,75)	0,112
				Après 180 jours (n = 17)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale)	38,59 ± 20,13 (+3,43)	0,153
				Après 300 jours (n = 12)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale)	39,50 ± 20,58 (+4,34)	0,201

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	Valeur p
		nusinersen (12 mg) à 1, 14, 28 et 63 jours, suivi par doses d'entretien tous les quatre mois, jusqu'à 300 jours.	6MWT	Score à 63 jours (n = 11)	Moyenne en mètres ± EC (différence de la valeur basale)	384,73 ± 131,80 (+15,23)	0,058
				Score à 180 jours (n = 12)	Moyenne en mètres ± EC (différence de la valeur basale)	378,83 ± 147,17 (+9,33)	0,002 <i>d = 0,1; r = 0,03</i>
				Score à 300 jours (n = 12)	Moyenne en mètres ± EC (différence de la valeur basale)	377,75 ± 156,60 (+8,25)	0,010 <i>d = 0,1; r = 0,03</i>
Conclusion des auteurs : Un effet léger à long-terme concernant la fonction motrice et le débit de toux maximal est observé chez des adultes atteints de SA de type 3, à la suite de 10 mois de traitement avec du nusinersen. Remarque : Bien que statistiquement non significatif, les auteurs ont noté que 9 sujets de la cohorte ont montré une amélioration du HFSME, dont 5 d'entre eux avec > 3 points. Ces résultats rapportés ne permettent toutefois pas d'apprécier à quel moment du suivi ils ont été constatés. Concernant l'innocuité, les auteurs ont noté qu'aucun événement indésirable grave n'était survenu et aucun signe de néphrotoxicité. Limites : Aucun comparateur. La taille de cohorte et la durée du traitement est trop courte pour évaluer l'efficacité et la durabilité du traitement du nusinersen chez cette population. De plus, la présence de phénotypes hétérogènes (ambulant et non ambulants) avec une grande différence concernant la durée de la maladie peut influencer l'interprétation des données. La qualité méthodologique de cette étude est faible.							

6MWT : 6 minutes walk test; AS : amyotrophie spinale; EC : écart-type; ENCAA : étude comparative avant-après; HFMSE : *Hammersmith functional motor scale expanded*; RULM : *revised upper limb module*

Tableau E-18 Audic, 2020 – Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: A French real-life observational study

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs					
						< 2ans= 30	2-5 ans= 47	6-17 ans= 46	>2 ans= 68	Valeur de p	
Audic <i>et al.</i> Orphanet J Rare Dis 2020 France	Étude non comparative avant-après, multicentrique	Enfants atteints d'AS 5q ayant un type 1 ou 2 traités depuis au moins un an au nisnersen Âgés de 2 à 17 ans N= 204	Évaluation de la fonction motrice								
			HINE-2	Score total	différence moyenne de la valeur basale	+7,5 ¹					<0,001
				Jalons moteurs	Contrôle de la tête	différence moyenne de la valeur basale	+0,7 ²				
			Asseoir		différence moyenne de la valeur basale	+1,4 ²					<0,001
			Agripper		différence moyenne de la valeur basale	0,6 ²					0,008
			Rouler		différence moyenne de la valeur basale	+1,2 ²					0,001
			Ramper		différence moyenne de la valeur basale	+0,5 ²					0,008
			Rester debout		différence moyenne de la valeur basale	+0,5 ²					0,016
			Marcher		différence moyenne de la valeur basale	+0,2 ²					0.25
			MFM	Score total	différence moyenne de la valeur basale		+7 ³	+3 ³	+5	<0,001 0,099 <0,001	
				Score par dimension	différence moyenne de la valeur basale D1		0	-1	0	<0,001 0,099 0,245	
					différence moyenne de la valeur basale D2		+10	+3	+8	<0,001 0,457 <0,001	
					différence moyenne de la valeur basale D3		+10	+6	+7	0,001 0,04 <0,001	

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs				
					< 2ans= 30	2-5 ans= 47	6-17 ans= 46	>2 ans= 68	Valeur de p
			Fonction respiratoire						
			Assistance respiratoire	% (n/N); différence moyenne de la valeur basale (%)	27 (8/30); +10	34 ⁴ (16/47); -2	50 ⁴ (23/46); 0		n.s.
			Fonction oropharyngée						
			Assistance nutritionnelle	% (n/N); différence moyenne de la valeur basale (%)	17 (5/30); +7	13 ⁴ (6/47); 0	11 ⁴ (5/46); 0		n.s.
			Innocuité						
			Nombre total	N				95 ⁶	
			Difficulté avec ponction	N				55 ⁶	
			Maux de tête	N				23 ⁶	
			Syndrome post ponction	N				6 ⁶	
			Nausée et vomissement	N				4 ⁶	
			Asthénie	N				4 ⁶	
			Douleur au dos	N				2 ⁶	
			Fièvre	N				1 ⁶	
			Conclusion des auteurs : Le nusinersen change l'histoire naturelle et la prise en charge des enfants atteints de AS, en particulier pour les formes sévères et chez les jeunes enfants. C'est un traitement bien toléré. Malgré ces améliorations, les patients de types 1 et 2 traités par nusinersen nécessitent toujours des soins de soutien intensifs et restent gravement handicapés. Il y a néanmoins un réel optimisme chez les aidants après 1 an de traitement. Ce traitement soulève de nouveaux défis éthiques.						
Remarques : ¹ = N=20. ² = N= 17. ³ =N 2-5 ans= 33 et N 6-17 ans = 35. ⁴ = d'après la lecture de la figure 3. ⁵ = N= 14. ⁶ = N= 25. Pas de données comparables avec le CHOP-INTEND donc pas inclus.									
Limites : Pas de comparateur, pas de détails sur le dosage et dose de nusinersen, données manquantes, contrôle confusion limité, qualité faible									

Tableau E-19 Chen, 2021 – Real-world respiratory and bulbar comorbidities of SMA type 1 children treated with nusinersen: 2-year single centre Australian experience

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs
Chen <i>et al.</i> Paediatr Respir Rev 2021 Australie	Étude observationnelles rétrospectives et descriptive	Enfants atteint d'AS 5q de type 1 Âge d'apparition des symptômes <6 mois N = 9 <u>Intervention</u> Injection intrathécale de nusinersen (doses de charges et d'entretien pendant au moins 24 mois)	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation secondaire)			
			CHOP INTEND	Augmentation de 4 points par rapport à la valeur basale lors de la dernière évaluation	% (n/N)	89 (8/9)
				Différence moyenne de la valeur basale lors de la dernière évaluation	Nombre de points	+15,9
			Atteinte de jalon moteur	S'asseoir sans support	% (n/N)	89 (8/9)
				Ramper	% (n/N)	0 (0/9)
				Se tenir debout avec assistance	% (n/N)	78 (7/9)
				Marcher avec assistance	% (n/N)	11 (1/9)
				Se tenir debout seul	% (n/N)	22 (2/9)
				Marcher seul	% (n/N)	11 (1/9)
			Recours à des besoins cliniques (paramètre d'évaluation primaire)			
			Assistance respiratoire non invasive		% (n/N); différence moyenne de la valeur basale (%)	67 (6/9); +44
			Assistance nutritionnelle		% (n/N); différence moyenne de la valeur basale (%)	67 (6/9); +44
Survie (outcome exploratoire)						
Survie		% (n/N)	100 (9/9)			
Conclusion des auteurs : Les enfants atteints de SMA1 traités avec du nusinersen ont présenté des comorbidités respiratoires et bulbaires considérables, nécessitant d'importants soins de soutien respiratoire et nutritionnel de soutien. Une surveillance proactive respiratoire et nutritionnelle et la prise en charge sont essentielles chez les patients SMA1 traités par nusinersen.						
Remarque : La fonction motrice n'a pas été évaluée systématiquement aux mêmes moment post-traitement pour chacun des sujets. Les résultats ainsi décrits constituent ceux obtenus lors de leur dernière évaluation de la fonction motrice, allant d'environ 2 mois à 29 mois suivant le début du traitement (voir figure 1). La fonction bulbaire n'a été évalué chez seulement 5 sujets à des temps de suivi indéterminés. Parmi ceux-ci, 3 sujets ont montré des anomalies provoquant l'aspiration de fluides.						
Limites : Cette étude sans comparateur est limitée par une petite taille d'échantillon et un suivi à court terme. Les caractéristiques basales en matière de besoins de soutien (respiratoires et nutritionnelles) diffèrent selon un début tôt ou tardif du traitement suite au diagnostic de la maladie. La conception rétrospective de l'étude ne permettait pas de documenter la morbidité respiratoire gérée avec des soins à domicile. Aucune statistique n'a été effectuée concernant l'évaluation des paramètres d'intérêt. La qualité méthodologique de cette étude est faible.						

AS : amyotrophie spinale; ENCAA : étude comparative avant-après.

Tableau E-20 De Wel, 2021 – Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	Valeur p
De Wel et al. J Neurol 2021 Belgique	Étude observationnelle prospectives (ENCAA)	Adultes atteint d'AS 5q de type 3 et 4, ayant 3 ou 4 copies du gène <i>SMN2</i> Âge moyen (intervalle) au diagnostic : 20,8 (0 – 45) ans Âge moyen (intervalle) au début du traitement : 37,5 22 – 66) ans N = 16 <u>Intervention</u> Injection intrathécale de nusinersen (12 mg) pendant 14 mois	Évaluation de la fonction motrice				
			RULM	Après 6 mois (n = 11)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale; IC 95 %)	28,00 ± 8,54 (0,90; n.d.)	0,10
				Après 14 mois (n = 16)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale; IC 95 %)	28,20 ± 8,41 (1,06; -0,79 – 2,91)	0,24
					Augmentation du score ≥ 2 points, % (n/N)	50 (8/16)	n.d.
			HFMSE	Après 6 mois (n = 16)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale; IC 95 %)	29,4 ± 19,3 (2,1; n.d.)	0,11
				Après 14 mois (n = 16)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale; IC 95 %)	29,4 ± 19,9 (2,1; n.d.)	0,31
					Augmentation du score ≥ 3 points	31 (5/16)	n.d.
			6MWT (chez les sujets ambulatoires)	Après 6 mois (n = 7)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale; IC 95 %)	312 ± 203 (16; n.d.)	0,06
				Après 14 mois (n = 7)	Score moyen ± EC (différence de la valeur basale; IC 95 %)	303 ± 211 (7; -38,42 – 53,27)	0,71
Conclusion des auteurs : Le nusinersen est un traitement efficace et sûr pour les adultes atteints de SA de types 3 et 4. Bien que l'amélioration des scores du HFMSE et du RULM par rapport aux valeurs de base n'ont pas atteint un seuil significatif, une grande proportion de sujets ont présenté une différence minime cliniquement importante dans ces tests fonctionnels.							
Remarque : En comparant les améliorations chez les patients ambulatoires par rapport aux patients non ambulatoire, aucune différence significative n'a été décelée concernant les scores HFMSE et RULM. Aucun sujet traité n'a souffert de néphrotoxicité, de thrombocytopénie ou hyponatrémie.							
Limites : Aucun comparateur. La taille de l'échantillon était relativement petite et le suivi de 14 mois limité. La qualité méthodologique de cette étude est faible.							

6MWT : 6 minutes walk test; AS : amyotrophie spinale; EC : écart-type; ENCAA : étude comparative avant-après; HFMSE : *Hammersmith functional motor scale expanded*; IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; RULM : *revised upper limb module*

Tableau E-21 Hagenacker, 2020 – Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: A non-interventional, multicentre, observational cohort study

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs				
					6 mois= 124	10 mois = 92	14 mois = 57	Valeur de p	
Hagenacker <i>et al.</i> Lancet Neurol 2020 Allemagne	(DRKS000157 02) Étude non comparative prospective multicentrique et observationnell e (ENCAA)	Sujets atteints d'AS 5q avec une délétion homozygote des exons 7, 8 ou les deux, ou avec des mutations hétérozygotes composées Âge de 16 à 65 ans N-124	Évaluation de la fonction motrice (paramètres d'évaluation primaire et secondaire)						
			HFMSE (primaire)	Score total	Score moyen (EC)	22,47 (22,41)	25,52 (22,97)	27,77 (23,47)	<0,0001 <0,0001 <0,0001
					Variation moyenne de la valeur basale (95 % IC)	1,73 (1,05-2,41)	2,58 (1,76-3,39)	3,12 (2,06-4,19)	
				Augmentation de ≥3 pts	% (n/N)	28 (35/124)	35 (33/92)	40 (23/57)	
				Augmentation de ≥10 pts	n/N			5/57	
			RULM (secondaire)	Score total	Score moyen (EC)	21,53 (13,28)	23,27 (12,46)	23,95 (12,42)	0,0007 0,0014 <0,0001
					Variation moyenne de la valeur basale (95 % IC)	0,66 (0,26-1,05)	0,59 (0,15-1,03)	1,09 (0,62-1,55)	n.d.
				↑ 2 pts	% (n/N)	23 (28/120)	n.d.	n.d.	n.d.
				Pas de changement	% (n/N)	61 (74/120)	n.d.	n.d.	n.d.
				↓ 1 pt	% (n/N)	15 (18/120)	n.d.	n.d.	n.d.
				↓ 2 pts	% (n/N)	8 (10/120)	n.d.	n.d.	n.d.
				Maintien	% (n/N)	23 (28/120)	n.d.	n.d.	n.d.
			6MWT (seco ndaire)	Distance parcourue	Distance moyenne (EC)	366,8 (200,8)	363,2 (224,2)	403,0 (225,7)	0,0022 <0,0001 <0,0001

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs				
						6 mois= 124	10 mois = 92	14 mois = 57	Valeur de p	
					Variation moyenne de la valeur basale (95 % IC)	22,1 (8,7-35,6)	31,1 (15,2-47,1)	46,0 (25,4-66,6)	n.d.	
			Innocuité (paramètre d'évaluation secondaire) ¹							
			Nombre total sur les 14 mois de suivi		N	222			n.d.	
			Maux de tête		N	108			n.d.	
			Douleur au dos		N	28			n.d.	
			Nausée		N	56			n.d.	
			Vertige		N	13			n.d.	
			Infection voies resp. sup.		N	5			n.d.	
			Constipation		N	7			n.d.	
			Douleur diffuse		N	1			n.d.	
			Désordre de la rate		N	1			n.d.	
			Acouphène aggravé		N	1			n.d.	
			Infection		N	1			n.d.	
			Méningite		n	1			n.d.	

Conclusion des auteurs : Malgré les limites de la conception de l'étude observationnelle et un lent déclin fonctionnel tout au long de l'évolution naturelle de la maladie, nos données fournissent des preuves sur la sécurité et sur l'efficacité du nusinersen dans le traitement des adultes avec une AS 5q, avec des améliorations cliniquement significatives de la fonction motrice dans une cohorte réelle.

Remarques : ¹ = Effets indésirable recensés sur 7 injection données (durée totale de 14 mois).

Limites : Données manquantes, rétention au fil du temps de moins de 80 %. Qualité méthodologique faible. Pas de comparateur

Tableau E-22 Maggi, 2020 – Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3

Auteur/ Journal et année de publication/ Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		Valeur p
						Type 2	Type 3	
Maggi <i>et al.</i> J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020 Italie	Étude observationnel le rétrospective (ENCAA)	Adultes atteint d'AS 5q de type 2 et 3, ayant 2, 3 ou 4 copies du gène SMN2 Âge médian (intervalle) au diagnostic : 3,0 (0,5 – 17) ans Âge médian (intervalle) au début du traitement : 34 (18-72) ans N = 116 <u>Intervention</u> Injection intrathécale de nusinersen (12 mg) pendant 14 mois	Évaluation de la fonction motrice					
			RULM	Après 6 mois (type 2 : n = 12; type 3 : n = 102)	Changement de score, moyenne ± EC	0,80 ± 1,95	0,31 ± 1,97	Type 2 : n.s.
					Changement de score, médiane (intervalle)	0 (-1 – 6)	0 (-8 – 6)	Type 3 : 0,093
					Augmentation du score ≥ 2 points, % (n/N)	25 (3/12)	21 (21/102)	n.d.
				Après 10 mois (type 2 : n = 9; type 3 : n = 71)	Score moyen ± EC	1,67 ± 1,80	0,61 ± 2,08	Type 2 : 0,057
					Score médian (intervalle)	2 (0 – 5)	0 (-6 – 6)	Type 3 : 0,011
					Augmentation du score ≥ 2 points, % (n/N)	56 (5/9)	24 (17/71)	n.d.
				Après 14 mois (type 2 : n = 5; type 3 : n = 44)	Score moyen ± EC	1,60 ± 1,52	0,86 ± 2,18	Type 2 : n.s.
					Score médian (intervalle)	2 (0 – 3)	0,5 (-6 – 6)	Type 3 : 0,012
					Augmentation du score ≥ 2 points, % (n/N)	60 (3/5)	32 (14/44)	n.d.
			HFMSE	Après 6 mois (type 2 : n = 13; type 3 : n = 103)	Score moyen ± EC	0,15 ± 2,08	1,48 ± 2,28	Type 2 : n.s.
					Score médian (intervalle)	0 (-5 – 5)	1 (-5 – 8)	Type 3 : < 0,0001
					Augmentation du score ≥ 3 points, % (n/N)	8 (1/13)	31 (32/103)	n.d.
				Après 10 mois (type 2 : n = 9; type 3 : n = 75)	Score moyen ± EC	1,00 ± 2,00	2,44 ± 2,80	Type 2 : n.s.
					Score médian (intervalle)	0 (0 – 6)	2 (-3 – 9)	Type 3 : < 0,0001
					Augmentation du score ≥ 3 points, % (n/N)	11 (1/9)	41 (31/75)	n.d.
				Après 14 mois (type 2 : n = 5; type 3 : n = 46)	Score moyen ± EC	1,20 ± 2,68	2,85 ± 2,93	Type 2 : n.s.
					Score médian (intervalle)	0 (0 – 6)	3 (-3 – 11)	Type 3 : < 0,0001
					Augmentation du score ≥ 3 points, % (n/N)	20 (1/5)	52 (24/46)	n.d.
			6MWT (chez les sujets ambulatoires)	Après 6 mois (type 2 : n = 0; type 3 : n = 48)	Score moyen ± EC	s.o.	14,66 ± 27,57	Type 3 : 0,0005
					Score médian (intervalle)	s.o.	11 (-42,2 – 96)	
					Augmentation du score ≥ 30 m, % (n/N)	s.o.	29 (14/48)	n.d.
				Après 10 mois (type 2 : n = 0; type 3 : n = 35)	Score moyen ± EC	s.o.	26,45 ± 34,60	Type 3 : 0,00019
					Score médian (intervalle)	s.o.	25 (-53 – 90)	
					Augmentation du score ≥ 30 m, % (n/N)	s.o.	46 (16/35)	n.d.
				Après 14 mois (type 2 : n = 0; type 3 : n = 24)	Score moyen ± EC	s.o.	23,11 ± 51,20	Type 3 : 0,016
					Score médian (intervalle)	s.o.	20 (-101 – 111)	
					Augmentation du score ≥ 30 m, % (n/N)	s.o.	42 (10/24)	
			Effets indésirables liés au traitement					
			Colique rénale	% (n/N)	0,9 (1/116)		n.d.	
			Anomalies dans les tests de laboratoire	% (n/N)	0 (0/116)		n.d.	

Auteur/ Journal et année de publication/ Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		Valeur p
					Type 2	Type 3	
Conclusion des auteurs : Le nusinersen est un traitement efficace et sûr pour les adultes atteints de SA de types 3 et 4. Bien que l'amélioration des scores du HFMSE et du RULM par rapport aux valeurs de base n'ont pas atteint un seuil significatif, une grande proportion de sujets ont présenté une différence minime cliniquement importante dans ces tests fonctionnels. Remarque : Les auteurs ont effectué des analyses chez les sujets atteints de SA de type3 selon leurs habilités basales à s'asseoir ou marcher. Il s'avère que les changements du score HFMSE est significativement amélioré après 14 mois chez ces 2 sous-groupes, l'augmentation médiane était de 3 points chez les sujets aptes à s'asseoir (p = 0,0014) et de 2 points chez les sujets aptes à marcher (p = 0,00016). En revanche, l'outil d'évaluation RULM n'a permis à 14 mois d'observer que des changements significatifs chez les sujets aptes à s'asseoir (augmentation médiane de 2 points; p = 0,018) alors que les sujets aptes à marcher avaient déjà atteints un score plafonné pour cet outil. Aucun changement pertinent lié au traitement par le nusinersen n'a été observés dans les tests de laboratoire, y compris la créatinine sérique. À l'exception d'un cas nécessitant une hospitalisation, les effets indésirables étaient légers ou modérés et ont été jugés non liés au nusinersen lui-même, mais plutôt à la procédure d'administration. Limites : C'est une étude rétrospective sans comparateur dont la taille de l'échantillon, particulièrement pour la population atteinte de SA de type 2 était relativement petite et le suivi de 14 mois limité. La qualité méthodologique de cette étude est faible.							

6MWT : 6 minutes walk test; AS : amyotrophie spinale; EC : écart-type; ENCAA : étude comparative avant-après; HFMSE : *Hammersmith functional motor scale expanded*; n.d. : non disponible; RULM : revised upper limb module

Tableau E-23 Mendonça, 2021 – Real-world data from nusinersen treatment for patients with later-onset spinal muscular atrophy: A single center experience

Auteur/ Journal et année de publication/ Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs								
Mendonça <i>et al.</i> J Neuromuscul Dis 2021 Brésil	Étude observationnelle rétrospective	Patients atteints d'AS De type 2 et 3 ayant 2, 3 ou 4 copies du gène SMN2 <u>Intervention</u> : Administration intrathécale de nusinersen 12 mg Évaluation HFMSE Nusinersen : âge moyen de 10,6 ans (N = 30) Contrôle : âge moyen de 10,2 ans (N = 37) Évaluation CHOP- INTEND : âge médian de 9 ans, N = 11 (suivi pendant au moins 1 an), N = 7 (suivi pendant 2 ans); pas de groupe contrôle	Groupe 1		Type 2			Type 3			Total (type 2 et 3)		
					Nusinersen (N = 14)	Contrôle N = 20	p	Nusinersen N = 16)	Contrôle N = 17	p	Nusinersen N = 30)	Contrôle N = 37	p
			HFMSE après 12 mois	Variation du nombre de points (ET)	+3,12 (1,26)	-1,45 (0,9)	<0,001	0,00 (0,74)	-2,00 (0,12)	<0,001	1,47 (0,40)	-1,71 (0,02)	<0,001
			HFMSE après 24 mois	Variation du nombre de points (ET)	+4,5 (1,91)	-3,4 (0,24)	<0,001	-1,00 (0,58)	-4,65 (0,19)	<0,001	1,60 (0,60)	-3,93 (0,55)	<0,001
			Groupe 2		Type 2 (N=10) et type 3 (N = 1) traités avec nusinersen								
			CHOP-INTEND après 12 mois (tous; n = 11)	Variation du nombre de points (intervalle)	+2,37 (-5 – 10)								
			CHOP-INTEND après 12 mois (sujets suivis 24 mois); n = 7)	Variation du nombre de points (intervalle)	+1,00 (-5 – 8)								
			CHOP-INTEND après 12 mois (sujets suivis 24 mois); n = 7)	Variation du nombre de points (intervalle)	+3,42 (0 – 14)								
			Groupe 1 et 2		Type 2 (N=24) et type 3 (N = 17) traités avec nusinersen								
			EI liés au traitement	% (n/N)		0 (0/41)							
Conclusion des auteurs : Le nusinersen est efficace pour traiter les sujets atteints de SA de type 2 et 3 après 24 mois de suivi, mais son effet sur la fonction motrice est plus important chez les patients atteints de SA de type 2.													
Remarque : Les sujets dont la durée de la maladie était plus courte ont montré une meilleure réponse au traitement. Malgré l'amélioration fonctionnelle ou la stabilisation motrice, le traitement à l'aide du nusinersen n'a pas empêché la progression de la scoliose.													
Limites : C'est une étude observationnelle monocentrique avec un petit nombre de sujets qui n'a pas été réalisé à l'aveugle. Les résultats de fonction motrice à l'aide de l'outil CHOP-INTEND n'était pas comparés à un groupe contrôle et n'étaient pas accompagnés de statistique. La qualité méthodologique de cette étude est moyenne.													

AS : amyotrophie spinale; CHOP-INTEND : *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; EI : effets indésirables; ET : écart-type; HFMSE : Hammersmith Functional Motor Scale Expanded

Tableau E-24 Osredkar, 2021 – Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs					
					Groupe type 1 = 16	Groupe type 2 = 32	Groupe type 3 = 13	Total = 61	Valeur de p	
Osredkar <i>et al.</i> Eur J Paediatr Neurol 2021 Slovénie République Tchèque	Étude non comparative avant-après	Enfants atteints d'AS 5q de type 1, 2 ou 3 Âgé de 0,2 à 18,8 ans N = 61	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)							
			CHOP-INTEND, HFMS, HFMSE, MFM	Différence de la moyenne géométrique de la valeur basale lors de la dernière évaluation1	Variation du %	+ 10,5 ²	+ 3,8 ²	+ 12,2 ²		< 0,002 < 0,002 0,051
				Amélioration sur une échelle motrice lors de la dernière évaluation	n/N (%)				43/59 (72,9)	
				Statut quo sur une échelle motrice lors de la dernière évaluation	n/N (%)				7/59 (11,9)	
				Déclin sur une échelle motrice lors de la dernière évaluation	n/N (%)	1/16	5/32	2/13	8/59 (13,6)	
			Variation atteinte de jalons- moteur3	Ambulatoire	n/N (%)			0		
				S'asseoir seul	n/N (%)	5/16	1/32			
				Marcher	n/N (%)			1/13		
				Marcher avec support	n/N (%)		1/32			
				Rester debout sans support	n/N (%)		4/32			
Contrôle de la tête		4/16								
Recours à des besoins cliniques (paramètre d'évaluation primaire)										
Augmentation de l'assistance respiratoire	n/N (%), différence moyenne de la valeur basale (%)					19/61 (31,1) ² , +4,9				

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs				
					Groupe type 1 = 16	Groupe type 2 = 32	Groupe type 3 = 13	Total = 61	Valeur de p
Conclusion : Les résultats de notre étude démontrent l'efficacité du traitement par nusinersen chez les patients avec AS de tous types, traités dans plusieurs stades de leur maladie. Un âge plus jeune qui est lié à une initiation du traitement par nusinersen dans notre cohorte de patients et un plus grand nombre de copies SMN2 était lié à un meilleur moteur résultat, mais les patients plus âgés commençant le traitement plus tard peuvent bénéficier de la thérapie avec nusinersen. Nos données soulignent la nécessité d'un diagnostic précoce et d'une mise en route immédiate du traitement idéalement avec l'aide du dépistage néonatal.									
Remarques : ¹ = La différence entre la moyenne géométrique est interprétée en % de variation des scores en pourcentage entre les intervalles de temps. ² = Calculé par l'INESSS. ³ = combinaison des nombres des deux centres.									
Limites : Échantillon petit venant de deux centres. Utilisation de différentes échelles comparées entre elles avec moyenne géométrique. Qualité faible, pas de comparateur.									

Tableau E-25 Szabo, 2020 – Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						Type 1= 10	Type 2= 21	Type 3= 23	Valeur de p
Szabo <i>et al.</i> Europ J Paediatr Neurol 2020 Hongrie	Étude non comparative rétrospective, deux centres	Enfants atteints d'AS 5q de type 1 à 3 traités au nusinersen. Âge de 0,4 à 17,9 ans N= 54	Évaluation de la fonction motrice (paramètres d'évaluation primaire et secondaire)						
			CHOP- INTEND	Score total	Variation moyenne de la valeur basale	Jour 429 +20 ¹ Jour 551 +27,7 ²			0,031 n.d.
			HFMSE	Score total	Variation moyenne de la valeur basale		Jour 429 +7 ³ Jour 551 +5,7 ⁴		0,012 n.s.
							Jour 551 +5,3 ⁵	0,001	
			6MWT	Score total	Variation moyenne de la valeur basale		Jour 307 +33,9 ⁵	0,007	
			Innocuité (paramètre d'évaluation secondaire)						
			Maux de tête		%	8			
			Mal de dos		%	6			
			Vomissement		%	6			
Conclusion des auteurs : D'après nos résultats, le nusinersen a le même profil de sécurité et de tolérance que dans les essais cliniques. Dans une population de patients hétérogènes d'AS de type 1 et 2, le nusinersen a montré une efficacité similaire à celle observée dans les études pivots. Une amélioration cliniquement et statistiquement significative des fonctions motrices était également détectable chez les patients de type 3 avec une distribution d'âge hétérogène.									
Remarques : ¹ : N= 6. ² : N= 3. ³ : N=11. ⁴ : N=7. ⁵ : N=12.									
Limites : Petit échantillon par résultat. Qualité méthodologique faible. Pas de comparateur.									

Tableau E-26 Acsadi, 2021 – Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
					Nusinersen P1 = 14	Contrôle P1 = 7	Nusinersen P2 = 6	
Ascadi <i>et al.</i> Muscle Nerve 2021 États-Unis et Allemagne	ECRA	Enfants atteints d'AS 5q type 1 avec 2 ou 3 copies de SMN2. Âgés de 0 à plus de 18 mois N= 21	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation secondaire)					
			HINE-2 ^{1,2}	Habilité à frapper ≥ 2 points	% (n/N)	14 (2/14)	0	n.d.
				Toucher des orteils	% (n/N)	14 (2/14)	0	n.d.
				Contrôle de la tête ≥ 1points	% (n/N)	36 (5/14)	0	n.d.
				Rouler ≥ 1points	% (n/N)	64 (9/14)	0	n.d.
				S'asseoir ≥ 1points	% (n/N)	64 (9/14)	14 (1/7)	n.d.
				Ramper ≥ 1points	% (n/N)	21 (3/14)	14 (1/7)	n.d.
				Rester debout ≥ 1points	% (n/N)	14 (2/14)	29 (2/7)	n.d.
				Marcher ≥ 1points	% (n/N)	7 (1/14)	0	n.d.
				Amélioration dans plus d'un jalon-moteur	% (n/N)	79 (11/14)	29 (2/7)	n.d.
				Réponse à un jalon-moteur	% (n/N); (Proportion, IC)	79 (11/14) (0,79, 0,52-0,92)	29 (2/7) (0,29, 0,08-0,64)	n.d.
			Fonction respiratoire (paramètre d'évaluation secondaire)					
			Support respiratoire ¹	% de temps moyen	11,3	29,8	28,6	
			Trachéotomie ¹	n/N	0	0	0	
			Innocuité (paramètre d'évaluation primaire)					
			Effets indésirables	% (n/N)	100 (14/14)	86 (6/7)	100 (6/6)	
			Effets ind. modéré/sévère	% (n/N)	100 (14/14)	71 (5/7)	83 (5/6)	
			Effets ind. sévères	% (n/N)	57 (8/14)	43 (3/7)	33 (2/6)	
			Effets ind. du au tx	% (n/N)	0	0	0	
			Effets ind. du au tx	% (n/N)	14 (2/14)	0	0	

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		
					Nusinersen P1 = 14	Contrôle P1 = 7	Nusinersen P2 = 6
			possible				
			Effets ind sérieux	% (n/N)	64 (9/14)	43 (3/7)	67 (4/6)
			Effets ind. menant à arrêt étude	% (n/N)	0	14 (1/7)	0
			Effets ind menant à exclusion	% (n/N)	0	14 (1/7)	0
			Vomissement	% (n/N)	29 (4/14)	14 (1/7)	0
Conclusion des auteurs : Le nusinersen a démontré un profil bénéfice-risque à long terme favorable dans cette vaste population d'individus atteints d'AS infantile ou tardive. Remarques : ¹= résultats au dernier jour d'évaluation soit jour 183, 302 ou 422. ²= augmentation depuis le baseline. Limites : ECRA mais double aveugle arrêté à la partie 2. Le temps de mesure final diffère selon groupe. Étude financée par Biogen et conflits d'intérêts des auteurs avec la compagnie.							

Tableau E-27 Chan 2021- Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 from neonates to young adult: 1 year data from three Asia-Pacific regions

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		
						≤ 2 ans lors du traitement	>2 ans lors du traitement	Valeur de p
Chan <i>et al.</i> J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021 Chine Corée du Sud	Étude rétrospective observationnelle	Enfants atteints d'AS 5q de type 1 Âgé de 0,35 à 294 mois au début du traitement N = 40	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)					
			HINE-2	Différence médiane entre la valeur basale et celle de la dernière évaluation	Variation du nombre de point, (étendue)	+7,5, (0,0-20,0) ¹	+0,5, (0,0-5,0) ²	<0,001 ³ 0,013 ³
				Augmentation de score de 5 points et plus	% (n/N)	61,1 (11/18)	7,1 (1/14)	n.d.
			Atteinte de jalons-moteur	S'asseoir sans aide	% (n/N)	36,4 (8/22)	6,7, (1/15)	n.d.
				Se tenir debout sans aide	% (n/N)	13,6 (3/22)	n.d.	n.d.
			Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation secondaire)					
			CHOP INTEND	Différence moyenne de la valeur basale lors de la dernière évaluation	Variation du nombre de point, (étendue)	+11,0, (1,0-49,0) ⁴	+6,5, (0,0-19,0) ⁴	0,014 ³ 0,005 ³
			Recours à des besoins cliniques (paramètre d'évaluation primaire)					
			Augmentation de l'assistance respiratoire		% (n/N)	21,1 (8/38)		n.d.
			Diminution de l'assistance respiratoire		% (n/N)	21,1 (8/38)		n.d.
			Survie (paramètre d'évaluation primaire)					
			Survie		% (n/N)	97,5 (39/40)		n.d.

Conclusion : Cette étude de cohorte observationnelle rétrospective collaborative multinationale en Asie fournit des données réelles sur le traitement de première année indiquant que le nusinersen est sûr et bénéfique pour les patients atteints d'AS type 1. Le dépistage néonatal qui favorise l'initiation précoce du traitement peut maximiser l'efficacité du traitement.

Remarques : ¹= N= 18, ²= N=14, ³= t-test pairé, ⁴= N=10, Trois patients n'ont pas été inclus dans l'analyse HINE-2 M0, pour les raisons suivantes : un patient n'a pas eu de HINE-2 de base; deux patients n'ont pas subi de HINE-2. Les scores CHOP-INTEND étaient manquants chez 19 patients, pour les deux raisons suivantes : 1) 12 patients n'ont pas fait le CHOP-INTEND : 2) 7 patients avaient des scores CHOP-INTEND incomplets au départ ou à M6 ou M10 donc aucune donnée appariée n'était disponible pour l'analyse.

Limites : Données manquantes, qualité méthodologique faible, manque de détails sur le traitement reçu. Petite taille d'échantillon.

Tableau E-28 Gomez-Garcia, 2021 – Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		Valeur de p	
					Groupe nusinersen = 16	Groupe contrôle = 14		
Gomez-Garcia <i>et al.</i> Pediatr Pulmonol 2021 France	Étude analytique comparant 2 cohortes	Enfants atteints d'AS 5q de type 1c ou 2 Âgé de 3,5 à 11,5 ans au début du traitement pour groupe traitement Âgés de 9,3 ±1,9 ans pour la cohorte contrôle N = 30	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)					
			HINE-2	Différence moyenne de la valeur basale lors de la dernière évaluation	Variation du nombre de point	+ 1 ¹	n.d.	< 0,001
			MFM total	Différence moyenne de la valeur basale lors de la dernière évaluation	Variation du nombre de point	+9 ¹	n.d.	0,030
			MFM-20	Différence moyenne de la valeur basale lors de la dernière évaluation	Variation du nombre de point	+5 ¹	n.d.	0,146
			MFM-32	Différence moyenne de la valeur basale lors de la dernière évaluation	Variation du nombre de point	+9 ¹	n.d.	0,110
			Fonction respiratoire (paramètre d'évaluation primaire)					
			Augmentation de l'assistance respiratoire		% (n/N)	21,1 (8/38)		n.d.
			Diminution de l'assistance respiratoire		% (n/N)	21,1 (8/38)		n.d.
Conclusion : Chez les enfants atteints d'AS de type 2, la performance des muscles respiratoires était significativement mieux après six injections de nusinersen par rapport aux contrôles historiques d'AS Type 2.								
Remarques : ¹ = Calculé par l'INESSS. Pas de comparaison entre les groupes pour la fonction motrice mais comparaison temporelle. Cinq sujets de la cohorte historique ont reçu durant 2 ans du riluzole mais sans changement significatif.								
Limites : Ne semble pas avoir fait un appariement rigoureux entre sujets et cohorte historique mais mention d'appariement pour l'âge. Qualité méthodologique faible. Cohorte de petite taille et hétérogénéité entre les sujets au baseline.								

Tableau E-29 Konersman 2021- Nusinersen treatment of older children and adults with spinal muscular atrophy

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						Sitters = 12	Non-sitters = 19	Ambulatoires = 4	Valeur de p
Konersman <i>et al.</i> Neuromuscul Disord 2021 États-Unis	Étude rétrospective non comparative avant-après	Enfants atteints d'AS 5q de type 1, 2 ou 3 Âgé de 5 à 58 ans N = 35	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)						
			CHOP- INTEND	Relation avec le temps et l'âge	Variation du nombre de points	n. d.	+6	n. d.	0,01
			HINE-2	Relation avec le temps	Variation du nombre de points /mois	n. d.	+2,6	n. d.	0,008
			HFMSE	Relation avec le temps et l'âge	Variation du nombre de points (%) /mois	+3,3	n. d.	n.d. ¹	0,00005
			RULM	Relation avec le temps et l'âge	Variation du nombre de points	+4,4	n. d.	n.d. ²	0,0002
			Innocuité (paramètre d'évaluation primaire) ³						
			Évènements		n	35			n. d.
			Maux de tête liés à la procédure		n (%)	12 (34,3)			n. d.
			Nausée/vomissement liés à la procédure		n (%)	5 (14,3)			n. d.
			Pyrexie		n (%)	6 (17,1)			n. d.
			Maux de dos liés à la procédure		n (%)	7 (20)			n. d.
			Méningites liées à la procédure		n (%)	1 (2,9)			n. d.
			Prothrombine élevée		n (%)	16 (45,7)			n. d.
			Temps de céphaline activé élevé		n (%)	12 (34,3)			n. d.
			Cystatine C élevée		n (%)	1 (2,9)			n. d.
			Hospitalisation (causes non-chirurgicales)		n (%)	13 (37,1)			n. d.

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
					Sitters = 12	Non-sitters = 19	Ambulatoires = 4	Valeur de p
			Pneumonie	n (%)	3 (8,6)			n. d.
			Arrêt respiratoire aigu	n (%)	3 (8,6)			n. d.
			Hypoxie	n (%)	2 (5,7)			n. d.
			Influenza	n (%)	2 (5,7)			n. d.
			Otite mediale	n (%)	1 (2,9)			n. d.
			Enterovirus	n (%)	1 (2,9)			n. d.
			Hématémèse	n (%)	1 (2,9)			n. d.
			Anxiété/tachycardie	n (%)	1 (2,9)			n. d.
			Dysphagie	n (%)	1 (2,9)			n. d.
			Méningite	n (%)	1 (2,9)			n. d.
			G-tube et trachéostomie	n (%)	1 (2,9)			n. d.
			Fracture	n (%)	1 (2,9)			n. d.
Conclusion : Sur la base des résultats de cette étude, nous avons suggéré que le nusinersen est bien toléré et efficace dans le traitement des enfants plus âgés et des patients adultes atteints d'amyotrophie spinale 1, 2 et 3.								
Remarques : La moyenne d'injections entres les sujets est 7,7 (étendue = 4-10) et durée de traitement moyenne de 15 mois (étendue = 0-22 mois). Variation de scores selon des modèles à effets linéaires mixtes. ¹ = L'âge et le temps n'ont pas d'impact sur les scores du HFMSE dans ce sous-groupe (p=0,98). ² = le temps n'a pas d'impact sur les scores du RULM dans ce sous-groupe (p=0,84). ³ =Addition des cas du groupe 5-18 ans et > 18 ans.								
Limites : Échantillon petit, variabilité entre les sujets sur la durée du traitement et le nombre d'injections. Qualité faible, devis rétrospectif, pas de comparateur, échantillon hétérogène pour plusieurs variables, Utilisation d'échelles motrices qui ont été validées pour un groupe de sous-type spécifique de patients SMA enfant et adulte.								

Tableau E-30 Lavie 2021- Nusinersen for spinal muscular atrophy type 1: Real-world respiratory experience

Auteur/ Journal et année de publication/ Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs
Lavie <i>et al.</i> Pédiatr Pulmonol 2021 Israël	Étude prospective dans le monde réel (ENCAA)	Sujets atteint d'AS 5q de type 1	Recours à des besoins cliniques		
		Âge moyen au diagnostic : 4,1 mois	Assistance respiratoire permanente (≥16h/jour)	% (n/N), différence moyenne de la valeur basale (%)	50 (10/20), -10
		Âge médian (intervalle) au début du traitement : 13,5 (1 – 184) mois	Assistance respiratoire (<16h/jour)	% (n/N), différence moyenne de la valeur basale (%)	35 (7/20), +15
		N = 20	Assistance nutritionnelle	% (n/N), différence moyenne de la valeur basale (%)	95 (19/20), +30
		Intervention	Survie		
		Injection intrathécale de nusinersen (12 mg) pendant 2 ans	Survie	% (n/N)	90 (18/20)
Conclusion des auteurs : Suite à un traitement avec du nusinersen, les besoins cliniques en assistance respiratoire chez des sujets atteints de SA de type 1 étaient stables, sans empirer ni améliorer.					
Remarque : Les quatre patients sans assistance respiratoire avant l'initiation du traitement ont eu besoin d'une ventilation assistée pendant la période d'étude, 1 des 4 sujets requérant des soins respiratoires temporaires <16h et 2 des 12 sujets requérant des soins respiratoires ≥16h/j ont terminé sans assistance respiratoire.					
Limites : C'est une étude prospective sans groupe contrôle dans le monde réel qui comporte un groupe hétérogène de sujets dans un large intervalle d'âge au moment du début du traitement à différents stades de leur maladie. Les caractéristiques respiratoires de base et la variabilité de l'utilisation de divers traitements de soutiens respiratoires avant le début du traitement peuvent être considérées comme des variables incontrôlées pouvant avoir un effet sur les résultats respiratoires. La qualité méthodologique de l'étude est faible.					

AS : amyotrophie spinale; ENCAA : étude comparative avant-après.

Tableau E-31 Pane 2021- Type I SMA “new natural history”: Long-term data in nusinersen-treated patients

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	
						AS 5q type 1	Valeur de p
Pane <i>et al.</i> Ann Clin Transl Neurol 2021 Italie	Étude de cohorte ouverte sans groupe comparatif, multicentrique	Enfants atteints d'AS 5q type I avec 1 à 4 copies de <i>SMN2</i> . Âgés de 0,2 mois à 15,92 ans N= 68	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)				
			HINE-2	Variations du score	différence moyenne de la valeur basale (EC)	2,62 (4,39)	< 0,001
				Jalon-moteur s'asseoir 30 secondes	% (n/N) ¹	30,1 [§] (21/68)	<0,001
			Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)				
			CHOP-INTEND	Variations du score	différence moyenne de la valeur basale (EC)	8,66 (9,35)	< 0,001
			Fonction respiratoire (paramètre d'évaluation secondaire)				
			Assistance respiratoire		% (n/N) ¹ ; différence moyenne de la valeur basale	45,6 (31/68); +5,9	0,862
			Survie (paramètre d'évaluation secondaire)				
			Survie		% (n/N)	94,4 [§] (118/125)	n.d.
			Fonction oropharyngée (paramètre d'évaluation secondaire)				
			Assistance nutritionnelle		% (n/N) ¹ ; différence moyenne de la valeur basale	64,7 [§] (44/68); +11,8	0,222
			Conclusion des auteurs : Les résultats suggèrent qu'une certaine amélioration de la fonction motrice peut être observée même après la première année de traitement. Ceci est plus évident chez les nourrissons traités durant les 2 premières années, mais une certaine amélioration peut également être trouvée chez les enfants plus âgés.				
Remarques : Les résultats sont divisés par sévérité de la maladie et groupe d'âge au moment du tx par les auteurs (<7 mois, <2 ans, 2-4 ans, 5-11 ans et 12-19 ans) et seuls les résultats pour l'ensemble du groupe sont rapporté ici. §= Calculé par l'INESSS. ¹ = 68 sujets.							
Limites : Pas de comparateur et pas d'info sur dose de traitement. Les auteurs ont été consultants pour Biogen.							

Extraction des données scientifiques concernant l'efficacité et l'innocuité du risdiplam

Tableau E-32 Baranello, 2020 – FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA)

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	
						En date du 2 juillet 2019	
						Cohorte 2 (high-dose) = 17	Total = 21
Baranello <i>et al.</i> Neuromuscul Disord 2020 (résumé de conférence) 25th International Congress of the World Muscle Society États-Unis, Belgique, Brésil, Chine, Croatie, France, Italie, Japon, Pologne, Russie, Arabie Saoudite, Serbie, Espagne, Suisse, Turquie, Ukraine	FIREFISH (NCT02913482) Étude ouverte non randomisée avec assignation d'un groupe unique de traitement	Enfants atteints d'AS 5q ayant 2 copies du gène SMN2 survenue après l'âge de 28 jours et avant l'âge de 3 mois (type I). Âge de 1 à 7 mois N=21 <u>Intervention</u> Prise orale quotidienne de risdiplam à dose variable (cohorte 1) et 0,2 mg/kg (cohorte 2) pendant 12 mois	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation exploratoire post hoc)				
			CHOP INTEND	Score CHOP-INTEND de ≥ 40 points	% (n/N)	82 (14/17)	
			HINE-2 Atteinte de jalon moteur	Enfants ayant acquis le contrôle de la tête	% (n/N)	53 (9/17)	
				Enfants ayant acquis la capacité de s'asseoir avec ou sans aide		41 (7/17)	
			Survie (paramètre d'évaluation exploratoire post hoc)				
			Survie		% (n/N)		86 (18/21)
			Recours à des besoins cliniques associés à la fonction bulbaire (paramètre d'évaluation primaire)				
			Taux d'enfants nécessitant de la ventilation ou trachéotomie		% (n/N)		0 (0/18)
Conclusion des auteurs : Les parties 1 et 2 de FIREFISH sont en cours dans le monde entier et fourniront des données importantes sur l'efficacité et l'innocuité du risdiplam dans pour l'AS de type 1.							
Remarque : Les paramètres d'intérêts sont exploratoires pour la partie 1 de l'étude. Résultats rapportés en compléments à l'article de Baranello <i>et al.</i> , 2021 car limite de résultats plus récente.							
Limites : Qualité méthodologie de l'étude faible. Résumé de conférence.							

Tableau E-33 Baranello 2021 – Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
					En date du 27 février 2019			
					Cohorte 1 (low- dose) = 4	Cohorte 2 (high- dose) = 17	Total = 21	
Baranello <i>et al.</i> N Engl J Med 2021 États-Unis, Belgique, Brésil, Chine, Croatie, France, Italie, Japon, Pologne, Russie, Arabie Saoudite, Serbie, Espagne, Suisse, Turquie, Ukraine	FIREFISH (NCT02913482) Étude ouverte non randomisée avec assignation d'un groupe unique de traitement	Enfants atteints d'AS 5q ayant 2 copies du gène SMN2 survenue après l'âge de 28 jours et avant l'âge de 3 mois (type I). Âge de 1 à 7 mois N=21 <u>Intervention</u> Prise orale quotidienne de risdiplam à dose variable (cohorte 1) et 0,2 mg/kg (cohorte 2) pendant 12 mois	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation exploratoire post hoc)					
			CHOP INTEND	Contrôle de la tête ¹	% (n/N) (IC 90 %/IC 95 %)	50 (2/4) (10-90/7-93)	53 (9/17) (31-74/28-77)	52 (11/21) (33-71/30-74)
				Atteinte de ≥ 40 points	% (n/N), différence de la valeur basale (%)	25 (1/4), +25	59 (10/17), +59	52 (11/21), +52
				Augmentation de 4 points par rapport à la valeur basale lors de la dernière évaluation	% (n/N) (IC 90 %/IC 95 %)	75 (3/4) (25-99/19-99)	88 (15/17) (67-98/64-99)	86 (18/21) (67-96/64-97)
			BSID-III	S'asseoir sans support au moins 5 secondes	% (n/N), différence de la valeur basale (%)	0 (0/4),0	41 (7/17), +41	33 (7/21), +33
			HINE-2 Atteinte de jalon moteur	Amélioration atteinte de jalons moteur	% (n/N) (IC 90 %/IC 95 %)	25 (1/4) (1-75/1/81)	76 (13/17) (54-92/50-93)	67 (14/21) (46-83/43-85)
				Contrôle de la tête				
				Incapacité à maintenir la tête	% (n/N)	25 (1/4)	18 (3/17)	19 (4/21)
				Vacillements de la tête	% (n/N)	50 (2/4)	24 (4/17)	29 (6/21)
				Maintien de la tête	% (n/N)	0	53 (9/17)	43 (9/21)
				S'asseoir				
				Incapacité à s'asseoir	% (n/N)	25 (1/4)	29 (5/17)	29 (6/21)
				Asseoir avec support aux hanches	% (n/N)	25 (1/4)	12 (2/17)	14 (3/21)
				S'asseoir avec accessoires	% (n/N)	0	18 (3/17)	14 (3/21)
				S'asseoir stable	% (n/N)	0	35 (6/17)	29 (6/21)
				Pivoter assis	% (n/N)	0	0	0
				Incapable de tester	% (n/N)	25 (1/4)	0	5 (1/21)
				Prise volontaire				
				Pas de prise	% (n/N)	0	6 (1/17)	5 (1/21)
				Utilisation de la main entière	% (n/N)	50 (2/4)	18 (3/17)	24 (5/21)
				Index et pouce mais prise immature	% (n/N)	25 (1/4)	41 (7/17)	38 (8/21)
				Prise en pince	% (n/N)	0	29 (5/17)	24 (5/21)
				Habilité à frapper				
				Pas de frappe	% (n/N)	75 (3/4)	24 (4/17)	33 (7/21)
				Frappe horizontale	% (n/N)	0	41 (7/17)	33 (7/21)
			Frappe vers le haut	% (n/N)	0	18 (3/17)	14 (3/21)	
			Touche la jambe	% (n/N)	0	0	0	

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		
					En date du 27 février 2019		
					Cohorte 1 (low- dose) = 4	Cohorte 2 (high- dose) = 17	Total = 21
			Touche les orteils	% (n/N)	0	12 (2/17)	10 (2/21)
			Rouler				
			Ne roule pas	% (n/N)	75 (3/4)	35 (6/17)	43 (9/21)
			Roule sur le côté	% (n/N)	0	29 (5/17)	24 (5/21)
			Roule presque sur le ventre	% (n/N)	0	18 (3/17)	14 (3/21)
			Couché sur le ventre	% (n/N)	0	12 (2/17)	10 (2/21)
			Ramper				
			Ne lève pas la tête	% (n/N)	75 (3/4)	82 (14/17)	81 (17/21)
			Rampe avec l'épaule	% (n/N)	0	12 (2/17)	10 (2/21)
			Avec main tendue	% (n/N)	0	0	0
			Rampe sur l'abdomen	% (n/N)	0	0	0
			Rampe sur les mains et genoux	% (n/N)	0	0	0
			Rester debout				
			Ne supporte pas de poids	% (n/N)	75 (3/4)	88 (15/17)	86 (18/21)
			Supporte poids	% (n/N)	0	6 (1/17)	5 (1/21)
			Debout avec support	% (n/N)	0	0	0
			Reste debout sans aide	% (n/N)	0	0	0
			Marcher				
			Rebondi	% (n/N)	0	0	0
			Marche avec appuis	% (n/N)	0	0	0
			Marche sans aide	% (n/N)	0	0	0
			Ne peut être tester	% (n/N)	75 (3/4)	94 (16/17)	90 (19/21)
			Recours à des besoins cliniques associés à la fonction bulbaire (paramètre d'évaluation exploratoire post hoc)				
			Assistance respiratoire non invasive	% (n/N); différence moyenne de la valeur basale (%)	25 (1/4); +25	18 (3/17); -11 ³	19 (4/21); -5 ³
			Assistance nutritionnelle	% (n/N); différence moyenne de la valeur basale (%)	n.d.	n.d.	19 (4/21); +5
			Survie (paramètre d'évaluation exploratoire post hoc)				
			Survie	% (n/N) (IC 90 %/IC 95 %)	75 (3/4) (22-95/13-96)	94 (16/17) (73-99/65-99)	90 (19/21) (73-97/67-98)
			Survie sans évènement	% (n/N) (IC 90 %/IC 95 %)	75 (3/4) (22-95/13-96)	94 (16/17) (73-99/65-99)	90 (19/21) (73-97/67-98)
			Innocuité (paramètre d'évaluation primaire)				
			Effets indésirables	n			202
			≥ 1 effets indésirables	% (n/N)			100 (21/21)
			Effets indésirables sérieux	n			24
			≥ 1 effets indésirables sérieux	% (n/N)			48 (10/21)
			≥ 1 effets indésirables grade 3-5	% (n/N)			43 (9/21)

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		
					En date du 27 février 2019		
					Cohorte 1 (low- dose) = 4	Cohorte 2 (high- dose) = 17	Total = 21
			Effets indésirables sérieux fatals ⁴	% (n/N)			14 (3/21)
			Effets indésirables communs				
			Pyrexie	% (n/N)			52 (11/21)
			Infection voies respiratoires sup.	% (n/N)			43 (9/21)
			Diarrhée	% (n/N)			29 (6/21)
			Toux	% (n/N)			24 (5/21)
			Vomissement	% (n/N)			24 (5/21)
			Constipation	% (n/N)			19 (4/21)
			Pneumonie	% (n/N)			19 (4/21)
			Infection des oreilles	% (n/N)			14 (3/21)
			Eczéma	% (n/N)			14 (3/21)
			Nasopharyngite	% (n/N)			14 (3/21)
			Inf. voies resp.	% (n/N)			14 (3/21)
			Rhinite	% (n/N)			14 (3/21)
			Problème de dentition	% (n/N)			14 (3/21)
			Inflammation voies respiratoires sup.	% (n/N)			14 (3/21)
			Effets indésirables sérieux communs⁵				
			Pneumonie	% (n/N)			14 (3/21)
			Infection des voies respiratoires	% (n/N)			10 (2/21)
			Infection virale voies respiratoires	% (n/N)			10 (2/21)
			Arrêt respiratoire aigu	% (n/N)			10 (2/21)
			Détresse respiratoire	% (n/N)			10 (2/21)
			Influenza	% (n/N)			5 (1/21)
			Inf. voies resp. sup.	% (n/N)			5 (1/21)
			Atélectasie	% (n/N)			5 (1/21)
			Hypoxie	% (n/N)			5 (1/21)
			Pneumonie d'aspiration	% (n/N)			5 (1/21)
			Pneumothorax	% (n/N)			5 (1/21)
			Arrêt resp.	% (n/N)			5 (1/21)
			Neutropénie	% (n/N)			5 (1/21)
			Arrêt cardiaque	% (n/N)			5 (1/21)
			Perte de poids	% (n/N)			5 (1/21)
			Retard de croissance	% (n/N)			5 (1/21)
			Effets indésirables sérieux				

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs		
					En date du 27 février 2019		
					Cohorte 1 (low-dose) = 4	Cohorte 2 (high-dose) = 17	Total = 21
			grade 3-5				
			Pneumonie	% (n/N)			14 (3/21)
			Infection virale voies respiratoires	% (n/N)			10 (2/21)
			Arrêt respiratoire aigu	% (n/N)			10 (2/21)
			Infection voies respiratoires	% (n/N)			5 (1/21)
			Neutropénie	% (n/N)			5 (1/21)
			Influenza	% (n/N)			5 (1/21)
			Hypoxie	% (n/N)			5 (1/21)
			Pneumonie d'aspiration	% (n/N)			5 (1/21)
			Détresse respiratoire	% (n/N)			5 (1/21)
			Pneumothorax	% (n/N)			5 (1/21)
			Atélectasie	% (n/N)			5 (1/21)
			Arrêt cardiaque	% (n/N)			5 (1/21)
			Arrêt respiratoire	% (n/N)			5 (1/21)
Conclusion des auteurs : Dans l'étude actuelle, le traitement par risdiplam augmente les niveaux de protéine SMN fonctionnelle dans le sang, ce qui implique que le risdiplam déplace l'ARNm d'épissage vers l'expression d'ARNm SMN2 pleine longueur. On ne peut pas dire avec certitude qu'il y a des bénéfices cliniques car les critères cliniques exploratoires ont été analysés a posteriori et ne peuvent être comparés que qualitativement aux cohortes historiques. La deuxième partie de l'étude est en cours pour évaluer l'innocuité et l'effet à long terme du risdiplam dans l'atrophie musculaire spinale de type 1. Remarque : ¹= Défini comme un score de 3 ou plus pour l'élément 12 du CHOP-INTEND. ²= Une amélioration dans un jalon moteur était défini comme une augmentation d'au moins 2 points de la capacité à donner des coups de pied (ou score maximal) ou une augmentation de 1 point du contrôle de la tête, rouler, s'asseoir, ramper, se tenir debout ou marcher. L'aggravation était définie comme une diminution de 2 points de la capacité à donner des coups de pied (ou score le plus bas) ou une diminution de 1 point du contrôle de la tête, du roulement, de la position assise, de la rampe, de la position debout ou de la marche. La prise volontaire a été exclue de la définition. Un nourrisson était classé comme répondeur si plus de jalons moteurs montraient une amélioration que ceux qui montraient une détérioration. ³= Au départ, 4 nourrissons recevaient du support respiratoire en prophylaxie. ⁴= À la date limite de collecte des données (27 février 2019), trois sujets étaient morts. Une infection virale des voies respiratoires est survenue chez une fillette âgée de 7 mois au moment de l'inscription. Les premiers symptômes ont commencé le 5ème jour de l'étude et elle est décédée le 21ème jour de l'étude. L'événement était s'est compliqué par atélectasie bilatérale. Un arrêt cardiaque et une insuffisance respiratoire mortels sont survenus le jour 236 de l'étude chez un nourrisson de sexe féminin qui avait 7 mois au moment de l'inscription et qui recevait une ventilation mécanique concomitante la nuit (pression positive des voies respiratoires à deux niveaux pendant <16 heures par jour) dans le cadre d'une aspiration suspectée. Une infection des voies respiratoires est apparue le jour 386 de l'étude est survenue chez une fillette âgée de 5 mois et 3 semaines au moment de l'inscription. En l'absence de fièvre et en raison de symptômes modérés (congestion nasale et respiration difficile), le nourrisson n'a pas été hospitalisé; l'enfant est décédé un jour après le début de l'infection des voies respiratoires. Un enfant supplémentaire est décédé après la date limite de collecte des données. ⁵= Les événements indésirables les plus courants sont ceux qui ont été signalés chez trois nourrissons ou plus. Limites : Le sponsor a fait les analyses et a payé un professionnel pour écrire le premier jet de l'article. Les résultats d'efficacité sont exploratoires post hoc. Qualité méthodologique faible. Pas de comparateur							

Tableau E-34 Étude FIREFISH (ClinicalTrials.gov, 2021) – Investigate safety, tolerability, PK, PD and efficacy of risdiplam (RO7034067) in infants with type1 spinal muscular atrophy (FIREFISH)

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	
						Partie 2= 41	Valeur de p
Hoffmann-La Roche États-Unis, Belgique, Brésil, Chine, Croatie, France, Italie, Japon, Pologne, Russie, Arabie Saoudite, Serbie, Espagne, Suisse, Turquie, Ukraine	FIREFISH (NCT02913482) Étude ouverte non randomisée avec assignation d'un groupe unique de traitement	Enfants atteints d'AS 5q ayant 2 copies du gène SMN2 survenue après l'âge de 28 jours et avant l'âge de 3 mois (type I). Âge de 1 à 7 mois N= 62 Partie 1= 21 Partie 2= 42 <u>Intervention</u> Prise orale quotidienne de risdiplam à dose variable. Les doses de départ étaient de 0,04 mg / kg, 0,08 mg / kg ou 0,2 mg / kg selon l'âge du participant. Tous les participants ont vu leur dose ajustée à 0,2 mg / kg dans les quelques mois suivant le début du traitement. La dose a été ajustée à 0,25 mg / kg lorsque le participant a atteint l'âge de 2 ans.	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)				
			BSID-III	Taux d'enfants capable de s'asseoir (item 22)	% (90 % CI)	29,3 (17,84-43,07)	< 0,0001 ¹
			Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation secondaire)				
			CHOP INTEND	Contrôle de la tête	% (IC 90 %)	53,7 (39,77-67,13)	< 0,0001 ²
				Atteinte de ≥ 40 points	% (IC 90 %)	56,1 (42,13-69,38)	
				Augmentation de 4 points par rapport à la valeur basale lors de la dernière évaluation	% (IC 90 %)	90,2 (79,05-96,60)	< 0,0001 ³
			BSID-III	Changement dans le score brut total depuis le début	Moyenne (EC)	7,21 (5,71)	n.d.
				Plus haut score moteur			
				Item 9 : contrôle de la tête 15 sec.	%	0	n.d.
				Item 14 : Rouler du côté au dos	%	56,1	n.d.
				Item 22 : s'asseoir sans support 5 sec.	%	29,3	n.d.
				Item 30 : Ramper sur l'estomac	%	0	n.d.
				Item 40 : Tenir debout seul	%	0	n.d.
				Item 42 : Marcher seul	%	0	n.d.
			HINE-2 Atteinte de jalon moteur	Enfants qui réalisent un ensemble moteur	% (n/N) (IC 90 %)	78,0 (64,82-88,04)	<0,0001 ⁴
				Contrôle de la tête			
				Incapacité à maintenir la tête	%	17,1	n.d.
				Vacillements de la tête	%	31,7	n.d.
				Maintien de la tête	%	43,9	n.d.
				S'asseoir			
				Incapacité à s'asseoir	%	31,7	n.d.
				Asseoir avec support aux hanches	%	17,1	n.d.
				S'asseoir avec accessoires	%	19,5	n.d.
			S'asseoir stable	%	14,6	n.d.	

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	
					Partie 2= 41	Valeur de p
			Pivoter assis	%	9,8	n.d.
			Prise volontaire			
			Pas de prise	%	2,4	n.d.
			Utilisation de la main entière	%	29,3	n.d.
			Index et pouce mais prise immature	%	48,8	n.d.
			Prise en pince	%	12,2	n.d.
			Habilité à frapper			
			Pas de frappe	%	12,2	n.d.
			Frappe horizontale	%	58,5	n.d.
			Frappe vers le haut	%	7,3	n.d.
			Touche la jambe	%	4,9	n.d.
			Touche les orteils	%	9,8	n.d.
			Rouler			
			Ne roule pas	%	36,6	n.d.
			Roule sur le côté	%	31,7	n.d.
			Roule presque sur le ventre	%	14,6	n.d.
			Couché sur le ventre	%	9,8	n.d.
			Ramper			
			Ne lève pas la tête	%	85,4	n.d.
			Rampe avec l'épaule	%	2,4	n.d.
			Avec main tendue	%	2,4	n.d.
			Rampe sur l'abdomen	%	0	n.d.
			Rampe sur les mains et genoux	%	0	n.d.
			Impossibilité de tester		2,4	n.d.
			Rester debout			
			Ne supporte pas de poids	%	61,0	n.d.
			Supporte poids	%	17,1	n.d.
			Debout avec support	%	4,9	n.d.
			Reste debout sans aide	%	0	n.d.
			Impossibilité de tester	%	4,9	n.d.
			Pas testé	%	4,9	n.d.
			Marcher			
			Rebondi	%	2,4	n.d.
			Marche avec appuis	%	0	n.d.
			Marche sans aide	%	0	n.d.
			Impossibilité de tester	%	82,9	n.d.
			Pas testé	%	7,3	n.d.
			Recours à des besoins cliniques associés à la fonction bulbaire (paramètre d'évaluation secondaire)			
			Taux d'enfants ne requérant pas de ventilation permanente	% (n/N) (IC 90 %)	92,3 (81,24-96,95)	0,2595 ⁴
			Taux d'enfants ne nécessitant pas de support respiratoire	% (n/N) (IC 90 %)	24,4 (13,87-37,85)	
			Taux d'enfants capables de s'alimenter oralement	% (n/N) (IC 90 %)	82,9 (70,31-91,70)	

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	
					Partie 2= 41	Valeur de p
			Survie (paramètre d'évaluation secondaire)			
			Survie	% (n/N) (IC 90 %)	92,7 (82,16-97,1)	0,0005 ⁵
			Survie sans ventilation	% (n/N) (IC 90 %)	85,4 (73,35-92,24)	<0,0001 ⁶
			Innocuité (paramètre d'évaluation secondaire)			
			≥ 1 effets indésirables	% (n/N)	100	n.d.
			≥ 1 effets indésirables sérieux	% (n/N)	58,5	n.d.
			Taux de sujets avec un effet indésirable sérieux ou non menant à une modification/interruption de traitement			n.d.
			Dû à un effet indésirable		4,9	n.d.
			Dû à un effet indésirable sérieux		2,4	n.d.
			Taux de sujets avec des effets indésirables et des effets indésirables sérieux menant à l'abandon			n.d.
			Dû à un effet indésirable		0	n.d.
			Dû à un effet indésirable sérieux		0	n.d.
			Effets indésirables communs			
			Effets indésirables totaux	% (n/N)	87,80 (36/41)	n.d.
			Troubles de l'œil	% (n)	0 (0)	n.d.
			Infections ou infestations	% (n)	87,8 (36)	n.d.
			Troubles gastro-intestinaux	% (n)	43,9 (18)	n.d.
			Désordres généraux	% (n)	39,02 (16)	n.d.
			Blessures, empoisonnement, complications procédurales	% (n)	0 (0)	n.d.
			Troubles métaboliques et nutritionnels	% (n)	0 (0)	n.d.
			Désordres musculosquelettiques et du tissu conjonctif	% (n)	0 (0)	n.d.
			Troubles du système nerveux	% (n)	0 (0)	n.d.
			Troubles du système sanguin et lymphatique	% (n)	0 (0)	n.d.
			Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	% (n)	0 (0)	n.d.
			Désordres de la peau et du tissu sous-cutané	% (n)	24,39 (10)	n.d.
			Procédures chirurgicales et médicales	% (n)	0 (0)	n.d.
			Effets indésirables sérieux communs			
			Mortalité toute cause	% (n)	7,32 (3)	n.d.
			Effets indésirables sérieux totaux	n	24	n.d.
			Infections ou infestations	% (n)	65,9 (27)	n.d.
			Troubles gastro-intestinaux	% (n)	2,44 (1)	n.d.
			Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	% (n)	19,5 (8)	n.d.
			Investigations	% (n)	0 (0)	n.d.
			Troubles métaboliques et nutritionnels	% (n)	2,44 (1)	n.d.
			Troubles du système sanguin et lymphatique	% (n)	0 (0)	n.d.
			Troubles du système nerveux	% (n)	7,32 (3)	n.d.
			Troubles cardiaques	% (n)	4,88 (2)	n.d.

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs	
					Partie 2= 41	Valeur de p
			Troubles congénital, familial et génétique	% (n)	2,44 (1)	n.d.
Conclusion des auteurs : Il n'y a pas de conclusion disponible sur le site Web de l'étude. Remarque : ¹ = comparé à une performance de 5 % dérivée des données d'histoire., ² = Comparé à une performance de 17 % dérivée des données d'histoire naturelle., ³ = Comparé à une performance de 17 % dérivée des données d'histoire naturelle., ⁴ = Comparé à une performance de 89 % dérivée des données d'histoire naturelle., ⁵ = Comparé à une performance de 60 % dérivée des données d'histoire naturelle., ⁶ = Comparé à une performance de 42 % dérivée des données d'histoire naturelle. Limites : Qualité méthodologique faible. Pas de groupe témoin et pas de répartition aléatoire.						

Tableau E-35 Day 2020 – SUNFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA)

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
						En date du 15 janvier 2020			
						Groupe traitement= 48	Groupe placébo= 49,3	Total = 51	Valeur de p
Day et al. Neuromuscul Disord 2020 (affiche) 25th International Congress of the World Muscle Society États-Unis, Belgique, Brésil, Canada, Chine, Croatie, France, Allemagne, Italie, Japon, Pologne, Russie, Serbie, Espagne, Turquie	SUNFISH (NCT02908685) ECRA à double insu	Personnes atteintes d'AS 5q de type 2 ou 3 ambulants ou non- ambulants. Âge de 2 à 25 ans N=231 <u>Intervention</u> Partie 1 : Prise orale quotidienne de risdiplam (dose variable) ou d'un placébo durant 12 semaines Partie 2 : Prise orale quotidienne de risdiplam (0,25 mg/kg ou 5 mg selon le poids) ou d'un placébo durant 24 semaines	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation exploratoire post hoc)						
			MFM-20 ¹ et MFM-32 ²	Variation de score à 24 mois ³	différence moyenne de la valeur basale	+2	-2		Diff. = 3,99 < 0,0001
				Augmentation de ≥ 3 points dans le score total, analyse pondérée à 24 mois	%	54	17		n.d.
				Augmentation de ≥ 0 points dans le score total, analyse pondérée à 24 mois	%	81	44		n.d.
			Innocuité (paramètre d'évaluation primaire)						
			Nombre total d'effets indésirables		N			737	
			Personnes avec au moins un effet indésirable		N (%)			49 (96)	
			Personnes avec au moins un effet indésirable sérieux		N (%)			15 (29)	
			Nombre total de personnes avec au moins un effet indésirable sérieux menant à l'arrêt du traitement		N (%)			0	
			Nombre total de personnes avec au moins un effet indésirable sérieux menant à une modification/interruption de traitement		N (%)			3 (6)	
			Nombre total de personnes avec au moins un effet indésirable sérieux lié au traitement		N (%)			0	
			Nombre total de personnes avec au moins un effet indésirable menant à l'arrêt du traitement		N (%)			0	
			Nombre total de personnes avec au moins un effet		N (%)			7 (14)	

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
					En date du 15 janvier 2020			
					Groupe traitement= 48	Groupe placébo= 49,3	Total = 51	Valeur de p
			indésirable menant à une modification/interruption de traitement					
			Nombre total de personnes avec au moins un effet indésirable lié au traitement	N (%)			12 (24)	
			Nombre total de personnes avec au moins un effet indésirable lié au traitement menant à l'arrêt du traitement	N (%)			0	
			Nombre total de personnes avec au moins un effet indésirable lié au traitement menant à une modification/interruption de traitement	N (%)			0	
			Nombre de personnes avec des effets indésirables de grade 3-5	N (%)			9 (18)	
			Nombre total de décès	n			0	
			Effets indésirable communs					
			Pyrexie	%			55	
			Toux	%			35	
			Vomissement	%			33	
			Infection des voies respiratoires supérieures	%			31	
			Effets indésirables sérieux communs					
			Pneumonie	%			6	
			Fracture fémorale	%			4	
Conclusion des auteurs : Aucun cas d'effet indésirable lié au traitement n'a conduit à un retrait de l'étude. Les scores totaux au MFM ont montré que le risdiplam améliorait significativement la fonction motrice des patients atteints d'AS type 2 et 3 après 24 mois. Remarque : Les paramètres moteur sont exploratoires pour la partie 1 de l'étude. ¹= le MFM-20 a été utilisé chez des personnes de moins de 6 ans. ² = le MFM-32 a été utilisé chez les personnes de 6 ans et plus ³= selon la lecture du graphique disponible sur l'affiche. Le groupe placebo utilisé pour l'affiche est un groupe provenant des cohortes NatHis-SMA et OLEOS (N= 109) Limites : Affiche de conférence, résultats moteurs exploratoires, groupe placebo provenant d'une autre étude, étude toujours en cours.								

Tableau E-36 Mercuri 2020 – SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA)

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués		Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs				
						En date du 6 septembre 2019				
						Groupe traitement= 120	Groupe placébo= 60	Total = 180	Valeur de p	
Mercuri <i>et al.</i> Eur J Neurol 2020 (affiche) 6th Congress of the European Academy of Neurosciences États-Unis, Belgique, Brésil, Canada, Chine, Croatie, France, Allemagne, Italie, Japon, Pologne, Russie, Serbie, Espagne, Turquie	SUNFISH (NCT02908685) ECRA à double insu	Personnes atteintes d'AS 5q de type 2 ou 3 ambulants ou non- ambulants. Âge de 2 à 25 ans N=231 <u>Intervention</u> Partie 1 : Prise orale quotidienne de risdiplam (dose variable) ou d'un placébo durant 12 semaines Partie 2 : Prise orale quotidienne de risdiplam (0,25 mg/kg ou 5 mg selon le poids) ou d'un placébo durant 24 semaines	Évaluation de la fonction motrice (paramètre d'évaluation primaire)							
			MFM-32	Variation de score à 12 mois ¹		différence moyenne de la valeur basale	+1,5	-0,05		Diff. = 1,55 0,0156
				Augmentation de ≥ 3 points dans le score total, analyse pondérée à 24 mois		%	38	24		0,0469
				Augmentation de ≥ 0 points dans le score total, analyse pondérée à 24 mois		%	70	54		0,0430
			RULM	Variation de score à 12 mois ¹		différence moyenne de la valeur basale	+1,6	0		Diff. = 1,59 0,0028
			HFMSE	Variation de score à 12 mois ¹		différence moyenne de la valeur basale	+0,9	+0,3		Diff. = 0,58 0,3015
			Innocuité (paramètre d'évaluation primaire)							
			Personnes avec au moins un effet indésirable			N (%)	111 (92,5)	55 (91,7)		
			Nombre total d'effets indésirables			N	789	354		
			Personnes avec au moins un effet indésirable sérieux			N (%)	24 (20,0)	11 (18,3)		
			Nombre total de décès			N (%)	0	0		
			Nombre de personnes avec des effets indésirables de grade 3-4			N (%)	21 (17,5)	8 (13,3)		
			Effets indésirable communs							
			Infection des voies respiratoires supérieures			N (%)	38 (31,7)	18 (30,0)		
			Nasopharyngite			N (%)	31 (25,8)	15 (25,0)		
			Pyrexie			N (%)	25 (20,8)	10 (16,7)		
			Maux de tête			N (%)	24 (20,0)	10 (16,7)		
Diarrhée			N (%)	20 (16,7)	5 (8,3)					

Auteur/Journal et année de publication/Pays	Nom/Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion / intervention	Paramètres évalués	Indice d'efficacité	Résultats rapportés par les auteurs			
					En date du 6 septembre 2019			
					Groupe traitement= 120	Groupe placébo= 60	Total = 180	Valeur de p
			Vomissement	N (%)	17 (14,2)	14 (23,3)		
			Toux	N (%)	17 (14,2)	12 (20,0)		
Conclusion des auteurs : Les scores au MFM-32 et au RULM sont améliorés significativement dans le groupe traitement comparé au groupe contrôle. Aucun cas d'effet indésirable lié au traitement n'a conduit à un retrait de l'étude. Le Risdipnam est le premier traitement à avoir des données contrôlées positives dans une large population de patients atteints d'AS. Remarque : ¹= selon la lecture du graphique disponible sur l'affiche. Limites : Affiche de conférence, étude toujours en cours.								

ANNEXE F

Appréciation de la preuve scientifique

Les quatre critères d'appréciation suivants ont été établis pour juger de la qualité des énoncés de preuve scientifique. Chacun de ces critères est associé à des dimensions permettant de mieux circonscrire leur évaluation selon l'échelle proposée (tableau E-1).

Limites méthodologiques des études

Le critère des limites méthodologiques des études juge du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir les données de l'effet d'une intervention sur un résultat d'intérêt sont exemptes de biais associés au plan (devis) et à la conduite de ces études. L'appréciation de ce critère s'effectue en considérant les dimensions suivantes :

- La quantité d'études incluses dans la revue systématique de la littérature pour chaque question d'évaluation. Si la revue systématique est basée sur la revue des études de synthèses (revues systématiques avec ou sans méta-analyse), le nombre d'études primaires incluses dans ces synthèses sera considéré.
- Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation associée au résultat d'intérêt. Selon l'objet de la prise de décision au niveau de la gouverne ou au niveau clinique, une question clinique ou décisionnelle peut être répondu en analysant des résultats issus de différentes sortes de plan d'études ; il peut s'agir d'études quantitatives comparatives ou non comparatives, des études qualitatives ou des études mixtes. Pour la détermination du plan d'étude optimal, voir le tableau C2.
- Les risques de biais incluant l'évaluation de la qualité méthodologique des études. Ce critère permet de juger de l'adéquation 1) du processus adopté pour mener les études selon le plan envisagé et des mesures prises par éliminer les biais potentiels ; et 2) des méthodes de mesure des résultats d'intérêt. L'évaluation du risque de biais et de la qualité méthodologique se fera en fonction des outils proposés.
- La précision qui renvoie au niveau de certitude de l'estimation de l'effet d'une intervention par rapport à un résultat d'intérêt.

Tableau F-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
Qualité méthodologique des études • La quantité d'études incluses dans la synthèse de données. • Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. • Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. • La précision (taille optimale de l'échantillon et puissance statistique)	Qualité très élevée ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. OU ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité élevée ✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. ✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité modérée ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. ✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. Qualité faible ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. Au moins une étude ou une synthèse d'études dont

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
	les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.
Cohérence des études - La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. - La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures	Cohérence très élevée ✓ Toutes les études sont cohérentes. Cohérence élevée ✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée. Cohérence modérée ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude relativement à la question clinique. Cohérence faible ✓ Les études sont incohérentes. Sans objet (1 seule étude)
Impact clinique ou organisationnel - L'importance clinique/organisationnelle/sociale de l'effet. - L'atteinte des objectifs d'intervention.	Impact très élevé ✓ L'impact clinique des résultats est très grand. Impact élevé ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important. Impact modéré ✓ L'impact clinique des résultats est modéré. Impact faible ✓ L'impact clinique des études est limité ou insuffisant.
La généralisabilité - La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. - La possibilité d'adaptation de l'intervention.	Généralisabilité/transférabilité très élevée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont les mêmes que la population et le contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles. Généralisabilité/transférabilité élevée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont similaires à la population et au contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles avec quelques mises en garde.

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
	Généralisabilité/transférabilité modérée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles, mais ils pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population et au contexte ciblés. Généralisabilité/transférabilité faible ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles; il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.
Niveau de preuve	Échelles d'appréciation
L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques d'intérêt reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques (p.ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt (p.ex. communication par le fabricant, résumé de conférence ou affiche, prépublication non révisées par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs), force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés <i>a priori</i> (paramètre principal, secondaire ou exploratoire), risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai (intermédiaire) ou finale, ajustements statistiques ou non, comparaison directe ou non, précision), la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité. Cette appréciation a été faite	Élevé : Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures. Modéré : La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive malgré les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures. Faible : Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures. Insuffisant : Les données disponibles sont insuffisantes ou il y a beaucoup d'incertitude qui demeurent (p.ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt (p.ex. communication par le fabricant, résumé de conférence ou affiche, prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs), analyses

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
indépendamment par deux professionnels scientifiques. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et parfois l'avis d'une troisième personne a été requis. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé, modéré, faible et insuffisant. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats.	exploratoires du critère de jugement (et détermination ou non <i>a priori</i>), comparaison indirecte sans ajustement statistique approprié, etc). La confiance des évaluateurs à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention est faible.

Tableau F-2 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité de l'onasemnogène abéparvovec

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité de l'onasemnogène abéparvovec chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, présymptomatiques ou symptomatiques, comparés ou non à un placebo ou l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes présymptomatiques avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q						
Intervention : Onasemnogène abéparvovec						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Fonction motrice	N = 14 (1 étude dont les résultats sont publiés dans 1 résumé de conférence)	Obtention d'un score d'au moins 50 points sur un total de 64 à l'aide de l'outil CHOP-INTEND en présence d'AS de type 2 (paramètre exploratoire)	Qualité méthodologique	Non applicable	Le résumé de conférence manque d'information pour permettre l'évaluation de la qualité méthodologique.	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	Une seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique important, mais atteinte des objectifs non concluante car résultats d'analyses intermédiaires seulement	
			Généralisabilité	Modéré	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 copies <i>SMN2</i> .	
Acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons moteurs)	N = 29 (1 étude dont les résultats sont publiés dans 2 résumés de conférence)	L'OA pourrait potentiellement apporter des bénéfices sur l'acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons) tel que l'habileté à s'asseoir 30 secondes ou à se tenir debout 3 secondes (paramètres principaux).	Qualité méthodologique	Non applicable	Le résumé de conférence manque d'information pour permettre l'évaluation de la qualité méthodologique.	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	Une seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique important, mais atteinte des objectifs non concluante car résultats d'analyses intermédiaires seulement	
			Généralisabilité	Modéré	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 ou 3 copies <i>SMN2</i> .	
Fonction respiratoire	N = 29 (1 étude dont les résultats sont publiés dans 2 résumés de conférence)	L'OA pourrait potentiellement prévenir le recours à une assistance respiratoire (paramètre secondaire)	Qualité méthodologique	Non applicable	Le résumé de conférence manque d'information pour permettre l'évaluation de la qualité méthodologique.	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	Une seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique important, mais atteinte des objectifs non concluante car résultats d'analyses intermédiaires seulement	
			Généralisabilité	Modéré	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 ou 3 copies <i>SMN2</i> .	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité de l'onasemnogène abéparvovec chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, présymptomatiques ou symptomatiques, comparés ou non à un placebo ou l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes présymptomatiques avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q						
Intervention : Onasemnogène abéparvovec						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Fonction oropharyngée	N = 29 (1 étude dont les résultats sont publiés dans 2 résumés de conférence)	L'OA pourrait potentiellement prévenir le recours à une assistance nutritionnelle (paramètre secondaire)	Qualité méthodologique	Non applicable	Le résumé de conférence manque d'information pour permettre l'évaluation de la qualité méthodologique.	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	Une seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique important, mais atteinte des objectifs non concluante car résultats d'analyses intermédiaires seulement	
			Généralisabilité	Modéré	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 ou 3 copies <i>SMN2</i> .	
Survie	N = 29 (1 étude dont les résultats sont publiés dans 2 résumés de conférence)	L'OA pourrait potentiellement assurer la survie sans assistance respiratoire permanente (paramètre secondaire)	Qualité méthodologique	Non applicable	Le résumé de conférence manque d'information pour permettre l'évaluation de la qualité méthodologique.	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	Une seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique important, mais atteinte des objectifs non concluante car résultats d'analyses intermédiaires seulement	
			Généralisabilité	Modéré	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 ou 3 copies <i>SMN2</i> .	
Innocuité	N = 29 (1 étude dont les résultats sont publiés dans 2 résumés de conférence)	L'OA pourrait entraîner des effets indésirables non graves liés au traitement (paramètre exploratoire)	Qualité méthodologique	Non applicable	Le résumé de conférence manque d'information pour permettre l'évaluation de la qualité méthodologique.	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	Une seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Non applicable	s.o.	
			Généralisabilité	Modéré	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 ou 3 copies <i>SMN2</i> .	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité de l'onasemnogène abéparvovec chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, présymptomatiques ou symptomatiques, comparés ou non à un placebo ou l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1 âgées de moins de 6 mois						
Intervention : Onasemnogène abéparvovec						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Fonction motrice	N = 70 (2 ENCAA incluant 37 participants et 1 résumé de conférence incluant 33 participants) Et N = 28 (étude de cohortes incluant 12 des participants mentionnés précédemment comparé à 16 sujets d'une cohorte historique)	L'OA pourrait potentiellement apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice notamment en augmentant de plus de 10 points, sur un suivi de six mois, le score moyen CHOP-INTEND (paramètre exploratoire).	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (2 ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique : faible Précision : faible	Insuffisant
			Cohérence	Élevé	Toutes les études sont cohérentes	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique modéré	
			Généralisabilité	Modéré	Tous des personnes avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1 âgées de moins de 6 mois, nombre de copie SMA2 inconnu	
Acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons moteurs)	N = 70 (2 ENCAA incluant 37 participants et 1 résumé de conférence incluant 33 participants) Et N = 28 (étude de cohortes incluant 12 des participants mentionnés précédemment comparé à 16 sujets d'une cohorte historique)	L'OA apporte des bénéfices sur l'acquisition de nouvelles habiletés motrices tels que l'habileté à s'asseoir 30 secondes, (paramètre d'évaluation primaire)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (2 ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique : faible Précision : faible	Faible
			Cohérence	Élevé	Toutes les études sont cohérentes	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Impact clinique modéré	
			Généralisabilité	Modéré	Toutes des personnes avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1 âgées de moins de 6 mois, nombre de copie SMA2 inconnu	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité de l'onasemnogène abéparavec chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, présymptomatiques ou symptomatiques, comparés ou non à un placebo ou l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1 âgées de moins de 6 mois						
Intervention : Onasemnogène abéparavec						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Fonction respiratoire	N = 70 (2 ENCAA incluant 37 participants et 1 résumé de conférence incluant 33 participants) Et N = 12 (résumé de conférence incluant 12 des participants pour un suivi de longue durée)	L'OA apporte des bienfaits sur la diminution du recours à une assistance respiratoire permanente (paramètre secondaire)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (2 ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible Précision: faible	Faible
			Cohérence	Élevé	Toutes les études sont cohérentes	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	Impact clinique important	
			Généralisabilité	Modéré	Tous des personnes avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1 âgées de moins de 6 mois, nombre de copie SMA2 inconnu	
Fonction oropharyngée	N = 34 (2 ENCAA)	L'OA pourrait potentiellement aider à la fonction oropharyngée (paramètre secondaire ou exploratoire)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (2 ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible Précision: faible	Faible
			Cohérence	Modéré	Les 2 études sont cohérentes	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Impact clinique positif, mais sans comparateur	
			Généralisabilité	Modéré	Toutes des personnes avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1 âgées de moins de 6 mois, nombre de copie SMA2 inconnu	
Survie	N = 70 (2 ENCAA incluant 37 participants et 1 résumé de conférence incluant 33 participants) Et N = 28 (étude de	L'OA assure la survie sans ventilation permanente pour une période d'au moins 18 à 24 mois (paramètre principal et exploratoire)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (2 ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible Précision: faible	Faible
			Cohérence	Élevé	Toutes les études sont cohérentes	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité de l'onasemnogène abéparvovec chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, présymptomatiques ou symptomatiques, comparés ou non à un placebo ou l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1 âgées de moins de 6 mois						
Intervention : Onasemnogène abéparvovec						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
	cohortes incluant 12 des participants mentionnés précédemment comparé à 16 sujets d'une cohorte historique		Impact clinique de l'intervention	Élevé	Impact clinique important	
			Généralisabilité	Modéré	Tous des personnes avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1 âgées de moins de 6 mois, nombre de copie SMA2 inconnu, survie sans ventilation permanente	
Innocuité	N = 37 (2 ENCAA)	L'OA pourrait entraîner des effets indésirables non graves liés au traitement	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (2 ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique : faible Précision : faible	Faible
			Cohérence	Modéré	Les études sont cohérentes	
			Impact clinique de l'intervention	Non applicable	s.o.	
			Généralisabilité	Modéré	Tous des personnes avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1 âgées de moins de 6 mois, nombre de copie SMA2 inconnu	

Tableau F-3 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité du nusinersen.

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du nusinersen chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes présymptomatiques						
Intervention : Nusinersen						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Fonction motrice	N=25 (1 article incluant 25 participants)	Le nusinersen pourrait apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice en augmentant de plus de 10 points le score moyen CHOP INTEND chez les participants ayant 2 ou 3 copies du gène SMN2 dont 67 % des participants et 100 % respectivement ont obtenu le score maximal au terme du suivi médian de 2,9 ans. Cette tendance s'est aussi reproduite avec l'échelle HINE-2 laquelle est un indicateur global du développement moteur (paramètre secondaire et analyses intermédiaires)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique : faible. Précision : faible	Faible
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (amélioration)	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 ou 3 copies SMN2 âgés entre 3 et 42 jours.	
Acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons moteurs)	N=25 (1 article incluant 25 participants)	Le nusinersen pourrait permettre l'acquisition de nouvelle habileté motrice (marcher, ramper, se tenir debout et marcher) selon le développement d'un jeune enfant (jalons)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique : faible. Précision : faible	Faible
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (amélioration)	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 ou 3 copies SMN2 âgés entre 3 et 42 jours.	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du nusinersen chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes présymptomatiques						
Intervention : Nusinersen						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
		chez plus de 80 % des participants ayant 2 copies du gène SMN2 et 100 % de ceux en ayant 3 (paramètre secondaire et analyses intermédiaires)				
Fonction respiratoire	N=25 (1 article incluant 25 participants)	Le nusinersen pourrait prévenir le recours à une assistance respiratoire au terme d'un suivi médian de 2,9 ans (paramètre primaire et analyses intermédiaires)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible. Précision: faible	Faible
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (amélioration)	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 ou 3 copies SMN2 âgés entre 3 et 42 jours.	
Fonction oropharyngée	N=25 (1 article incluant 25 participants)	Le nusinersen pourrait prévenir le recours à une assistance nutritionnelle au terme d'un suivi médian de 2,9 ans (paramètre secondaire et analyses intermédiaires)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible. Précision: faible	Faible
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (amélioration)	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 ou 3 copies SMN2 âgés entre 3 et 42 jours.	
Survie	N=25 (1 article incluant 25 participants)	Le nusinersen pourrait assurer la survie au terme d'un suivi médian de 2,9 ans (paramètre primaire et analyses intermédiaires)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible. Précision: faible	Faible
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (amélioration)	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 ou 3 copies SMN2 âgés entre 3 et 42 jours.	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du nusinersen chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes présymptomatiques						
Intervention : Nusinersen						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Innocuité	N=25 (1 article incluant 25 participants)	Le nusinersen pourrait potentiellement entraîner des effets indésirables liés au traitement sans gravité apparente et des effets indésirables procéduraux pouvant parfois être graves, mais non fatals au terme d'un suivi médian de 2,9 ans (paramètre secondaire et analyses intermédiaires)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible. Précision: faible	Faible
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	non applicable	s.o.	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude réalisée sur une population d'AS présymptomatique ayant 2 ou 3 copies SMN2 âgés entre 3 et 42 jours.	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du nusinersen chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes atteintes d'AS ayant débuté le traitement à 2 ans et moins						
Intervention : Nusinersen						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Fonction motrice	N=346 (1 article d'ECRA avec 122 participants, 6 articles d'ENCAA avec 215 participants et 1 étude descriptive avec 9 participants)	Les résultats issus d'études observationnelles montrent un gain variant de 4 à 27,7 points au score CHOP INTEND (augmentation d'au moins quatre points - score CHOP INTEND et d'au moins 1,5 points – score HINE-2) chez des personnes âgées de 2 ans et moins au moment de l'initiation du traitement avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q environ un an à trois ans après l'amorce du traitement (paramètre secondaire)	Qualité méthodologique (excluant les données de ClinicalTrials)	Modérée	Plan d'étude : modérée pour ECRA et faible pour ENCAA et descriptif Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: Modéré (moyenne pour ECRA et une ENCAA et faible pour 5 ENCAA et une descriptive) Précision: modérée	Modéré
			Cohérence	Élevée	Gain de score moteur de 4 points significatif pour ECRA. Gain de score moteur de 4 points et plus significatif pour 5 ENCAA et sans comparaison pour 1 ENCAA et 1 étude descriptive.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (amélioration significative)	
			Généralisabilité	Modérée	8 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 1 à 4 copies de SMN2 (2 ENCAA avec nombre de copies indéterminé)	
Acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons moteurs)	N=215 (2 articles d'ECRA avec 143 participants, 3 articles d'ENCAA avec 72 participants)	Le nusinersen pourrait potentiellement, permettre l'acquisition de nouvelle habileté motrice au terme d'environ un an après l'amorce du traitement (paramètre principal et secondaire)	Qualité méthodologique	Modérée	Plan d'étude : fort et modéré pour les ECRA et faible pour ENCAA Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: Modéré (moyenne pour les 2 ECRA et une ENCAA et faible pour deux ENCAA) Précision: modérée	Modérée
			Cohérence	Modérée	1 ECRA montre l'atteinte d'au moins un jalon moteur significative plus grand dans le groupe traitement. 1 ECRA montre des améliorations sur l'acquisition d'habiletés spécifiques dans le groupe traitement mais sans comparaison. 1 ENCAA montre des améliorations significatives sur l'acquisition d'habiletés spécifiques dans le temps. 2 ENCAA montre des améliorations sur l'acquisition d'habiletés spécifiques mais sans comparaison.	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du nusinersen chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes atteintes d'AS ayant débuté le traitement à 2 ans et moins						
Intervention : Nusinersen						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique est important (amélioration significative)	
			Généralisabilité	Modérée	5 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 1 à 4 copies de SMN2 (1 ENCAA avec nombre de copies indéterminé)	
Fonction respiratoire	N=304 (1 article d'ECRA avec 122 participants, 4 articles d'ENCAA avec 153 participants et 2 articles d'études descriptives avec 29 participants)	Le nusinersen ne semble pas apporter de gain sur la fonction respiratoire chez certaines personnes qui ont recours à une assistance respiratoire à l'amorce du traitement. Le nusinersen pourrait aussi potentiellement éviter une détérioration de la fonction respiratoire jusqu'à un an après l'amorce du traitement (paramètre secondaire)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : modéré pour ECRA et faible pour ENCAA et descriptif Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: Modéré (moyenne pour 1 ECRA et une ENCAA et faible pour trois ENCAA et 2 descriptives) Précision: modérée	Faible
			Cohérence	Faible	1 ECRA montre une diminution d'assistance respiratoire permanente non significative, 1 ENCAA montre une diminution d'assistance respiratoire permanente ou non sans comparaison et 3 ENCAA et 2 descriptives montrent une augmentation d'assistance respiratoire sans comparaison.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité (amélioration non significative et détérioration rapportée)	
			Généralisabilité	Modéré	7 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 1 à 4 copies de SMN2 (2 ENCAA avec nombre de copies indéterminé)	
Fonction oropharyngée	N=160 (3 articles d'ENCAA avec 131 participants et 2 articles d'études descriptives avec 29 participants)	Le nusinersen n'apporterait pas de gain chez les personnes qui ont recours à une assistance nutritionnelle à l'amorce du traitement, mais pourrait potentiellement éviter une détérioration de cette fonction jusqu'à un an après l'amorce du traitement	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible pour ENCAA et descriptif Risque de biais : élevé Qualité méthodologique: faible pour tous les articles Précision: faible	Insuffisant
			Cohérence	Modérée	2 ENCAA montre une augmentation du assistance nutritionnelle non significative et 1 ENCAA et 2 études descriptives montrent une augmentation du assistance nutritionnelle sans comparaison.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité (détérioration non significative)	
			Généralisabilité	Faible	5 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 1 à 4 copies de SMN2 (2 ENCAA avec nombre de copies indéterminé)	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du nusinersen chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes atteintes d'AS ayant débuté le traitement à 2 ans et moins						
Intervention : Nusinersen						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
		(paramètre non déterminé explicitement comme primaire, secondaire ou exploratoire)				
Survie	N=300 (1 article d'ECRA avec 122 participants, 4 articles d'ENCAA avec 149 participants et 2 articles d'études descriptives avec 29 participants)	Le nusinersen pourrait augmenter la survie globale avec ou sans assistance respiratoire permanente sur environ un an à trois ans après l'amorce du traitement. (paramètre primaire et secondaire)	Qualité méthodologique	Modérée	Plan d'étude : fort pour ECRA et faible pour ENCAA et descriptif Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: Modéré (moyenne pour 1 ECRA et une ENCAA et faible pour trois ENCAA et 2 descriptives) Précision: modérée	Modéré
			Cohérence	Élevée	L'ECRA montre une survie générale et sans évènement significativement plus grande chez le groupe traitement. Les ENCAA montre un grand taux de survie (plus de 80 %) mais sans comparaison.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique est substantiel (amélioration significative)	
			Généralisabilité	Modérée	7 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 1 à 4 copies de SMN2 (2 ENCAA avec nombre de copies indéterminé)	
Innocuité	N=224 (2 articles d'ECRA avec 143 participants, 2 articles d'ENCAA avec 81 participants)	Des effets indésirables, parfois graves au terme de suivi entre 6 et 36 mois ont été recensés, mais sans lien clair avec le traitement. (paramètre principal et secondaire)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible pour les ECRA (pas de comparaison des EI entre les groupes et faible pour ENCAA) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: Modéré (moyenne pour 2 ECRA et faible pour 2 ENCAA) Précision: faible	Faible
			Cohérence	Modérée	2 ECRA rapportent des EI mais sans comparaison avec le groupe contrôle. 2 ENCAA rapportent des EI sans comparaison.	
			Impact clinique de l'intervention	non applicable	s.o.	
			Généralisabilité	Modérée	4 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 2 ou 3 copies de SMN2 (2 ENCAA avec nombre de copies indéterminé)	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du nusinersen chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes atteintes d'AS ayant débuté le traitement à plus de 2 ans						
Intervention : Nusinersen						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Fonction motrice-fonction motrice globale	N=568 (1 article d'ECRA incluant 126 participants, 6 articles d'ENCAA incluant 375 participants et 1 article d'étude de cohorte incluant 67 participants)	Le nusinersen pourrait apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice globale (augmentation d'au moins trois points - score HFMSE) des personnes atteintes d'AS de type 2, 3 ou 4 entre environ un an et trois ans après l'amorce du traitement (paramètre principal)	Qualité méthodologique	Modérée	Plan d'étude : fort pour ECRA, modéré pour cohorte et faible pour ENCAA Risque de biais : modéré Qualité méthodologique : Modéré (moyenne pour 1 ECRA, faible pour 6 ENCAA et moyenne pour 1 étude de cohorte) Précision: modérée	Modéré
			Cohérence	Modérée	Augmentation significative comparé aux données d'un groupe contrôle ou au temps initial mais certaines ENCAA démontrent des améliorations non significatives.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique est important (amélioration significative pour paramètre principal d'ECRA)	
			Généralisabilité	Modérée	8 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 2 à 5 copies de SMN2 (1 ECRA et 3 ENCAA avec nombre de copies indéterminé)	
Fonction motrice-motricité des membres supérieurs	N=401 (1 article d'ECRA incluant 126 participants, 4 articles d'ENCAA incluant 275 participants)	Le nusinersen pourrait augmenter potentiellement la motricité des membres supérieurs (augmentation d'au moins deux points - score RULM) au terme d'environ un an après l'amorce du traitement (paramètre secondaire)	Qualité méthodologique	Modérée	Plan d'étude : modéré pour ECRA et faible pour ENCAA Risque de biais : modéré Qualité méthodologique : Modéré (moyenne pour 1 ECRA et faible pour 4 ENCAA) Précision: modérée	Faible
			Cohérence	Modérée	Augmentation dans toutes les études mais non significative pour l'ECRA et une ENCAA, significative pour une ENCAA et sans comparaison pour 2 ENCAA	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité (amélioration non significative)	
			Généralisabilité	Modérée	5 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 2 à 5 copies de SMN2 (1 ECRA avec nombre de copies indéterminé)	
Fonction motrice-capacité à marcher	N=357 (6 articles d'ENCAA incluant 357 participants)	Le nusinersen pourrait améliorer la capacité à marcher plus de deux mètres et augmenter la distance de marche d'au moins 30 mètres en 6 minutes au terme d'environ un an après l'amorce du traitement	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible pour ENCAA Risque de biais : élevé Qualité méthodologique : Faible (faible pour 6 ENCAA) Précision: modérée	Faible
			Cohérence	Modérée	Augmentation de la distance dans toutes les études mais significative pour 5 ENCAA et non significative pour une ENCAA.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (amélioration non significative et significative)	
			Généralisabilité	Modérée	6 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 2	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du nusinersen chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes atteintes d'AS ayant débuté le traitement à plus de 2 ans						
Intervention : Nusinersen						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
		(paramètre non déterminé explicitement comme primaire, secondaire ou exploratoire)			à 5 copies de SMN2 (3 ENCAA avec nombre de copies indéterminé)	
Acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons moteurs)	N=189 (1 article d'ECRA incluant 126 participants, 2 articles d'ENCAA incluant 63 participants)	Le nusinersen n'apporterait pas de gain sur l'acquisition de nouvelle habileté motrice au terme de 15 mois après l'amorce du traitement (paramètre secondaire)	Qualité méthodologique	Modérée	Plan d'étude : modéré pour ECRA et faible pour ENCAA Risque de biais : modéré Qualité méthodologique : Modéré (moyenne pour 1 ECRA et 1 ENCAA et faible pour 1 ENCAA) Précision: faible	Faible
			Cohérence	Modérée	1 ECRA montre l'atteinte d'au moins un jalon moteur plus grand dans le groupe traitement mais non significatif. L'ECRA montre des améliorations sur l'acquisition d'habiletés spécifiques dans le groupe traitement mais sans comparaison. 2 ENCAA montre des améliorations sur l'acquisition d'habiletés spécifiques mais sans comparaison.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité (amélioration non significative)	
			Généralisabilité	Faible	3 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 2 à 4 copies de SMN2 (1 ECRA avec nombre de copies indéterminé)	
Fonction respiratoire	N=240 (3 articles d'ENCAA incluant 240 participants)	Le nusinersen n'apporterait pas de gain chez les personnes qui ont recours à une assistance respiratoire à l'amorce du traitement (paramètre non déterminé explicitement comme primaire, secondaire ou exploratoire)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible pour ENCAA Risque de biais : élevée Qualité méthodologique : faible (moyenne pour 1 ENCAA et faible pour 2 ENCAA) Précision: faible	Insuffisant
			Cohérence	Faible	1 ENCAA montre une diminution de l'assistance respiratoire non significative, 1 ENCAA montre une stabilité dans le besoin d'assistance respiratoire sans comparaison et 1 ENCAA montre une augmentation d'assistance respiratoire sans comparaison.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité (amélioration non significative, stabilité et détérioration)	
			Généralisabilité	Faible	3 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 2 à 4 copies de SMN2	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du nusinersen chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes atteintes d'AS ayant débuté le traitement à plus de 2 ans						
Intervention : Nusinersen						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Fonction oropharyngée	N=161 (1 article d'ENCAA incluant 161 participants)	Le nusinersen n'apporterait pas de gain chez les personnes qui ont recours à un assistance nutritionnelle à l'amorce du traitement paramètre non déterminé explicitement comme primaire, secondaire ou exploratoire)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible pour ENCAA Risque de biais : élevée Qualité méthodologique: faible Précision: faible	Insuffisant
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité (maintien du assistance nutritionnelle)	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée sur une population d'AS symptomatique ayant 2 à 4 copies de SMN2.	
Survie	N=40 (1 article d'ENCAA incluant 40 participants)	L'état actuel des connaissances ne permet pas de se prononcer sur l'effet du nusinersen concernant la survie puisque seulement une étude observationnelle, incluant 40 sujets, mais n'ayant pas uniquement des participants âgés de plus de 2 ans à l'initiation du traitement, indique un taux de survie de 97,5 % après un suivi d'un an.	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible pour ENCAA Risque de biais : élevée Qualité méthodologique: moyenne Précision: faible	Insuffisant
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	non applicable	L'impact clinique ne peut s'évaluer (survie sur 1 an avec population ayant initié le traitement à 2 ans et moins et à plus de 2 ans)	
			Généralisabilité	Non applicable	1 étude ont été réalisées sur des populations différentes non distinguées	
Innocuité	N=711 (1 article d'ECRA incluant 126 participants, 6 articles incluant 644 participants et 1 article d'étude	Des effets indésirables, parfois graves au terme de suivi entre 9 et 24 mois ont été recensés, mais sans lien clair avec le traitement (paramètre secondaire)	Qualité méthodologique	Faible	Plan d'étude : faible pour ECRA (pas de comparaison des EI entre les groupes), modéré pour cohorte et faible pour ENCAA Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: : Modéré (moyenne pour 1 ECRA, faible pour 6 ENCAA et moyenne pour 1 étude de cohorte) Précision: modérée	Faible
			Cohérence	Modérée	Toutes les études rapportent des EI mais pas de comparaisons	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du nusinersen chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes atteintes d'AS ayant débuté le traitement à plus de 2 ans						
Intervention : Nusinersen						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					entre les groupes.	
			Impact clinique de l'intervention	non applicable	s.o.	
	de cohorte incluant 67 participants)		Généralisabilité	Modérée	8 études réalisées sur une population d'AS symptomatique ayant 2 à 4 copies de SMN2 (1 ECRA et 2 ENCAA avec nombre de copies indéterminé)	

Tableau F-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité du risdiplam.

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du risdiplam chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes atteintes d'AS de type 1						
Intervention : Risdiplam						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Fonction motrice	N=62 (1 article incluant 21 participants et 1 site Web incluant 42 participants)	Le risdiplam pourrait potentiellement apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice globale (au moins 40 points - score CHOP-INTEND) de personnes âgées d'un à sept mois avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1 (paramètre exploratoire dans l'article et secondaire sur le site)	Qualité méthodologique (excluant les données de ClinicalTrials)	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude descriptive) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible. Précision: faible	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (amélioration de 4 points et de score de plus de 40 points)	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée chez une population d'AS symptomatique de type 1.	
Acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons moteurs)	N=62 (1 article incluant 21 participants et 1 site Web incluant 42 participants)	Le risdiplam pourrait potentiellement permettre l'acquisition de nouvelle habileté motrice (paramètre exploratoire dans l'article et principal sur le site)	Qualité méthodologique (excluant les données de ClinicalTrials)	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude descriptive) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible. Précision: faible	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (amélioration significative d'acquisition pour des habiletés spécifiques)	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée chez une population d'AS symptomatique de type 1.	
Fonction respiratoire	N=62 (1 article incluant 21 participants et 1 site Web incluant 42 participants)	Le risdiplam pourrait avoir peu ou pas d'effet sur la fonction respiratoire chez les personnes ayant recours à une assistance respiratoire	Qualité méthodologique (excluant les données de ClinicalTrials)	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude descriptive) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible. Précision: faible	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de	Faible	L'impact clinique est limité (diminution d'assistance respiratoire	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du risdiplam chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes atteintes d'AS de type 1						
Intervention : Risdiplam						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
		à l'amorce du traitement, mais pourrait potentiellement éviter une détérioration de ces fonctions (paramètre exploratoire dans l'article et secondaire sur le site)	l'intervention		non significative)	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée chez une population d'AS symptomatique de type 1.	
Fonction oropharyngée	N=62 (1 article incluant 21 participants et 1 site Web incluant 42 participants)	Le risdiplam pourrait potentiellement apporter un gain de la fonction oropharyngée chez les personnes qui ont recours à une assistance nutritionnelle à l'amorce du traitement, et pourraient aussi potentiellement éviter une détérioration de ces fonctions (paramètre exploratoire dans l'article et secondaire sur le site)	Qualité méthodologique (excluant les données de ClinicalTrials)	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude descriptive) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible. Précision: faible	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (diminution ou maintien du assistance nutritionnelle)	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée chez une population d'AS symptomatique de type 1.	
Survie	N=62 (1 article incluant 21 participants et 1 site Web incluant 42 participants)	Le risdiplam pourrait potentiellement augmenter la survie globale avec ou sans assistance respiratoire permanente (paramètre exploratoire dans l'article et secondaire sur le site)	Qualité méthodologique (excluant les données de ClinicalTrials)	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude descriptive) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible. Précision: faible	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique est substantiel (amélioration significative du taux de survie)	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée chez une population d'AS symptomatique de type 1.	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du risdiplam chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à l'histoire naturelle de la maladie ?						
Population : Personnes atteintes d'AS de type 1						
Intervention : Risdiplam						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Innocuité	N=62 (1 article incluant 21 participants et 1 site Web incluant 42 participants)	Le risdiplam pourrait potentiellement entraîner des effets indésirables; les effets indésirables constatés ne sont toutefois pas clairement définis comme étant reliés au traitement (paramètre primaire dans l'article et secondaire sur le site)	Qualité méthodologique (excluant les données de ClinicalTrials)	Faible	Plan d'étude : faible (1 étude descriptive) Risque de biais : modéré Qualité méthodologique: faible. Précision: faible	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	non applicable	s.o.	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée chez une population d'AS symptomatique de type 1.	

Question d'évaluation: Quelle est l'efficacité et le profil d'innocuité du risdiplam chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparés ou non à un placebo ou à toute autre thérapie ?						
Population : Personnes atteintes d'AS de type 2 ou 3						
Intervention : Risdiplam						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Fonction motrice	N=231 (1 affiche incluant 51 participants et 1 affiche incluant 180 participants)	Le risdiplam pourrait apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice globale (score au MFM et score au HFMSE) de personnes âgées de 2 à 25 ans avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 2 ou 3 (paramètre primaire et exploratoire)	Qualité méthodologique	Sans objet	La qualité méthodologique n'a pas été faite pour des publications non révisées par les pairs	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (amélioration de score total, de plus de 3 points ou plus de 0 point significative mais qualité méthodologique non évaluée)	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée chez une population d'AS symptomatique de type 2 ou 3.	
Fonction motrice-motricité des membres supérieurs	N=231 (1 affiche incluant 51 participants et 1 affiche incluant 180 participants)	Le risdiplam pourrait potentiellement augmenter la survie globale avec ou sans assistance respiratoire permanente (paramètre secondaire)	Qualité méthodologique (excluant les données de ClinicalTrials)	Sans objet	La qualité méthodologique n'a pas été faite pour des publications non révisées par les pairs	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est modéré (amélioration de score total significative mais qualité méthodologique non évaluée)	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée chez une population d'AS symptomatique de type 1.	
Innocuité	N=231 (1 affiche incluant 51 participants et 1 affiche incluant 180 participants)	Le risdiplam pourrait potentiellement entraîner des effets indésirables non graves pouvant être liés au traitement (paramètre secondaire)	Qualité méthodologique (excluant les données de ClinicalTrials)	Sans objet	La qualité méthodologique n'a pas été faite pour des publications non révisées par les pairs	Insuffisant (sujet à être modifié à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs)
			Cohérence	Sans objet	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	non applicable	s.o.	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée chez une population d'AS symptomatique de type 1.	

ANNEXE H

Commentaires des lecteurs externes

Tableau H 1 Traitement des commentaires du premier lecteur externe

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DES AUTEURS
Pascal Bédard, pharmacien, CHU Sainte-Justine		
1. Contenu général :		
1.1. L'état des connaissances est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Le vocabulaire est adapté, mais la masse d'information et de résultats différents en rend la lecture de certains résumés d'études ardue et ennuyeuse. Un bon exemple est la section 5.3.2.1 sur l'acquisition de nouvelles habiletés motrices. Une énumération de près de 2 pages s'ensuit. Un tableau rendrait le tout visuellement plus attrayant et faciliterait la compréhension rapide du contenu. Par ailleurs, d'autres tableaux résumés pourraient faciliter la lecture du texte dans d'autres sections.	Aucune action requise Chacune des sections (évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de chaque traitement pour des populations déterminées) comporte une description narrative des résultats de chacun des paramètres d'évaluation qui est suivi de résumés dans des encadrés bleus.	
1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? Oui, peu de termes très techniques. Les références à certaines études sont limitées au minimum.	Aucune action requise	
1.3. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? On évite les enjeux éthiques et économiques qui sont bien présents dans ce dossier. Par contre, le présent état des connaissances mentionne que ceux-ci sont pris en considération dans un autre avis.	Les questions concernant les aspects économiques et éthiques n'étaient pas un paramètre d'intérêt pour l'état des connaissances sur l'efficacité et l'innocuité des traitements de l'AS. Toutefois, tel que mentionné dans le rapport, ces aspects sont considérés dans l'avis sur le dépistage néonatal de l'AS réalisé en parallèle par l'INESSS.	
1.4. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? La présentation des données n'est pas concise, mais reflète néanmoins la multiplicité des issues et populations observées au cours des différentes études menées sur des médicaments en AS. J'aurais personnellement apprécié avoir accès au détail de l'évaluation du niveau de preuve scientifique pour chaque paramètre, mais je ne pense pas qu'on l'affiche	L'évaluation du niveau de preuve scientifique pour chaque paramètre d'intérêt est détaillée dans les annexes complémentaires de cet état des connaissances.	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Pascal Bédard, pharmacien, CHU Sainte-Justine	
dans ce genre d'état des connaissances. Néanmoins l'analyse du niveau de preuve scientifique m'apparaissait bonne tout le long du document.	
1.5. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Les sections « En bref » résument bien l'état des connaissances pour les différents paramètres et risquent d'être consultés fréquemment.	Aucune action requise
1.6. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? La section « conclusion » est plus vague que le reste du document, mais fait bien ressortir qu'un traitement précoce semble associé à une meilleure réponse	Aucune action requise
1.7. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Voir mes commentaires dans le texte.	Les commentaires intégrés au rapport concernant les références ont été notés. Une réponse à ces commentaires se trouvent à la section contenu spécifique.
2. Contenu spécifique : Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.	
p. iii : Résumé des résultats sur le nusinersen Il faudrait mentionner à cet endroit ou un peu plus tôt dans cette section qu'il s'agit d'une administration intrathécale. Cette caractéristique peut en limiter l'administration dans certains cas et mérite donc selon moi d'être présente dans l'introduction.	La précision suivante a été ajoutée au début de la section résultats du résumé : Un des traitements est une thérapie génique administrée par voie intraveineuse, l'OA qui introduit un gène <i>SMN1</i> complet dans les cellules neuronales motrices avec un vecteur viral. Les deux autres traitements, le nusinersen, administrée par voie intrathécale, et le risdiplam, administré par voie orale, accroissent le taux d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'acide ribonucléique messager (ARNm) du gène <i>SMN2</i> .
p. viii : Sigles et abréviations Une rapide recherche Google ne trouve aucune citation des termes exacts « gene 1 de smn » (ou 2). Les gènes se nommant exactement SMN1 et SMN2, je ne crois pas qu'il faille les définir.	<i>SMN1</i> et <i>SMN2</i> a été retiré de la section abréviation

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Pascal Bédard, pharmacien, CHU Sainte-Justine	
p.10 : Introduction On n'a pas encore mentionné la protéine SMN. On dirait qu'il manque une phrase expliquant que cette atrophie est due à un déficit de production de la protéine SMN. (la dernière phrase de ce paragraphe devrait-elle être déplacée plus haut ?)	La précision suivante a été ajoutée au début de la section problématique de l'introduction : L'AS se caractérise par une faiblesse et une atrophie musculaire due à la perte progressive et irréversible des neurones moteurs qui produisent la protéine SMN situés dans la moelle épinière et dans le tronc cérébral.
p.10 : Introduction Devrions-nous plutôt parler de 5 types alors que la figure intègre le type 0 ?	La modification du nombre de types a été faite pour bel et bien inclure les types de 0 à 4.
p.19 Mécanisme d'action de l'OA Novartis tient un registre (RESTORE) de l'administration de OA chez les enfants de 6 mois et plus. On y répertorie même l'administration d'OA chez des enfants de ≥ 2 ans (https://www.novartis.com/news/media-releases/new-zolgensma-data-demonstrate-age-appropriate-development-when-used-early-real-world-benefit-older-children-and-durability-5-years-post-treatment)	La précision suivante a été ajoutée au paragraphe du mécanisme d'action de l'OA : L'administration répétée du traitement ainsi qu'une utilisation chez des personnes plus âgées que 8 mois n'est pas recommandé en raison d'une réponse immunitaire au VAA9 acquise à la suite d'une première infusion du traitement ou probable chez des enfants plus âgés. La monographie du produit indique que l'efficacité et l'innocuité du produit n'a pas été établis encore dans les études cliniques pour ces indications.
p.22 et 24 : AVXS-101-LT-001 L'étude a été récemment publiée DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1272	Une veille des publications a été faite jusqu'au 30 avril 2021. La référence donnée a été publiée le 17 mai 2021 soit après la date limite. Les résultats d'intérêts ont été rapportés dans la section discussion : « des résultats prometteurs d'analyses intermédiaires de l'étude AVXS-101-LT-001, une étude observationnelle, ont été publiés dans un journal révisé par les pairs en mai 2021. Après un suivi médian de 5,2 ans, les 10 participants à l'étude START ayant reçu l'OA à dose thérapeutique avant l'âge de 6 mois n'ont pas eu besoin d'assistance respiratoire permanente (initialement avant l'injection, 4 de ces participants avaient besoin d'assistance respiratoire). Par ailleurs, tous les participants ont maintenu les jalons moteurs précédemment acquis et deux participants ont acquis l'habileté à se tenir debout avec assistance. »
p.36 Mécanisme d'action du nusinersen Il manquerait une phrase laissant entendre que le gène SMN2 est naturellement moins efficace que SMN1 (seuls 10-25 % des transcrits de SMN2 produisent une protéine SMN mature de pleine longueur) Cela aiderait à la compréhension du mécanisme d'action.	La précision suivante a été ajoutée au paragraphe du mécanisme d'action du nusinersen : Cependant, seulement 5 à 10 % des ARNm de <i>SMN2</i> possèdent l'exon 7 et peuvent produire une protéine SMN fonctionnelle.
p. 67 Mécanisme d'action du risdiplam Le risdiplam permet plutôt l'augmentation de la production de protéine SMN prévenant ainsi une dégénérescence des motoneurones.	La précision suivante a été ajoutée au mécanisme d'action du risdiplam : Il permet l'augmentation de la production de protéine SMN par le gène <i>SMN2</i> dans le système nerveux central et les tissus périphériques, permettant ainsi de prévenir la dégénérescence des motoneurones.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Pascal Bédard, pharmacien, CHU Sainte-Justine	
p. 67 Mécanisme d'action du risdiplam L'indication de Santé-Canada est chez les personnes âgées de 2 mois ou plus (en reconnaissant qu'il n'y a que peu de données chez les plus de 25 ans)	La précision suivante a été ajoutée au mécanisme d'action du risdiplam : Le médicament a été autorisé par Santé Canada en avril 2021 pour les patients âgés de 2 mois et plus. Cependant, peu de données existent à l'heure actuelle sur l'emploi du risdiplam chez les 25 ans et plus.
p. 67 Mécanisme d'action du risdiplam La monographie canadienne est maintenant disponible	L'indication que la monographie du risdiplam est disponible ainsi que la référence liée à cette publication ont été ajoutées dans le paragraphe du mécanisme d'action du risdiplam.
p. 67 Mécanisme d'action du risdiplam 2 ans et plus et poids de plus de 20 kg : DOSE FIXE 5 mg	La correction de cette dose unique a été faite dans le tableau présentant les doses recommandées.
p. 68 Risdiplam MOONFISH n'étudiait pas le risdiplam, mais bien le RG7800, une molécule candidate apparentée au risdiplam. Voir Poirier 2018 Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs	La correction de l'intervention a été faite dans le tableau 5 et dans le paragraphe de la description des études pour le risdiplam.
p. 68 Risdiplam JEWELFISH : Poster disponible : https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/non-restricted/neurology/wms-2018/WMS_2018_JEWELFISH_risdiplam_poster_Chiriboga.pdf Des données de sécurité plus récentes (n=173) sont également disponibles via la brochure d'investigateur du risdiplam, mais je ne crois pas que je puisse la partager. Peut-être que le manufacturier pourrait vous fournir ces informations, si jugé pertinent	Cette référence n'a pas été repérée dans la recherche de la littérature effectuée par l'INESSS. Néanmoins, les résultats contenus dans cette affiche rapportent des données chez 12 participants datant de 2018. Des références plus récentes, issues de la recherche de la littérature de l'INESSS, montrent qu'un résumé de conférence plus récent, datant de 2020, a été publié concernant 45 participants. Cependant, ce résumé de conférence ne présente aucun résultat. Puisque les données de l'affiche mentionnées ne sont pas à jour, il a été décidé de ne pas les ajouter à cet état des connaissances. Lors de l'évaluation à des fins de remboursements ces données ont probablement été considérées. L'extrait d'avis a été publié le 28 juillet 2021 sur le site de l'INESSS.
p. 68 Risdiplam SUNFISH : Des résultats sont disponibles sur clinicaltrials.gov Aussi posters disponibles sur site Web de Genentech : https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/neuroscience/diseases/spinal-muscular-atrophy/materials/sunfish-part-1--24-month-safety-and-exploratory-outcome0.html https://medically.gene.com/global/en/asset-viewer.0b3d55fc-c721-49f6-92a9-31dda7274168-restricted.html Finalement, un résumé des résultats se trouve aussi dans la monographie canadienne.	Les résumés de conférence en lien avec les affiches mentionnées ont été repérés dans notre recherche de la littérature mais aucun résultat n'y était présenté. Les résultats contenus dans ces affiches ont donc été ajoutés dans l'état des connaissances. Merci pour ce partage. Concernant les résultats de SUNFISH publiés sur le site <i>Clinicaltrials</i>, puisque ces derniers ont été publiés le 15 juin 2021, soit après la date limite fixée pour faire une veille de la littérature, ces derniers n'ont pas été ajoutés. Il est important de souligner que l'ajout de ces résultats ne provenant pas d'un article scientifique révisé par des pairs n'aurait aucunement influencés l'appréciation de la preuve scientifique des paramètres d'évaluation concernant le risdiplam.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Pascal Bédard, pharmacien, CHU Sainte-Justine	
p. 82 Discussion Tel que mentionné plus haut, registre RESTORE cumule les cas traités > 7 mois de vie	Cette précision a été ajoutée à la discussion : « La publication de données tirées du registre RESTORE de l'étude NCT04042025 sera aussi une source importante de données qui permettra d'apprécier l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'OA. De surcroît, puisque certains participants ont reçu l'OA après l'âge de 2 ans, cette étude devrait aussi apporter un éclairage sur les effets de l'administration du traitement après l'âge de 6 mois, une pratique freinée en ce moment par la crainte du développement naturel d'anticorps dirigés contre le vecteur AAV9. »
p. 84 Discussion Cette tournure de phrase me semble étrange. Pourquoi pas « un <i>hazard ratio</i> (HR) pour le décès ou la nécessité de ventilation a été calculé permanente (HR 0,53 (IC à 95 % : 0,32; 0,89) avec un niveau de preuve modéré, signifiant que le nusinersen améliore significativement la survie.	Cette modification a été faite à la discussion : Chez des personnes atteintes d'AS de type 1 (ENDEAR), un rapport de risque instantané (RRI) a été calculé pour le décès ou la nécessité de ventilation permanente (RRI 0,53 (IC à 95 % : 0,32; 0,89) avec un niveau de preuve scientifique modéré. Ce dernier signifie que le nusinersen améliore significativement la survie.
3. Qualité scientifique	
De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la <u>pertinence</u> de cet état des connaissances ? 8/10 Pour moi, la qualité scientifique est à 9-10, mais ne peux juger que la pertinence est « excellente », ne sachant pas quel avis tiendra compte en parallèle des aspects économiques et éthiques.	Aucune action requise
4. Transfert des connaissances	
4.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général pourraient bénéficier des informations contenues dans cet état des connaissances ? Neurologues et médecins pivots des personnes atteintes d'AS, décideurs du remboursement des médicaments et d'un éventuel programme de dépistage néonatal	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
4.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ?	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Pascal Bédard, pharmacien, CHU Sainte-Justine	
Aucune commentaire	

Tableau H 2 Traitement des commentaires du deuxième lecteur externe

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dr Bernard Brais, neurogénétiicien, Hôpital neurologique de Montréal	
1. Contenu général :	
Commentaire général : J'ai un commentaire général qui influence l'essentiel de mes commentaires par rapport au document. Le document est extrêmement détaillé. Il est clair que les deux scientifiques qui ont produit le rapport l'ont fait avec précision. Malheureusement, je reste un peu perplexe par rapport au mode d'évaluation. L'impression qui se dégage de la lecture est que l'évaluation repose sur un barème qui, à première vue, ne semblent pas s'appliquer très bien à l'évaluation des nouveaux traitements sous enquête et à l'amyotrophie spinale, une pathologie rare. Les critiques récurrentes reposent beaucoup sur la taille des échantillons et l'absence de groupe contrôle. Dans le monde de l'étude de l'amyotrophie spinale, ces préoccupations sont réelles, mais ne devraient surtout pas servir seul afin d'établir si une étude est insuffisante ou de peu de valeur. Ceci serait je crois une interprétation erronée. Je crois qu'il est important de noter que toute amélioration de l'état et même la stabilisation dans certains cas de l'amyotrophie spinale avec les trois modalités sous enquête ont été confirmées par plusieurs agences comme ayant une valeur thérapeutique. La valeur thérapeutique n'est évidemment pas remise en doute. Le rapport ne présente pas une critique de l'efficacité, mais l'utilisation d'une grille où «insuffisant» suggère insuffisance thérapeutique plutôt qu'insuffisance de données. Cela me semble peu propice à une lecture pondérée de ce rapport et de ses interprétations. Je crois donc qu'il est nécessaire, dès l'entrée en jeu du document, dans la partie méthodologique, de bien insister sur le fait que «insuffisant» ne veut pas dire que c'est erroné ou sans valeur thérapeutique. Souvent, les commentaires cherchent un	La précision suivante a été ajoutée à la section de l'appréciation de la preuve dans la méthodologie : L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques d'intérêt reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques (p.ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt (p.ex. communication par le fabricant, résumé de conférence ou affiche, prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs), force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés <i>a priori</i> (paramètre principal, secondaire ou exploratoire), risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai (intermédiaire) ou finale, ajustements statistiques ou non, comparaison directe ou non, précision), la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité. Cette appréciation a été faite indépendamment par deux professionnels scientifiques. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et parfois l'avis d'une troisième personne a été requis. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé, modéré, faible et insuffisant. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Pour chacune des sections « En bref » (encadré bleu) résumant les paramètres d'intérêt des traitements pour chacune des populations spécifiques, un préambule a été ajouté afin de mettre en contexte l'appréciation des niveaux de preuve scientifiques dans le contexte du sujet

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dr Bernard Brais, neurogénétiicien, Hôpital neurologique de Montréal compromis entre ces deux termes qui n'est pas toujours clair à la lecture. Je suggère plusieurs fois dans le texte d'utiliser : « données limitées ». Elles sont limitées par la nature même de cette pathologie et du aux modes nouveaux de thérapies. Il n'est tout simplement pas possible de faire de grandes études compte tenu du nombre de patients, de leur état de santé et de l'absence de placebo qui seraient convenable sur une étude à grande échelle. Je pense donc que le rapport, malgré ses grandes qualités, fait ressortir un message qui ne me paraît pas facilement interprétable pour un public plus général. Si le rapport reste dans sa forme actuelle, je crois qu'une mise au point plus claire au début est nécessaire pour mieux expliquer les critères utilisés et permettre aux lecteurs de se rendre compte que ces critères ne sont pas souvent applicables à cette pathologie, pour des raisons qui sont intrinsèques à la pathologie et ses nouveaux traitements, et non par manque d'efforts ou de désir de rigueur scientifique. Je crois que cette question est clé car comme ce rapport doit servir pour influencer les choix par rapport à un programme de dépistage, les conclusions semblent suggérer que le traitement présymptomatique ou précoce de la maladie ne repose pas encore sur des données suffisantes. Nous voyons que malgré des réserves sur certaines études, la grande majorité des praticiens qui traitent ces malades ne serait pas d'accord avec cette conclusion. Comme de fait, les traitements sont offerts d'emblée dans plusieurs pays à cette population. Il serait donc un peu particulier, sur une base de critères que je qualifierais d'un peu rigides et non toujours facilement applicables à cette pathologie, que le rapport de l'INESSS suggère qu'en fait, l'ensemble de la littérature dit que les données sont insuffisantes ou faibles pour offrir ces traitements à des jeunes enfants qui développeront cette maladie grave qui est souvent fatale. Je conclus donc, que malgré la qualité intrinsèque de l'écriture et l'exhaustivité de l'enquête, malheureusement, la grille d'analyse utilisée ne permet pas à un lecteur même informé d'arriver à une conclusion définitive sur l'efficacité de ces médicaments nouveaux dans l'amyotrophie spinale, particulièrement dans les cas de très jeunes patients qui seraient identifiés par un dépistage périnatal. J'espère que ces informations vous permettront d'ajuster le message pour permettre aux lecteurs de bien comprendre la méthodologie utilisée et l'impact que celle-ci a eu sur la qualification générale des études résumées.	(maladie rare). Dans la section discussion, des précisions ont été ajoutées concernant les limites méthodologiques et l'appréciation des niveaux de preuves dans un contexte de maladie rare : « Comme l'AS est une maladie rare, l'innocuité et la reconnaissance de l'efficacité des traitements reposent sur des données scientifiques limitées tirées d'études cliniques pouvant comporter plusieurs biais et limites méthodologiques. Reconnaisant que l'approche usuelle d'appréciation du niveau de preuve scientifique pour les maladies prévalentes est possiblement mésadaptée pour les maladies rares, les facteurs qui ont été déterminants dans l'attribution du niveau de confiance sont davantage liés à la nature préliminaire de certains résultats, la hiérarchisation des critères de jugement déterminé <i>a priori</i>, et aux biais potentiels plutôt qu'à la force du plan d'étude. D'ailleurs, tel que ci-mentionné dans le contexte des maladies rares, les comparaisons contre placebo sont souvent éthiquement impossibles, surtout si un traitement existe. C'est pourquoi, pour l'OA et le risdiplam, une évaluation contre placebo (ex. injection simulée) aurait été impossible puisque le nusinersen était disponible. Des comparaisons avec une cohorte historique ont permis d'apprécier de façon relative l'ampleur des résultats bien que ces dernières représentaient un biais en faveur du groupe recevant le traitement. De plus, les auteurs n'ont pas nécessairement fait des ajustements statistiques pour prendre en considération les facteurs confondants. Certaines autres limites sont présentes dans les études retenues telles des biais inhérents à l'usage de cohortes (possibilité de biais d'information, de sélection ou de confusion).

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dr Bernard Brais, neurogénétiicien, Hôpital neurologique de Montréal	
1.1 L'état des connaissances est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Oui, sauf pour mes réserves sur les critères discutés plus haut. En général, les informations sont très bien présentées.	Aucune action requise
1.2 Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? Je pense que des ajustements doivent être apportés, en particulier la méthodologie et la conclusion.	L'état des connaissances s'adresse majoritairement aux professionnels de la santé qui connaissent l'amyotrophie spinale et ses traitements. Certaines modifications ont été apportées à la section méthodologie ainsi qu'à la discussion.
1.3 Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Il me semble.	Aucune action requise
1.4 L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? Voir mon commentaire général.	Le commentaire général a été pris en considération
1.5 Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Dans l'ensemble oui. J'ai fait quelques commentaires sur le texte en mode « commentaires ».	Les commentaires dans le texte sont répertoriés à la section contenu spécifique.
1.6 Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Voir mon commentaire général.	Le commentaire général a été pris en considération
1.7 Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Oui.	Aucune action requise
2 Contenu spécifique : Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.	
p. ii Résumé OA Insuffisant : me semble fort comme qualificatif pour un traitement approuvé. Que diriez-vous de dire plutôt : encore limité.	Une précision a été ajoutée afin d'éclairer le lecteur sur l'évaluation du niveau de preuve. Il est maintenant écrit : « Considérant la nature parcellaire et préliminaire des résultats actuellement disponibles dans la littérature, il faudra attendre la publication des résultats dans un journal révisé par les pairs pour pleinement apprécier les bienfaits et les risques. En attendant, les niveaux de preuve scientifique attribués pour l'ensemble des paramètres ont été jugés, pour le moment, comme étant insuffisant. »

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dr Bernard Brais, neurogénétiicien, Hôpital neurologique de Montréal	
p. iii Résumé OA Insuffisant à faible : me semble fort comme qualificatif pour un traitement approuvé. Que diriez-vous de dire plutôt : encore très limité.	La précision suivante a été ajoutée : « Il demeure toutefois des incertitudes en raison de la nature parcellaire et préliminaire des résultats, les petites tailles d'échantillon et l'absence de comparaisons contre placebo bien que pour l'AS celle-ci aurait probablement été éthiquement impossible à réaliser. Ainsi, des données supplémentaires seront nécessaires pour confirmer un lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention dans les études. »
p. iii Résumé nusinersen Me semble fort comme qualificatif pour un traitement approuvé. Que diriez-vous de dire plutôt : encore limité.	Cette évaluation de la qualité de la preuve a été basée en tenant compte de la qualité du plan d'étude (ENCAA) qui est jugée faible selon la grille ASPC, la qualité méthodologique qui est jugée faible à la suite de l'évaluation de deux professionnels scientifiques et le fait que les résultats présentés proviennent d'analyses intermédiaires (étude en cours). L'appréciation de la preuve scientifique ne reflète pas nécessairement la valeur thérapeutique des traitements laquelle prend en considération d'autres dimensions lors de la formulation de recommandations. Il est important de distinguer ici l'appréciation de la preuve scientifique sur l'efficacité (par paramètre étudié) et l'innocuité et l'appréciation de l'ensemble de la preuve, laquelle implique notamment la mise en tension des données scientifiques d'efficacité (tous les paramètres d'intérêts) et d'innocuité avec des données expérientielles, de même que les dimensions populationnelle, socioculturelle, clinique (y compris la qualité de vie et l'expérience de soins), économique et organisationnelle. Le présent travail ne mène pas à des recommandations cliniques ou d'inscription aux Listes de médicaments. L'objectif ici était de réaliser une revue systématique et d'apprécier le niveau de preuve scientifique pour différents paramètres d'efficacité étudiés jusqu'à maintenant puis l'innocuité, et non d'apprécier la valeur thérapeutique dans son ensemble, laquelle a été effectuée lors des évaluations à des fins de remboursement.
p. iii Résumé nusinersen « le nusinersen pourrait apporter des bienfaits... » : Me semble ambigu : vous voulez dire pourrait pour certains malades ou pourrait être efficace mais les données ne sont pas encore concluantes ?	L'usage du temps de verbe au conditionnel vient du fait que la majorité des études retenues sont des études n'ayant pas de groupe comparateur apparié. De plus, pour les études de type ECRA, les résultats ne démontrent pas que la totalité des gens traités répondent aux paramètres.
p. iii Résumé nusinersen « Cependant, il ne semble pas apporter de gain sur la fonction respiratoire... » : Cette partie me semble peu claire, car pour beaucoup des études les cas avec aide respiratoire ont été exclus à la sélection pour fin de participation.	Pour ce paramètre, les résultats d'un ECRA, de 4 ENCAA et de 2 études descriptives ont été considérés. Les résultats de l'ECRA indiquent aucune différence significative entre le groupe traitement et le groupe contrôle concernant les besoins en assistance respiratoire permanente. Pour les autres études, aucune variation statistiquement significative n'a été démontrée. C'est en raison de cette absence de différence que l'affirmation que le traitement ne semble pas apporter de gain sur la fonction respiratoire a été faite. Selon l'avancement des connaissances cet énoncé pourrait évoluer dans le temps.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dr Bernard Brais, neurogénétiicien, Hôpital neurologique de Montréal	
p. iv Résumé nusinersen « effet du nusinersen concernant la survie... » : Ceci va prendre plus de temps mais déjà la survie est très clairement meilleure en générale. Encore un fois la présélection de cas limite les données disponibles sur les cas avec insuffisance respiratoire importante.	Une seule étude a été recensée avec ce paramètre pour la population ayant initié le traitement après l'âge de 2 ans. Cette étude, un ENCAA, ne permettait toutefois pas de distinguer les participants ayant été traités après l'âge de 2 ans de ceux traités avant l'âge de 2 ans. Après un suivi de 12 mois, un taux de survie de 97,5 % (39/40) a été observé pour l'ensemble des participants. Le manque de données fait en sorte que ce constat a été rédigé.
p. v Résumé risdiplam insuffisant : me semble fort comme qualificatif pour un traitement approuvé.	La précision suivante a été ajoutée : « Considérant qu'il demeure des incertitudes pour établir des liens entre les effets estimés et les objectifs de l'intervention et que des données supplémentaires sont nécessaires, les niveaux de preuve scientifique pour l'ensemble des paramètres ont été jugés, pour le moment, comme étant insuffisants. »
p. v Résumé (conclusion) Je préfère le dernier paragraphe de la Discussion que cette conclusion car plus en lien avec l'AS et la problématique du traitement précoce.	Le lien avec l'AS et la problématique du traitement précoce est présente dans la conclusion du résumé : « il semble clair que plus les thérapies sont administrées tôt dans l'histoire de la maladie, meilleures sont les probabilités d'en retirer les bienfaits ».
p. 10 introduction « D'autres provinces comme celles maritimes, l'Alberta et la Colombie-Britannique sont en réflexion quant à l'implantation d'un dépistage néonatal » : Il me semble que c'est seulement le NB et la NE ?	La précision suivante a été ajoutée à l'introduction : D'autres provinces comme certaines des maritimes, l'Alberta et la Colombie-Britannique sont en réflexion quant à l'implantation d'un dépistage néonatal.
p. 14 Méthodologie (question d'évaluation) Me semble une approche d'analyse largement non applicable à l'état des connaissances actuelles. Donc à mon humble opinion peu probable d'arriver à des conclusions définitives dans un monde en évolution rapide où des thérapies novatrices qui reposent toutes sur de stratégies génétiques solides sont déjà approuvées. Dans le monde des maladies rares nous dirions : il ne faut pas demander à un zèbre d'être un cheval!	La question d'évaluation est composée en tenant compte des éléments du modèle PICO (population, interventions, comparateurs et paramètres d'intérêts (outcomes)). La sélection de l'ensemble des publications retenues a été faite en fonction de cette question et elles devaient correspondre aux critères d'inclusions qui découlent de cette question.
p. 18 Méthodologie (appréciation du niveau de la preuve) Ceci me semble un bien petit nombre de professionnels peu importe leur haut niveau de compétence évidente.	Tout comme la sélection des publications, l'évaluation de la qualité méthodologique et l'extraction des données, l'appréciation de la preuve a été réalisée par deux professionnels scientifiques. En cas de non consensus ou si le besoin d'un troisième avis était nécessaire, un troisième professionnel scientifique pouvait être consulté. Ce processus est celui de la majorité des projets de la direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé à l'INESSS.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dr Bernard Brais, neurogénétiicien, Hôpital neurologique de Montréal	
p. 23 Étude SPRINT « Néanmoins, quelques limites ont été notées. La nature ouverte du devis, l'absence de groupe comparateur et la petite taille de l'échantillon étaient des limites à considérer » : Ceci est le cas dans les études de thérapies génétique, et n'est donc pas insuffisant mais habituel pour ce type d'étude. La phrase pourrait se lire : Néanmoins, quelques limites ont été notées comme souvent observés dans des études de thérapies géniques.	La précision suivante a été apportée à divers endroit du rapport : « quelques limites ont été notées comme par exemple la nature ouverte du devis, l'absence de groupe comparateur et la petite taille de l'échantillon. Certaines de ces limites sont attendues dans les études sur les maladies rares où des comparaisons contre placebo sont souvent éthiquement impossible à réaliser. »
p. 23 Étude START faible : Encore j'ai des réserves sur ce qualitatif.	Le qualificatif faible fait référence à la qualité méthodologique de l'étude jugée par deux professionnels scientifiques selon la grille ASPC. Ceci n'est pas le reflet de la valeur thérapeutique du traitement.
p.24 Étude NCT03421977 « Biais de sélection » ne me semble pas la bonne expression. J'utiliserais : les critères de sélection semble montrer d'importances différences...	Des différences inter groupe au moment de l'amorce d'un traitement constituent un biais de sélection.
p. 28 insuffisants : Même réserve sur cet usage d'insuffisant. « Limité » me semble plus juste. Ou vous pourriez dire : « insuffisants pour arriver à une conclusion définitive ».	La précision suivante a été apportée: « Considérant la nature parcellaire et préliminaire des résultats actuellement disponibles dans la littérature, il faudra attendre la publication des résultats dans un journal révisé par les pairs pour pleinement apprécier les bienfaits et les risques. En attendant, les niveaux de preuve scientifique attribués pour l'ensemble des paramètres ont été jugés, pour le moment, comme étant insuffisant. » De plus, certaines précisions concernant l'appréciation du niveau de la preuve scientifique ont été ajoutées dans la section méthodologie (1.3.6.2), le lecteur est référé à l'annexe F-2 pour connaître le détail de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt.
p.33 insuffisant : encore : « insuffisant pour arrêter des conclusion définitives »	La précision suivante a été apportée: « Des incertitudes demeurent pour établir un lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention et des données supplémentaires sont nécessaires. C'est pourquoi le niveau de preuve scientifique pour ce paramètre, a été jugé, pour le moment, comme étant insuffisant. » De plus, certaines précisions concernant l'appréciation du niveau de la preuve scientifique ont été ajoutées dans la section méthodologie (1.3.6.2), le lecteur est référé à l'annexe F-2 pour connaître le détail de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dr Bernard Brais, neurogénétiicien, Hôpital neurologique de Montréal	
p.33 faible : faible comparé à des études thérapeutiques sur des maladies communes.	Selon les critères prédéterminés cités dans la méthodologie, le niveau de preuve scientifique de l'effet de l'OA sur l'acquisition de nouvelles habiletés motrices a été jugé faible, ce qui ne reflète pas nécessairement la valeur thérapeutique de ce traitement. La précision suivante a été ajoutée : « Dans un contexte de maladie rare telle l'AS, les plans d'études possibles sont limités et des comparaisons contre placebo sont souvent éthiquement impossibles à réaliser, surtout s'il existe un traitement. Bien que ces limites soient considérées dans l'appréciation des niveaux de preuve scientifique, d'autres facteurs influencent aussi celle-ci tels que définit précédemment dans la section méthodologie. Rappelons qu'ici l'appréciation des niveaux de preuve scientifique par paramètre d'intérêt se base uniquement sur les données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux, sans considérer les savoirs expérientiels ou d'autres dimensions définissant la valeur thérapeutique (populationnelle, socioculturelle, clinique (qualité de vie et l'expérience de soins), laquelle guide généralement les recommandations cliniques ou d'inscription aux Listes de médicaments. »
p. 51 « la qualité méthodologique a été jugée comme étant faible, malgré l'absence de groupe de comparaison, le nusinersen pourrait : Exemple d'affirmation qui pourrait confondre le lecteur »	Une précision a été ajoutée : « la qualité méthodologique, selon la grille ASPC, a été jugée comme étant faible, le nusinersen pourrait : »
p. 82 « Toutefois, au moment de la réalisation des présents travaux, les niveaux de preuve scientifiques associés à ces constats sont jugés insuffisants à faibles en raison des limites associées aux devis des études, à la nature préliminaire des résultats et à la petite taille des échantillons. » : Voir mon commentaire général	Une précision concernant la signification des niveaux de preuve scientifique dans le contexte de l'AS (maladie rare) a été ajouté dans le rapport dans les encadrés bleus et la discussion notamment.
p. 83 « Les niveaux de preuve scientifiques associés à l'ensemble de ces constats sont jugés insuffisants à modérés (selon la population et le paramètre d'intérêt) en raison notamment des limites associées aux devis des études et à la petite taille des échantillons » : voir mon commentaire général	Une précision concernant la signification des niveaux de preuve scientifique dans le contexte de l'AS (maladie rare) a été ajouté dans le rapport dans les encadrés bleus et la discussion notamment.
p. 84 « Modérée » n'est pas « faible à insuffisante » comment souvent utilisé dans la classification du rapport.	Une précision concernant la signification des niveaux de preuve scientifique dans le contexte de l'AS (maladie rare) a été ajouté dans le rapport dans les encadrés bleus et la discussion notamment.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dr Bernard Brais, neurogénétiicien, Hôpital neurologique de Montréal	
p. 85 contracture conjointe : Pas certains à quoi vous référez par: contracture conjointe ?	Le terme contracture conjointe a été remplacée par contracture articulaire.
p. 87 « Comme l'AS est une maladie rare, l'innocuité et la reconnaissance de la valeur thérapeutique des traitements repose sur des données scientifiques limitées tirées d'études cliniques pouvant comporter plusieurs biais et limites méthodologiques. Ainsi, plusieurs facteurs ont contribué à diminuer la confiance envers les résultats des études contenus dans ce rapport. Le faible nombre de patients, lequel pouvant être justifié en contexte de maladie rare, est un important facteur limitant. » : voir mon commentaire général	Le commentaire général a été pris en considération
p. 88 « Malgré qu'il demeure des incertitudes, l'état actuel des connaissances semble montrer des bénéfices pour chacun des traitements sur le plan moteur, sur les fonctions respiratoires et oropharyngée et la survie, surtout en comparaison à une évolution naturelle de la maladie. De plus, les données actuelles semblent indiquer que plus l'administration du traitement se fait tôt, en phase présymptomatique, plus l'efficacité de ce dernier semble grande bien qu'il demeure des incertitudes sur l'efficacité à long terme. Étant une maladie rare, la réalisation d'essais cliniques portant sur l'AS comporte plusieurs enjeux limitant la réalisation d'études qui permettent d'apprécier l'effet d'un médicament pour chacun des stades de la maladie et à long terme. » : selon moi, ceci est la conclusion qui devrait être retenu	Aucune action requise
3 Qualité scientifique	
De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la <u>pertinence</u> de cet état des connaissances ? 8,5/10	Aucune action requise

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DES AUTEURS
Dr Bernard Brais, neurogénétiicien, Hôpital neurologique de Montréal		
4 Transfert des connaissances		
4.1	Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général pourraient bénéficier des informations contenues dans cet état des connaissances ? Tous. Ajouter : pharmaciens, associations de malades et parents.	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
4.2	Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? Le réseau canadien : <u>NMD4C – The Neuromuscular Disease Network for Canada</u>	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

Tableau H 3 Traitement des commentaires du troisième lecteur externe

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Cam-Tu Émilie NGuyen, neuropédiatre, CHU Ste-Justine		
1. Contenu général :		
1.1 L'état des connaissances est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Globalement, oui.	Aucune action requise	
1.2 Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? Non. Selon moi, le lecteur doit au moins avoir des connaissances de base sur l'amyotrophie spinale et la génétique pour comprendre le résumé.	L'état des connaissances s'adresse majoritairement aux professionnels de la santé qui connaissent l'amyotrophie spinale et ses traitements.	
1.3 Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Je ne sais pas si c'était un point que vous vouliez inclure, mais il me semble que rien n'est mentionné sur les délais diagnostiques fréquemment rencontrés lorsqu'on pose un diagnostic d'amyotrophie spinale post-symptomatique.	Cet enjeu sur les délais diagnostiques est abordé dans des travaux de l'INESSS qui seront conjointement publiés à cet état des connaissances, soit l'avis sur le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale.	
1.4 L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? Oui, mais certains résultats plus importants cliniquement se perdent un peu dans la masse de toutes les données analysées. Ce serait bien d'avoir un tableau simplifié (survie / progrès moteurs).	Les encadrés bleus servent de résumés pour chaque paramètre à la fin d'une section décrivant les résultats pour un traitement et une population nommée.	
1.5 Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Oui, mais j'aimerais que le paragraphe dans la Discussion qui explique les limitations inhérentes aux maladies rares par rapport aux devis d'étude possibles soit abordé plus tôt dans le document.	Une précision concernant la signification des niveaux de preuve scientifique dans le contexte de l'AS (maladie rare) a été ajoutée dans le rapport à chaque section « en bref » (encadrés bleus).	
1.6 Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? La section « conclusion » est plus vague que le reste du document, mais font bien ressortir qu'un traitement précoce semble associé à une meilleure réponse	Aucune action requise	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Cam-Tu Émilie NGuyen, neuropédiatre, CHU Ste-Justine	
1.7 Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Voir mes commentaires dans le texte.	Les commentaires seront considérés et commentés dans la section « contenu spécifique ».
2 Contenu spécifique : Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.	
p. i Résumé absence de l'exon 7 : Il s'agit de la mutation la plus fréquente de loin, mais il existe aussi des mutations ponctuelles.	La précision suivante a été ajoutée dans l'introduction : L'AS 5q est une maladie neuromusculaire à transmission autosomique récessive, causée le plus fréquemment par une absence d'exon 7 du gène <i>SMN1</i> codant pour la protéine de survie des motoneurons situé sur le chromosome 5q13.
p. iii Le plan d'étude (open-label) est certes faible lorsque comparé à une étude de type RCT, mais il faut tenir compte que les plans d'études possibles sont davantage limités dans les maladies rares et aussi car il existe déjà des traitements efficaces dans cette condition (groupe placebo ne serait pas éthique).	Selon la grille d'évaluation de l'ASPC, la qualité du devis et la qualité méthodologique ont été évalués comme étant faible par deux professionnels. Cette évaluation ne reflète pas nécessairement la valeur thérapeutique du traitement. Une spécification a été ajoutée dans la section méthodologie : « L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques d'intérêt reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques (p.ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt (p. ex. communication par le fabricant, résumé de conférence ou affiche, prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs), force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés <i>a priori</i> (paramètre principal, secondaire ou exploratoire), risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai (intermédiaire) ou finale, ajustements statistiques ou non, comparaison directe ou non, précision), la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité. » ainsi que dans chacune des section « en bref ».
p. iii faible : Voir même commentaire C2 ci-dessus. C'est un point de discussion très important selon moi. Les résultats sont tout de même clairs et nets lorsqu'on compare à l'histoire naturelle, bien connue, de l'AS.	La précision suivante a été ajoutée : « Il demeure toutefois des incertitudes en raison de la nature parcellaire et préliminaire des résultats, les petites tailles d'échantillon et l'absence de comparaisons contre placebo bien que pour l'AS celle-ci aurait probablement été éthiquement impossible à réaliser. Ainsi, des données supplémentaires seront nécessaires pour confirmer un lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention dans les études. » L'appréciation de la preuve scientifique ne reflètent pas nécessairement la valeur thérapeutique des traitements laquelle prend en considération d'autres dimensions lors de la formulation de recommandations. Il est important de distinguer ici l'appréciation de la preuve scientifique sur l'efficacité (par paramètre étudié) et l'innocuité et l'appréciation de l'ensemble de la preuve, laquelle implique notamment la mise en tension des données scientifiques

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Cam-Tu Émilie NGuyen, neuropédiatre, CHU Ste-Justine	
	d'efficacité (tous les paramètres d'intérêts) et d'innocuité avec des données expérientielles, de même que les dimensions populationnelle, socioculturelle, clinique (y compris la qualité de vie et l'expérience de soins), économique et organisationnelle. Le présent travail ne mène pas à des recommandations cliniques ou d'inscription aux Listes de médicaments. L'objectif ici était de réaliser des revues systématiques et d'apprécier le niveau de preuve scientifique pour différents paramètres d'efficacité étudiés jusqu'à maintenant puis l'innocuité, et non d'apprécier la valeur thérapeutique dans son ensemble, laquelle a été effectuée lors des évaluations à des fins de remboursement des trois traitements.
p. iii graves : Serait-il utile de préciser que l'hépatotoxicité semble plus sévère chez les patients plus âgés et plus pesants ?	Ce constat n'a pas été répertorié dans les données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux. Cet état des connaissances a été réalisé sans considérer les savoirs expérientiels.
p. iv « Néanmoins, le traitement pourrait potentiellement entraîner des effets indésirables liés au nusinersen sans gravité apparente et des effets indésirables procéduraux pouvant parfois être grave bien que non fatal. » : Cette phrase est difficile à lire et à bien comprendre. Il serait bien de simplifier et d'expliquer que la procédure est une ponction lombaire/injection intrathécale.	La précision suivante a été ajoutée au résumé : Néanmoins, le traitement pourrait potentiellement entraîner des effets indésirables liés au nusinersen sans gravité apparente. Des effets indésirables procéduraux pouvant parfois être graves bien que non fatals ont aussi été rapportés dans la littérature analysée.
p. v « il semble clair que plus les thérapies sont administrées tôt dans l'histoire de la maladie » : Il y a un très grand consensus clinique là-dessus (l'utilisation du verbe il semble laisse planer un doute). Ceci devrait être le message principal.	Une modification a été apportée : « l'état actuel des connaissances scientifiques tend à montrer que plus les thérapies sont administrées tôt dans l'histoire de la maladie, meilleures sont les probabilités d'en retirer les bienfaits, quoique le maintien des acquis au cours de la croissance et jusqu'à l'âge adulte demeure incertain. »
p. 10 exon 7 : voir commentaire ci-haut	La précision suivante a été ajoutée dans l'introduction : L'AS 5q est une maladie neuromusculaire à transmission autosomique récessive, causée plus fréquemment par une absence d'exon 7 du gène <i>SMN1</i> codant pour la protéine de survie des motoneurons situé sur le chromosome 5q13.
p. 12 <i>SMN2</i> défectueux : Ce n'est pas le gène <i>SMN2</i> qui est défectueux... Thérapie permettant d'accroître la production de protéine SMN par le gène <i>SMN2</i> .	La précision suivante a été ajoutée dans l'introduction : Les travaux concernant l'évaluation du risdiplam à des fins d'inscription, une thérapie permettant d'accroître la production de protéine SMN par le gène <i>SMN2</i> , sont prévus à l'été 2021.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Cam-Tu Émilie NGuyen, neuropédiatre, CHU Ste-Justine	
p. 21 « mutations bi-alléliques dans le gène <i>SMN1</i> ou porteurs de trois copies et moins du gène <i>SMN2</i> » je pense qu'il y a une erreur	Une précision a été ajoutée concernant l'indication de l'OA : Ce traitement injecté par voie intraveineuse sur 60 minutes est indiqué pour le traitement des enfants atteints d'AS avec mutations bi-alléliques dans le gène <i>SMN1</i> et, porteurs de trois copies et moins du gène <i>SMN2</i> ou atteint d'AS infantile.
p. 86 « Il pourrait assurer la survie pour une période d'environ 1 an. » Cette phrase n'est pas claire (durée du suivi dans l'étude ?).	La précision suivante a été ajoutée à la discussion : Il pourrait assurer la survie pour une période d'au moins 1 an pour le type 1.
3 Qualité scientifique	
De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la <u>pertinence</u> de cet état des connaissances ? 8/10 Pour moi, la qualité scientifique est à 9-10, mais ne peux juger que la pertinence est « excellente », ne sachant pas quel avis tiendra compte en parallèle des aspects économiques et éthiques.	Aucune action requise
4 Transfert des connaissances	
4.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général pourraient bénéficier des informations contenues dans cet état des connaissances ? Neurologues et médecins pivots des personnes atteintes d'AS, décideurs du remboursement des médicaments et d'un éventuel programme de dépistage néonatal	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
4.2. Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? Aucune commentaire	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

Tableau H 4 Traitement des commentaires du quatrième lecteur externe

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Maryam Oskoui, neuropédiatre, Hôpital de Montréal pour enfant		
1. Contenu général :		
1.1	L'état des connaissances est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Document long, mais les sections sommaires aident. Voir commentaires dans le document. Traitement précoce/tardive- ce n'est pas la bonne distinction des sous-groupes. Les type 1 ou deux copies de SMN2, traitement <7 mois ou après 7 mois très différent... pas deux ans. On a une étude randomisée à double insu pour ceux <7mois, et le niveau de preuve et magnitude de l'effet est différent. Pour ceux traités >2ans, il faut distinguer ceux qui sont 3-4 copies SMN2 nouvellement symptomatiques donc traitement précoce pour eux si traitement <5-6 ans, et ceux avec 2 copies SMN 2 >2 ans qui sont tardifs, et ceux avec 3-4 copies e SMN 2 traités >5-6 ans, pur qui la magnitude de l'effet est moins grande.	La distinction entre traitement précoce et tardif a été modifié afin de d'éviter la confusion. La distinction pour l'âge au traitement a été choisie afin de pouvoir classer les populations selon l'âge d'initiation au traitement pour l'ensemble des publication retenues.
1.2	Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? Les différentes échelles : spécifiez d'avantage ce qu'ils représentent. Par exemple, le score de >40 sur CHOP-INTEND est important car c'est le plus haut score dans l'histoire naturelle de la maladie chez les type I.	Cette précision a été appliquée à la page 83.
1.3	Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Oui. Innocuité de plusieurs étaient à modifier.	Aucune action requise
1.4	L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? Séparer les études de classe I (ENDEAR, SUNFISH, CHERISH sont les seuls) des autres observationnelles... tout est mélangé présentement.	Pour chaque paramètre les résultats des études avec le devis le plus robuste sont nommés en premier lieu.
1.5	Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ?	La précision suivante a été ajoutée à la section de l'appréciation de la preuve dans la méthodologie : L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques d'intérêt reposent sur l'examen de

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Maryam Oskoui, neuropédiatre, Hôpital de Montréal pour enfant	
Qualité faible/moyenne etc pas clairement déterminé.	l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques (p.ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt (p.ex. communication par le fabricant, résumé de conférence ou affiche, prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs), force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés <i>a priori</i> (paramètre principal, secondaire ou exploratoire), risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai (intermédiaire) ou finale, ajustements statistiques ou non, comparaison directe ou non, précision), la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité. Cette appréciation a été faite indépendamment par deux professionnels scientifiques. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et parfois l'avis d'une troisième personne a été requis. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé, modéré, faible et insuffisant. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Pour chacune des sections « En bref » (encadré bleu) résumant les paramètres d'intérêt des traitements pour chacune des populations spécifiques, un préambule a été ajouté afin de mettre en contexte l'appréciation des niveaux de preuve scientifiques dans le contexte du sujet (maladie rare). Dans la section discussion, des précisions ont été ajoutées concernant les limites méthodologiques et l'appréciation des niveaux de preuves dans un contexte de maladie rare : « Comme l'AS est une maladie rare, l'innocuité et la reconnaissance de l'efficacité des traitements reposent sur des données scientifiques limitées tirées d'études cliniques pouvant comporter plusieurs biais et limites méthodologiques. Reconnaissant que l'approche usuelle d'appréciation du niveau de preuve scientifique pour les maladies prévalentes est possiblement mésadaptée pour les maladies rares, les facteurs qui ont été déterminants dans l'attribution du niveau de confiance sont davantage liés à la nature préliminaire de certains résultats, la hiérarchisation des critères de jugement déterminé <i>a priori</i>, et aux biais potentiels plutôt qu'à la force du plan d'étude. D'ailleurs, tel que ci-mentionné dans le contexte des maladies rares, les comparaisons contre placebo sont souvent éthiquement impossibles, surtout si un traitement existe. C'est pourquoi, pour l'OA et le risdiplam, une évaluation contre placebo (ex. injection simulée) aurait été impossible puisque le nusinersen était disponible.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Maryam Oskoui, neuropédiatre, Hôpital de Montréal pour enfant	
	Des comparaisons avec une cohorte historique ont permis d'apprécier de façon relative l'ampleur des résultats bien que ces dernières représentaient un biais en faveur du groupe recevant le traitement. De plus, les auteurs n'ont pas nécessairement fait des ajustements statistiques pour prendre en considération les facteurs confondants. Certaines autres limites sont présentes dans les études retenues telles des biais inhérents à l'usage de cohortes (possibilité de biais d'information, de sélection ou de confusion).
1.6 Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Oui	Aucune action requise
1.7 Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Il manque les abstracts de FIREFISH part 2 et de SUNFISH part 2 pour les résultats primaires de 12 mois qui sont complétés.	Les résultats de l'étude FIREFISH partie 2 ont été considérés avec les résultats disponibles sur le site Web de Clinicaltrials.gov. Les résultats de SUNFISH sont maintenant disponibles sur le site de Clinicaltrials.gov mais ils ont été publiés après la date limite de repérage de la littérature déterminé a priori.
2 Contenu spécifique : Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.	
Sucer le pouce n'était pas mentionné dans le document synthèse. Il faut aussi y ajouter la dysarthrie qui n'est pas bien mesurée.	La capacité à sucer le pouce a été mentionnée dans les résultats concernant la fonction oropharyngée de l'étude NURTURE. Il s'agit de la seule étude à avoir rapporté ce paramètre. Les paramètres liés à l'expression orale n'ont pas été inclus.
p. i « paralysie symétrique » : pas toujours symétrique	La précision suivante a été ajoutée dans l'introduction du résumé : Bien que les mécanismes moléculaires exacts ne soient pas élucidés, de faibles taux de protéine SMN entraînent la dégénérescence des motoneurons inférieurs du tronc cérébral et de la moelle épinière, ce qui mène à une atrophie des muscles squelettiques ainsi qu'à une paralysie des membres.
p. i « L'AS est une des causes génétiques » : était... avant la disponibilité de support et traitements. Plus maintenant.	La précision suivante a été ajoutée dans l'introduction du résumé : L'AS était une des causes génétiques principales de décès chez les nouveau-nés et les enfants au Canada avant l'arrivée des traitements.
p.i « 75 000 dépistés » : Et depuis est inclus dans leur programme de dépistage provincial	La précision suivante a été ajoutée dans l'introduction : Depuis, le dépistage de l'AS est inclus dans le programme de dépistage de cette province.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Maryam Oskoui, neuropédiatre, Hôpital de Montréal pour enfant	
p. iii faible : Sans groupe control parallele, on utilise l'histoire naturelle de la maladie par nombre de copies SMN2. One Class III study, confidence in evidence increased by large magnitude of effect	Cette appréciation du niveau de la preuve scientifique a été basée en tenant compte de la qualité du plan d'étude (ENCAA) qui est jugée faible selon la grille ASPC, la qualité méthodologique qui est jugée faible suit à l'évaluation de deux professionnels scientifiques et le fait que les résultats présentés proviennent d'analyses intermédiaires étant donné que l'étude est toujours en cours.
p.iii des effets indésirables liés au traitement, notamment une élévation des transaminases hépatiques : ajouter le risque de microangiopathie thrombotique	Selon la monographie, une microangiopathie thrombotique a été signalée environ 1 semaine après la perfusion de l'OA dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation. Toutefois, cet effet indésirable n'est pas rapporté dans les études retenues dans le cadre de cet état des connaissances. Cet information sera intégré comme aspect de discussion concernant l'innocuité de l'OA.
p. iii « personnes symptomatiques » : Quel type ? Type 1 ? deux/trois copies SMN2 ? Ici on parle de early onset SMA, deux copies SMN2, plus typiquement des type 1	Les publications retenues donnaient des résultats de plusieurs études dont certaines regroupaient plusieurs types de SMA sans faire des analyses distinctes pour ces types. Afin de bien classer les résultats dans le présent état des connaissances, une division selon l'âge à l'initiation du traitement a été faite. Afin d'éviter une mauvaise interprétation des termes <i>traitement précoce</i> et <i>traitement tardif</i> , l'utilisation des termes <i>traitement initié à 2 ans et moins</i> et <i>traitement initié à plus de 2 ans</i> a été faite.
p. iii modéré : L'étude ENDEAR était class I.... niveau de preuve pour traitement <7 mois est meilleur que ceux >7 mois	L'article de Finkel <i>et al.</i> , 2017 présentant les résultats de l'étude ENDEAR a été évalué comme forte pour la qualité du plan d'étude mais moyenne pour la qualité méthodologique avec la grille de l'ASPC. Cette grille indique qu'une qualité méthodologique jugée élevée doit avoir obtenue un classement fort pour la plupart des éléments à évaluer, voire tous. Or pour cette étude, parmi les 14 éléments à évaluer, sept ont obtenus un classement moyen ou faible. Ces éléments concernaient les critères suivants : évaluation de la population à l'étude et la méthode d'échantillonnage, validité interne, contrôle de la confusion et évaluation de l'applicabilité. De plus, l'ensemble des résultats, autant pour les personnes âgées de moins de 7 mois et de plus de 7 mois a été considéré. Les raisons pour laquelle l'étude a perdu des points suite à son évaluation avec la grille ASPC ont été ajoutées dans l'état des connaissances.
p. iv tardivement : Pas tardivement si leur symptomes debutent plus tard. On parle ici des later onset SMA ou type 2/3....	Afin d'éviter une mauvaise interprétation des termes <i>traitement précoce</i> et <i>traitement tardif</i> , l'utilisation des termes <i>traitement initié à 2 ans et moins</i> et <i>traitement initié à plus de 2 ans</i> a été faite
p. iv : modéré : CHERISH est class I Niveau de preuve des enfants traités <9 ans est plus fort... le niveau de preuve pour ceux qui ont >9 ans est faible (observationnelle)	L'article de Mercuri <i>et al.</i> , 2018 présentant les résultats de l'étude CHERISH a été évalué comme forte pour la qualité du plan d'étude mais moyenne pour la qualité méthodologique. Pour cette étude, parmi les 14 éléments à évaluer, cinq ont obtenus un classement moyen dont l'élément 11 qui, lorsque jugé moyen, est un barème pour une qualité méthodologique moyenne. Ces éléments jugés

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Maryam Oskoui, neuropédiatre, Hôpital de Montréal pour enfant	
	moyen concernaient les critères suivants : évaluation de la population à l'étude et la méthode d'échantillonnage, contrôle de la confusion, évaluation de l'analyse (comprend l'item 11) et évaluation de l'applicabilité. De plus, l'ensemble des données a été considéré dans l'appréciation du niveau de preuve scientifique. Les raisons pour laquelle l'étude a perdu des points suite à son évaluation avec la grille ASPC ont été ajouté dans l'état des connaissances.
p. iv : « Il n'aurait peu ou pas d'effet sur la fonction respiratoire chez les personnes ayant recours à une assistance respiratoire à l'amorce du traitement, mais pourrait potentiellement éviter une détérioration de ces fonctions. » : Pas tout a fait d'accord	Cette affirmation est basée sur les résultats suivant venant de l'étude FIREFISH : Pour la partie 1, en tant que paramètre exploratoire, après 12 mois de traitement, il est rapporté que 18 % (3/17) des participants nécessitaient une assistance respiratoire non-invasive, ce qui représentait une baisse de 11 % comparativement à la proportion initiale. Pour la partie 2, en tant que paramètre secondaire, après 12 mois de traitement, 92,3 % (IC 90 % : 81,2-96,7) des participants n'ont pas eu recours à une assistance respiratoire permanente (≥16 heures de ventilation non-invasive ou intubation pour plus de 21 jours) au terme des 12 mois de suivi. Comparé à une performance de 89 % dérivée des données d'histoire naturelle qui n'ont pas eu recours à un support respiratoire, la différence est non significative (p = 0,26). Il est également rapporté que 24,4 % (IC 90 % : 13,9-37,9) des participants n'a nécessité aucune assistance respiratoire. Le fait qu'uniquement des résultats de type exploratoires et secondaires (dont une comparaison avec des données d'histoire naturelle n'est pas statistiquement significative) soient disponible pour évaluer le paramètre incite à émettre un constat plus conditionnel. Il est possible que le savoir expérimental soit différent mais dans les présents travaux, seules les données scientifiques ont été considérées. L'appréciation de la preuve scientifique ne reflètent pas nécessairement la valeur thérapeutique des traitements laquelle prend en considération d'autres dimensions lors de la formulation de recommandations. Il est important de distinguer ici l'appréciation de la preuve scientifique sur l'efficacité (par paramètre étudié) et l'innocuité et l'appréciation de l'ensemble de la preuve, laquelle implique notamment la mise en tension des données scientifiques d'efficacité (tous les paramètres d'intérêts) et d'innocuité avec des données expérimentelles, de même que les dimensions populationnelle, socioculturelle, clinique (y compris la qualité de vie et l'expérience de soins), économique et organisationnelle. Le présent travail ne mène pas à des recommandations cliniques ou d'inscription aux Listes de médicaments. L'objectif ici était de réaliser des revues systématiques et d'apprécier le niveau de preuve scientifique pour différents paramètres d'efficacité étudiés jusqu'à maintenant puis l'innocuité, et non

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Maryam Oskoui, neuropédiatre, Hôpital de Montréal pour enfant	
	d'apprécier la valeur thérapeutique dans son ensemble, laquelle a été effectuée lors des évaluations à des fins de remboursement des trois traitements.
p. v SUNFISH : Resultats de 12 mois et 24 mois de SUNFISH ont été présentés en conference plusieurs fois. Voici un exemple. 1 SUNFISH PART 2: EFFICACY AND SAFETY OF RISDIPLAM (RG7916) IN PATIENTS WITH TYPE 2 OR NON-AMBULANT TYPE 3 SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA) Mercuri E, Barisic N, Boespflug-Tanguy O, Day JW, Deconinck N, Kostera-Pruszczyk A, Masson R, Mazzone E, Nascimento A, Saito K, Vlodavets D, Fuerst-Recktenwald S, Fuhrer S, Gerber M, Gorni K, Kletzl H, Martin C, Yeung WY, Vuillerot C European journal of neurology, 2020, 27, 869- added to CENTRAL: 30 September 2020 2020 Issue 09	Cette référence a été relevée dans la recherche de la littérature mais n'apportaient pas de résultats dans le résumé disponible. Une copie de l'affiche a été obtenue et cette référence a été ajoutée à l'état des connaissances.
p.11 « 75 000 dépistés » : Et depuis est inclus dans leur programme de dépistage provincial	La précision suivante a été ajoutée dans l'introduction : « Depuis, le dépistage de l'AS est inclus dans le programme de dépistage de la province. »
p.23 Étude START It was a dose finding study, and they report the 12 patients in cohort 2 as their main outcome for the START cohort.	Puisque les résultats rapportés dans ce rapport ne concernent que ceux de la cohorte 2, la limite méthodologique concernant l'usage d'une dose sous-thérapeutique a été retirée.
p.29 Insuffisants ? Class III study, confidence in evidence should be upgraded due to magnitude of effect.	La précision suivante a été apportée: « Considérant la nature parcellaire et préliminaire des résultats actuellement disponibles dans la littérature, il faudra attendre la publication des résultats dans un journal révisé par les pairs pour pleinement apprécier les bienfaits et les risques. En attendant, les niveaux de preuve scientifique attribués pour l'ensemble des paramètres ont été jugés, pour le moment, comme étant insuffisant. » De plus, certaines précisions concernant l'appréciation du niveau de la preuve scientifique ont été ajoutées dans la section méthodologie (1.3.6.2), le lecteur est

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Maryam Oskoui, neuropédiatre, Hôpital de Montréal pour enfant	
	référé à l'annexe F-2 pour connaître le détail de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt.
p. 40 Étude CS1 complétée : https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352464221001000	Aucune action requise
p. 40 différences entre les deux groupes : ont été randomisés donc différence par chance... et en faveur du groupe placebo, donc en ne faisant pas d'ajustement, on sous-estime l'effet du traitement ici.	L'affirmation a été écrite pour relever le fait qu'il existe des différences entre les groupes et que celles-ci n'ont pas été quantifiées ce qui représente une limite à l'étude. La non-évaluation de la similitude des groupes est un manque au contrôle de la confusion selon la grille de l'ASPC.
p. 40 étude ENDEAR moyenne : Pour une étude à double insu randomisé ?	L'article de Finkel <i>et al.</i> , 2017 présentant les résultats de l'étude ENDEAR a été évalué comme forte pour la qualité du plan d'étude mais moyenne pour la qualité méthodologique. De plus, l'ensemble des résultats, autant pour les personnes âgées de moins de 7 mois et de plus de 7 mois a été considéré. L'évaluation de la qualité méthodologique s'est faite avec la grille de l'ASPC. Cette grille indique qu'une qualité méthodologique jugée élevée doit avoir obtenu un classement fort pour la plupart des éléments à évaluer, voire tous. Or pour cette étude, parmi les 14 éléments à évaluer, sept ont obtenus un classement moyen ou faible. Ces éléments concernaient les critères suivants : évaluer la population de l'étude et la méthode d'échantillonnage, la validité interne, le contrôle de la confusion, l'évaluation de l'applicabilité.
p. 41 étude CHERISH CHERISH maintenance dose aux 6 mois... c'est ENDEAR qui avait les doses aux 4 mois... c'est dans SHINE open label extension qui ont changé l'intervalle aux 4 mois pour les patients de CHERISH Nusinersen was administered intrathecally on days 1, 29, and 85, and a maintenance dose was administered on day 274.	La précision suivante a été ajoutée au paragraphe décrivant l'étude CHERISH : Le statut actuel de l'étude est à l'état de complété. L'intervention consistait en des injections intrathécales de nusinersen avec un dosage de 12 mg aux jours 1, 29, 85 puis une maintenance à partir du jour 274.
p. 41 étude CHERISH Le plus vieux avait 9 ans	Selon les critères d'inclusion du protocole, les personnes incluses devaient être âgées entre 2 et 12 ans.
p. 41 étude CHERISH Class I study	L'article de Mercuri <i>et al.</i> , 2018 présentant les résultats de l'étude CHERISH a été évalué comme forte pour la qualité du plan d'étude mais moyenne pour la qualité méthodologique. L'évaluation de la qualité méthodologique s'est faite avec la grille de l'ASPC. Cette grille indique qu'une qualité méthodologique jugée élevée doit avoir obtenu un classement fort pour la plupart des éléments à évaluer, voire tous. Or pour cette étude, parmi les 14 éléments à évaluer, cinq

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Maryam Oskoui, neuropédiatre, Hôpital de Montréal pour enfant	
	ont obtenus un classement moyen dont l'élément 11 qui, lorsque jugé moyen, est un barème pour une qualité méthodologique moyenne. Ces éléments jugés moyen concernaient les critères suivants : évaluer la population de l'étude et la méthode d'échantillonnage, le contrôle de la confusion, l'évaluation de l'analyse et l'évaluation de l'applicabilité.
p.42 étude CS2 La qualité de CS2 et CS12 et inferieur au CS3B et CS4.... Je ne comprends pas comment ils sont tous moyens ?	L'indication de qualité méthodologie de l'étude comme étant moyenne est une erreur de notre part. Une vérification des grilles d'évaluation de la qualité méthodologique réalisée par deux professionnels indique que la qualité a été jugée faible. La modification a été apporté dans le texte.
p. 42 étude NURTURE Comment Nurture est plus faible que CS12 ? Impossible.	L'indication de qualité méthodologie de l'étude comme étant moyenne est une erreur de notre part. Une vérification des grilles d'évaluation de la qualité méthodologique réalisée par deux professionnels indique que la qualité a été jugée faible. La modification a été apporté dans le texte.
p.43 étude DRK00015702 faible : encore ici	Selon la grille d'évaluation de l'ASPC, la qualité du devis et la qualité méthodologique ont été évalués comme étant faible par deux professionnels. Cette évaluation ne reflète pas nécessairement la valeur thérapeutique du traitement.
p.51 « traitement précoce » : Il ne faut pas confondre le traitement precose avec le traitement des patients plus severement atteintes car developpent symptomes en plus bas age...	Afin d'éviter une mauvaise interprétation des termes <i>traitement précoce et traitement tardif</i> , l'utilisation des termes <i>traitement initié à 2 ans et moins et traitement initié à plus de 2 ans</i> a été faite.
P.52 CHOP-INTEND ≥ 40 points : Qui represente le plus haut score dans l'histoire naturelle de la maladie type I.	Cette précision a été ajoutée dans la discussion.
p. 54 taux initial (fonction respiratoire) : non significatif aussi	L'étude est descriptive et n'a pas fait de comparaison entre le temps initial au traitement et le suivi après 24 mois.
p. 57 « Personnes âgées de 2 ans et moins avec diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q et traitement précoce » : Ajouter nombre de copies SMN 2 a cette description ?	Comme le nombre de copies de <i>SMN2</i> n'était pas indiqué pour l'ensemble des études retenues ou que les analyses des études ne distinguaient pas les types, une séparation des données selon l'âge d'initiation au traitement a été appliquée.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Maryam Oskoui, neuropédiatre, Hôpital de Montréal pour enfant	
p. 63 fonction oropharyngée : Il y une différence entre 2 et 3 copies de SMN2... même avec les patients traités pré-symptomatique, ceux avec 2 copies développent une faiblesse bulbaire, non ceux avec 3 copies.	Selon les publications retenues pour ce paramètre, trois études n'ont pas fait la distinction entre les personnes ayant 2 ou 3 copies de SMN2 dans leur analyses (Pane <i>et al.</i>, Audic <i>et al.</i> et Lavie <i>et al.</i>). Aragon-Gawinska <i>et al.</i>, 2018 ont fait la distinction entre les personnes ayant 2 et 3 copies mais pour chacun des groupes, la différence dans le temps pour le besoin en assistance nutritionnelle est non significative. Seule l'étude de Chen <i>et al.</i>, 2021 fait mention que la gastrostomie était significativement plus élevée chez les personnes récemment diagnostiquées avec 2 copies de SMN2 comparativement à celles ayant 3 copies. Cependant, l'échantillon est de 7 personnes. Pour ces raison une distinction entre le nombre de copie ne peut être fait ici.
p. 64 innocuité : Effets relié aux procédures de ponction lombaire... Et aseptie meningitis bien démontré	Les effets indésirables procéduraux n'ont pas été inclus dans l'état des connaissances.
p. 65 traitement tardif : Ce ne sont pas les type 1 traités tardivement, mais bien les types 2/3 traités après l'apparition de symptômes, avec 3-4 copies de SMN2	Afin d'éviter une mauvaise interprétation des termes <i>traitement précoce et traitement tardif</i>, l'utilisation des termes <i>traitement initié à 2 ans et moins et traitement initié à plus de 2 ans</i> a été faite.
p. 70 absence de comparateur : histoire naturelle de la maladie ?	Pour certains résultats une comparaison avec l'histoire naturelle a été faite mais il ne s'agissait pas d'un groupe comparateur apparié au groupe traitement (pas d'ajustement sur le plan statistique).
p. 72 résultats intermédiaires : Les résultats à 12 mois sont l'objectif principal de cette partie et sont présentés en conférence et sous forme de publication d'abstract.	Comme l'étude n'est pas terminée, les résultats ont été considérés comme analyses intermédiaires. D'ailleurs, à la date de tombée de la publication de ces résultats, seulement 17 des 21 participants avaient complété un suivi de 12 mois.
p. 76 Mention sur : Effets ophtalmo (pas observé chez les enfants) et effet sur spermatogenesis	Concernant les effets indésirables ophtalmologiques, il a été rapporté dans des études chez l'animal et non chez l'humain. Nous nous sommes limités à ne rapporter que les effets survenus des études retenues. Concernant l'effet sur la fertilité masculine, la monographie du produit indique que cet effet est survenu dans les études chez l'animal. Ce n'est pas un effet répertorié dans l'étude analysée mais il s'agit bel et bien d'une mise en garde présente dans la monographie. La précision suivante a été ajoutée dans la section discussion en lien avec l'innocuité du risdiplam : « des effets indésirables sur la fertilité masculine, plus précisément la spermiogénèse, sont survenus dans des études chez l'animal. Bien qu'une spermiogénèse n'ait pas été répertorié dans les études recensées dans ce rapport, une mise en garde sur cet effet indésirable

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Maryam Oskoui, neuropédiatre, Hôpital de Montréal pour enfant	
	possible est présente dans la monographie du traitement. Également, l'article de Baranello <i>et al.</i> , 2021 fait mention d'un effet indésirable ophtalmologique survenu chez les singes, mais cet effet n'a pas eu lieu dans la population de l'étude FIREFISH. »
p. 76 Il y avait des nourissons sur support non invasif qui ont cessé ce support...	L'article indique que 4 enfants recevaient en prophylaxie un support respiratoire au début de l'étude. Le retrait de leur support peut ne pas être lié au traitement.
p. 77 SUNFISH : 12 mois et 24 mois résultat disponibles sur clinical trials website et en conference par abstract... pourquoi ne pas inclure ?	Les résultats de SUNFISH publiés sur le site <i>Clinicaltrials</i> ont été publiés le 15 juin 2021 soit après la date limite fixé pour faire la veille de la littérature. L'ajout des données de deux affiches de cette étude qui correspondent à la période d'inclusion des publications a été faite.
p. 86 « Le traitement pourrait aussi avoir peu ou pas d'effet sur la fonction respiratoire chez les personnes ayant recours à une assistance respiratoire à l'amorce du traitement » : à modifier	Le fait qu'uniquement des résultats de type exploratoires et secondaires (dont une comparaison avec des données d'histoire naturelle n'est pas statistiquement significative) soient disponibles pour évaluer le paramètre incite à émettre un constat plus conditionnel.
p. 86 SUNFISH : Resultats dispo pour SUNFISH mais les autres sont en cours	Les résultats de SUNFISH publiés sur le site <i>Clinicaltrials</i> ont été publiés le 15 juin 2021, soit après la date limite fixé pour faire la veille de la littérature. L'ajout de deux affiches dont nous avons obtenu copies ont été ajouté pour cette étude.
3 Qualité scientifique	
De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la <u>pertinence</u> de cet état des connaissances ? 8/10	Aucune action requise
4 Transfert des connaissances	
4.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général pourraient bénéficier des informations contenues dans cet état des connaissances ? Tout le monde	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DES AUTEURS
Dre Maryam Oskoui, neuropédiatre, Hôpital de Montréal pour enfant	
4.2. Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? Conférence annuelle de l'ANQ et l'APQ.	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

RÉFÉRENCES

- Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve* 2021;63(5):668-77.
- Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: Comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(3):307-17.
- Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology* 2018;91(14):e1312-8.
- Audic F, de la Banda MGG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: A French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):148.
- Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2021;384(10):915-23.
- Baranello G, Bloespflug-Tanguy O, Darras B, Day J, Deconinck N, Klein A, et al. FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul Disord* 2020;30(Suppl 1):S122 [abstract].
- Chan SH, Chae JH, Chien YH, Ko TS, Lee JH, Lee YJ, et al. Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 from neonates to young adult: 1-year data from three Asia-Pacific regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(11):1244-6.
- Chen KA, Widger J, Teng A, Fitzgerald DA, D'Silva A, Farrar M. Real-world respiratory and bulbar comorbidities of SMA type 1 children treated with nusinersen: 2-year single centre Australian experience. *Paediatr Respir Rev* 2021;39:54-60.
- Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN_{Rx}) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86(10):890-7.
- ClinicalTrials.gov. Investigate safety, tolerability, PK, PD and efficacy of risdiplam (RO7034067) in infants with type1 spinal muscular atrophy (FIREFISH) [site Web]. Bethesda, MD : National Library of Medicine (NLM); 2021. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02913482>.
- Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019;92(21):e2492-506.
- Day J, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Borell S, Goemans N, Kirschner J, et al. SUNFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul Disord* 2020;30(Suppl 1):S123 [abstract].

- Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): An open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20(4):284-93.
- De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders* 2019;29(11):842-56.
- De Wel B, Goosens V, Sobota A, Van Camp E, Geukens E, Van Kerschaver G, et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol* 2021;268(3):923-35.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723-32.
- Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388(10063):3017-26.
- Gomez-Garcia de la Banda M, Amaddeo A, Khirani S, Pruvost S, Barnerias C, Dabaj I, et al. Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(1):299-306.
- Hagenacker T, Wurster CD, Gunther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: A non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19(4):317-25.
- Konersman CG, Ewing E, Yaszay B, Naheedy J, Murphy S, Skalsky A. Nusinersen treatment of older children and adults with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2021;31(3):183-93.
- Lavie M, Diamant N, Cahal M, Sadot E, Be'er M, Fattal-Valevski A, et al. Nusinersen for spinal muscular atrophy type 1: Real-world respiratory experience. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(1):291-98.
- Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(11):1166-74.
- Mendell JR, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, Miller NF, et al. AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Long-term follow-up from the phase 1 clinical trial. *Neurology* 2019;92(15 Suppl):S25.006 [abstract].
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1713-22.

- Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AM, Solla DJ, Reed UC, Zanoteli E. Real-world data from nusinersen treatment for patients with later-onset spinal muscular atrophy: A single center experience. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(1):101-8.
- Mercuri E, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, Corti S, et al. Onasemnogene aveparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Phase 3 study update (STR1VE-EU). *Neuromuscul Disord* 2020a;30(Suppl 1):S121 [abstract].
- Mercuri E, Barisic N, Boespflug-Tanguy O, Day JW, Deconinck N, Kostera-Pruszczyk A, et al. SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *Eur J Neurol* 2020b;27(Suppl 1):869 [abstract].
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378(7):625-35.
- Olsson B, Alberg L, Cullen NC, Michael E, Wahlgren L, Kroksmark AK, et al. NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen. *J Neurol* 2019;266(9):2129-36.
- Osredkar D, Jilkova M, Butenko T, Loboda T, Golli T, Fuchsova P, et al. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Europ J Paediatr Neurol* 2021;30:1-8.
- Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Catteruccia M, Bruno C, et al. Type I SMA "new natural history": Long-term data in nusinersen-treated patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(3):548-57.
- Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U, et al. Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(2):135-43.
- Strauss K, Muntoni F, Farrar MA, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with 3 copies of SMN2. *Neurology* 2021a;96(15 Suppl):4163 [abstract].
- Strauss K, Muntoni F, Farrar MA, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with 2 copies of SMN2. *Neurology* 2021b;96(15 Suppl):4190 [abstract].
- Szabo L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnar MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Europ J Paediatr Neurol* 2020;27:37-42.
- Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(4):453-65.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

