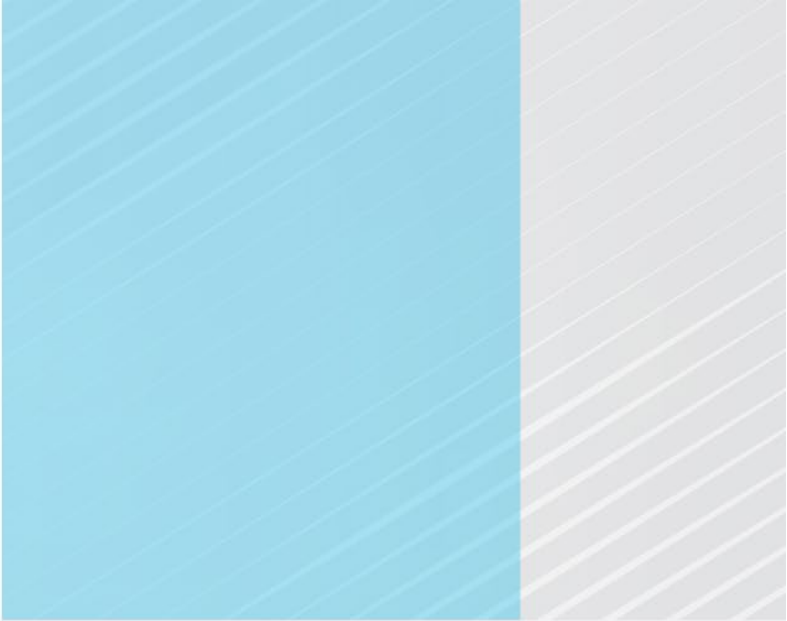


AVIS

Recommandations sur les informations requises pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle

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

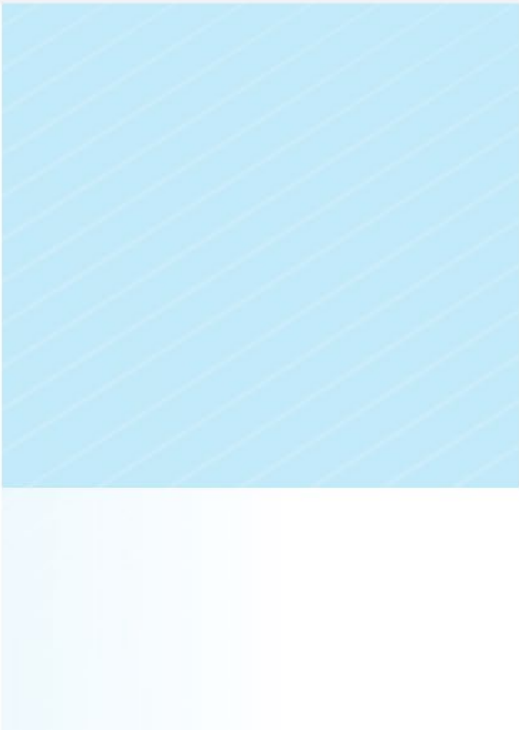


Recommandations sur les informations requisies pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle

Rédigé par
Éric Tremblay

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



Le présent rapport a été présenté au Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 21 novembre 2019.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteur principal

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Collaborateurs internes

Hélène Guay, Ph. D.

Marie Hotte, B. Pharm., M. Sc.

Éric Plante, Ph. D.

Mélanie Tardif, Ph. D.

Martine Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-86002-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Recommandations sur les informations requises pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle. Rapport rédigé par Éric Tremblay. Québec, Qc : INESSS; 2020. 74 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^r Bernard Brais, neurologue, Hôpital neurologique de Montréal, Centre universitaire de santé McGill (CUSM) et Clinique des maladies neuromusculaires, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal et Centre de réadaptation Lucie-Bruneau

M^{me} Cynthia Gagnon, professeure titulaire, École de réadaptation, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke; chercheure régulière, Centre de recherche Charles-Le Moyne—Saguenay—Lac-Saint-Jean sur les innovations en santé, Clinique des maladies neuromusculaires, CIUSSS du Saguenay—Lac-Saint-Jean

D^{re} Cam-Tu Emilie Nguyen, neurologue pédiatre, Département de pédiatrie, maladies neuromusculaires, Faculté de médecine, Université de Montréal, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Sainte-Justine

M^{me} Jennifer McFaul, ergothérapeute, coordonnatrice, Clinique des maladies neuromusculaires, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal et Centre de réadaptation Lucie-Bruneau

D^{re} Maryam Oskoui, neurologue, IR-CUSM, Programme en santé de l'enfant et en développement humain; professeure adjointe, Département de pédiatrie, Division de neurologie, Faculté de médecine, Université McGill

M^{me} Éline Pelletier, pharmacienne, coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) pour le CHU de Sainte-Justine

D^r Xavier Rodrigue, physiatre, chef de service en physiothérapie, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M^{me} Sarah Turgeon-Désilets, physiothérapeute, Département de physiothérapie, Hôpital de Montréal pour enfants

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r Robert Barnes, pédiatre-endocrinologue, directeur associé des services professionnels, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

D^r Nicolas Chrestian, neurologue, chef de service de neurologie pour enfant du CHU de Québec – Université Laval, responsable de la clinique neuromusculaire du Centre de réadaptation Cardinal-Villeneuve

D^r Jean Mathieu, neurologue, CIUSSS du Saguenay—Lac-Saint-Jean; professeur agrégé, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)

Président

D^r Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont); professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-présidente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

Membres

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal; professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale; professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au Département de pharmacie, services pharmaceutiques, CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval; chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M. Bernard Keating, éthicien, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

D^r Jacques Morin, gériatre, chef du Département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médi-Clinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval; professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membre citoyen

M. Claude Roy

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M. André Bonnici, pharmacien, pharmacien-chef au CUSM

M^{me} Judith Garneau, conseillère aux programmes en déficience physique, ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

M^{me} Véronique Gauthier, M.A. (service social), professionnelle de recherche au Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires (GRIMN), Hôpital de Jonquière

M^{me} Geneviève Poirier, directrice de la Direction des services en déficience physique et en réadaptation physique, MSSS

M^{me} Marjolaine Tremblay, T.S., M.A., candidate au doctorat Recherche en sciences de la santé, Université de Sherbrooke, GRIMN

Déclaration d'intérêts

L'auteur principal de ce document déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation du document. Parmi les personnes consultées pour planifier le projet, les membres du comité consultatif et les lecteurs externes, les personnes suivantes ont déclaré avoir un conflit d'intérêts.

D^r Bernard Brais a déclaré avoir reçu une subvention de Biogen pour participer sans rémunération à un congrès sur la prise en charge d'adultes atteints d'amyotrophie spinale (AS) ainsi qu'à une réunion d'un comité scientifique canadien sur l'utilisation du nusinersen. D^r Brais prévoit participer aux prochaines réunions du comité scientifique canadien sur l'utilisation du nusinersen.

D^r Nicolas Chrestian a déclaré avoir reçu des honoraires du fabricant Biogen pour des présentations académiques concernant l'AS. D^r Chrestian a accepté de présenter une conférence sur l'organisation des soins entourant l'administration du nusinersen au CHU de Québec – Université Laval lors d'un événement organisé par Biogen. D^r Chrestian a publié un article sur l'AS et la place du nusinersen dans son traitement. Il est aussi membre de comités consultatifs associés au fabricant Roche.

M^{me} Cynthia Gagnon a déclaré avoir collaboré à titre de consultante pour Biogen dans le cadre de travaux en lien avec la dystrophie myotonique et reçu des honoraires pour la préparation d'une conférence. M^{me} Gagnon a partagé des données de recherche dans le cadre de la préparation de l'essai thérapeutique de phase 1 réalisé conjointement entre IONIS et Biogen. Du financement lui a été accordé afin qu'elle puisse poursuivre une étude sur la dystrophie myotonique avec IONIS et Biogen et elle est impliquée à titre de promotrice potentielle. M^{me} Gagnon entretient des discussions informelles lors de congrès avec leur directrice scientifique et fait partie du comité médical et scientifique consultatif de l'association Dystrophie musculaire Canada.

D^{re} Cam-Tu Emilie Nguyen a déclaré être impliquée dans l'implantation du programme d'administration du nusinersen dans son centre hospitalier et elle rencontre, dans le cadre de son travail, des représentants de la compagnie Biogen au sujet du nusinersen. D^{re} Nguyen a été chercheuse secondaire sans rémunération du fabricant lors d'une étude clinique concernant le nusinersen et l'AS. Elle a également été chercheuse secondaire lors d'une étude clinique financée par Pfizer ciblant la dystrophie musculaire de Duchenne. Elle prévoit être chercheuse principale lors d'une étude clinique du fabricant Catabasis ciblant la dystrophie musculaire de Duchenne. D^{re} Nguyen a été conférencière non rémunérée lors d'une présentation subventionnée par Biogen destinée à des pédiatres et ayant pour sujets l'AS et le nusinersen.

D^{re} Maryam Oskoui a déclaré avoir participé, à titre de chercheuse, à plusieurs études cliniques concernant l'amyotrophie spinale. Ces études cliniques étaient financées par les fabricants Biogen, Roche ou Cytokinetics. De 2016 à 2018, D^{re} Oskoui a servi occasionnellement de consultante au fabricant Biogen. Elle a occupé le poste de présidente du conseil de surveillance de la sécurité des données pour Avexis de 2016 à 2018. Elle est impliquée dans l'implantation du programme d'administration du nusinersen dans son centre hospitalier. D^{re} Oskoui travaille depuis novembre 2018 comme méthodologiste pour l'Académie américaine de neurologie (AAN) pour la rédaction des directives de pratique.

D^r Xavier Rodrigue a déclaré avoir obtenu une subvention de Biogen pour participer au congrès de CURE SMA de juin 2019 en Californie. Aucuns honoraires ni aucun salaire ne lui ont été versés lors de cette activité.

M^{me} Sarah Turgeon-Désilets a déclaré avoir reçu des honoraires de Biogen à titre de consultante pour un projet de formation s'adressant aux physiothérapeutes sur des outils d'évaluation utilisés chez les personnes atteintes d'AS.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document; les recommandations et les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VII
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	XIII
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Question décisionnelle	3
1.2 Questions d'évaluation	3
1.3 Question 1 : sélection des informations	3
1.4 Question 2 : fréquence minimale de collecte des informations	7
1.5 Méthode délibérative et processus d'élaboration des recommandations	7
1.6 Validation par les pairs	8
2. RÉSULTATS.....	9
2.1. Informations requises pour le suivi clinique de l'usage du nusinersen	9
2.2. Fréquence minimale de collecte des informations	24
DISCUSSION.....	28
RECOMMANDATIONS.....	33
CONCLUSION	38
RÉFÉRENCES	39
ANNEXE A Critères d'inclusion et d'exclusion des publications.....	46
ANNEXE B Synthèse des données scientifiques extraites d'études cliniques concernant l'effet du nusinersen sur la fonction motrice ou la qualité de vie chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale	47
ANNEXE C Grille d'applicabilité des outils de mesure	58
ANNEXE D Caractéristiques des participants consultés par entrevues téléphoniques.....	60
ANNEXE E Résultats de la cotation des informations par les membres du comité consultatif	62
ANNEXE F Traitements des commentaires des lecteurs externes	64
ANNEXE G Évaluation de la fonction neuromusculaire et musculosquelettique	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Caractéristiques des outils de mesure quantitatifs qui visent à évaluer la fonction motrice	16
Tableau 2	Caractéristiques du test chronomètre.....	18
Tableau 3	Caractéristiques des outils de mesure de la qualité de vie PedsQL 4.0 et 3.0	21
Tableau 4	Caractéristiques de l'outil de mesure de la capacité fonctionnelle SMAFRS.....	22
Tableau 5	Informations minimalement requises pour effectuer le suivi de l'usage du nusinersen et la fréquence à laquelle elles devront être colligées, en contexte de vie réelle	25
Tableau A-1	Critères d'inclusion et d'exclusion des publications.....	46
Tableau B-1	Études enregistrées évaluant le nusinersen chez des personnes atteintes d'AS 5q de type II, de type III, ou présymptomatiques, retenues dans le cadre de la revue de la littérature de l'INESSS réalisée pour soutenir l'évaluation du nusinersen aux fins d'inscription	47
Tableau B-2	Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Mercuri <i>et al.</i> , 2018a]	48
Tableau B-3	Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Chiriboga <i>et al.</i> , 2016]	49
Tableau B-4	Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Darras <i>et al.</i> , 2019]	50
Tableau B-5	Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Montes <i>et al.</i> , 2019]	51
Tableau B-6	Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Day <i>et al.</i> , 2018]	52
Tableau B-7	Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II [Shieh <i>et al.</i> , 2018]	53
Tableau B-8	Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q présymptomatique [De Vivo <i>et al.</i> , 2018]	54
Tableau B-9	Innocuité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Mercuri <i>et al.</i> , 2018a]	55
Tableau B-10	Innocuité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Chiriboga <i>et al.</i> , 2016].....	56
Tableau B-11	Innocuité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q présymptomatique [De Vivo <i>et al.</i> , 2018]	57
Tableau C-1	Grille d'applicabilité des outils de mesure, Auger <i>et al.</i> , 2007	58
Tableau D-1	Informations sociodémographiques des personnes atteintes d'amyotrophie spinale qui ont été consultées (N=6).....	60
Tableau D-2	Informations sociodémographiques des enfants atteints d'amyotrophie spinale dont les parents ont été consultés (N=7*)	61
Tableau E-1	Informations considérées lors de la première rencontre du comité consultatif	62
Tableau E-2	Informations considérées lors de la seconde rencontre du comité consultatif et des échanges courriels qui ont suivi.....	63
Tableau F-1	Traitement des commentaires des lecteurs externes.....	64
Tableau G-1	Choix des outils d'évaluation de la fonction neuromusculaire et musculosquelettique en fonction du niveau de sévérité de l'amyotrophie spinale [Mercuri <i>et al.</i> , 2018b].....	74

RÉSUMÉ

Introduction

L'indication reconnue du nusinersen pour le traitement des personnes atteintes d'amyotrophie spinale (AS) 5q de type I a été modifiée en décembre 2018 pour y inclure les personnes présymptomatiques ainsi que celles atteintes des types II et III de la maladie, à la condition qu'un suivi clinique soit réalisé en contexte de vie réelle. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) juge nécessaire de mettre de l'avant, pour des médicaments ciblés, la notion de promesse de valeur quand il en apprécie la valeur thérapeutique, en plus de valoriser les exigences de suivi clinique, et ce, afin d'assurer un accès équitable et raisonnable aux médicaments requis par l'état de santé des Québécois. Le ministère de la Santé et des Services sociaux a confié à l'INESSS le mandat de déterminer les informations minimalement requises pour effectuer le suivi de l'usage du nusinersen ainsi que la fréquence minimale à laquelle ces dernières devront être colligées pour les personnes présymptomatiques ainsi que celles atteintes des types I, II ou III. À terme, le suivi clinique permettra notamment de documenter les effets du nusinersen sur la capacité des personnes à conserver un état fonctionnel jugé cliniquement significatif, leur qualité de vie et leur espérance de vie.

Méthodes

Pour réaliser ce mandat, les données issues de la littérature scientifique, l'information contextuelle ainsi que des savoirs expérientiels obtenus par la consultation des parties prenantes, de personnes atteintes d'AS et de proches aidants ont été colligés. Pour ce faire, une revue de la littérature a été effectuée afin de relever les informations qui ont été utilisées dans les études cliniques pour évaluer l'effet du nusinersen sur la fonction motrice et la qualité de vie des personnes atteintes d'AS. Pour recueillir les informations contextuelles et les savoirs expérientiels, un comité consultatif formé de professionnels de la santé et de représentants du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) a été constitué. Des consultations avec des personnes atteintes d'AS et des proches aidants ont complété la collecte des savoirs expérientiels. Le *Canadian Neuromuscular Disease Registry* a également été consulté. La triangulation des données issues de la littérature scientifique, de l'information contextuelle ainsi que des savoirs expérientiels a permis d'élaborer des recommandations préliminaires. Ces dernières ont ensuite été présentées aux membres du Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) pour délibération.

Résultats

Les informations minimalement requises pour évaluer l'effet du nusinersen sur la fonction motrice devraient être obtenues par l'un ou plusieurs des outils de mesure de la fonction motrice suivants selon l'âge et le statut fonctionnel de la personne : le HINE section 2, le CHOP INTEND (ou le CHOP ATEND), le HFMSE, le RULM ou le 6MWT. Toutefois, un questionnaire plus subtil de la personne atteinte ou de son proche aidant servira à

recueillir, dans l'espace intitulé « Autres compétences motrices », des informations non colligées par un des outils de mesure recommandés.

Les informations minimalement requises pour évaluer l'effet du nusinersen sur la qualité de vie devraient être obtenues par les outils PedsQL 4.0 et 3.0 chez les personnes de 24 mois ou plus, de même que par l'outil de mesure SMAFRS pour évaluer la capacité fonctionnelle et par des données qualitatives sur les perceptions des personnes atteintes (ou d'un proche) et des professionnels de la santé. Les informations minimalement requises pour évaluer l'effet du nusinersen sur la fonction motrice, la qualité de vie, la capacité fonctionnelle, les perceptions des personnes atteintes et des professionnels de la santé ainsi que celles sur la fonction respiratoire et les traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie devraient être colligées minimalement à l'amorce du traitement puis aux 12 mois. Des informations complémentaires liées à la qualité de vie et à la capacité fonctionnelle, comme l'usage d'un support de ventilation, d'un tube gastro-intestinal, une chirurgie scoliotique ou simplement une hospitalisation, devraient être colligées aux 12 mois. L'information permettant de documenter l'effet du nusinersen sur l'espérance de vie des personnes atteintes d'AS devrait être colligée au moyen de la date de décès si cet événement survient. La date d'arrêt du nusinersen devrait elle aussi être colligée si cet événement survient. Les informations sur l'administration du nusinersen et la tolérance à ce médicament devraient être colligées à chaque administration. Les interventions supplémentaires effectuées lors de son administration devraient être colligées au moment de chaque administration afin de documenter l'organisation des soins et services. Finalement, les informations permettant de caractériser chaque utilisateur de nusinersen devraient être colligées au moment de l'administration de la première dose du médicament.

Conclusions

En décembre 2018, l'INESSS recommandait à la ministre d'ajouter une indication reconnue au nusinersen sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des enfants atteints d'AS 5q présymptomatique et de modifier l'indication reconnue pour le traitement des personnes atteintes d'AS 5q de type I, pour y inclure le type II et le type III de la maladie, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié, si un suivi clinique est mis en place et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

Les recommandations du présent avis ont pour objectif de satisfaire à l'une des conditions émises, soit la réalisation d'un suivi clinique des personnes atteintes de l'AS 5q de tous types. Ainsi, des recommandations visant à développer une approche d'évaluation en contexte de vie réelle ont été élaborées. Ces recommandations portent sur les informations minimalement requises pour documenter l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle particulièrement au regard de certains paramètres d'efficacité et d'innocuité, de même que relativement à son administration et aux répercussions sur l'organisation des services intrahospitaliers. La fréquence à laquelle les établissements de santé devraient transmettre les informations ainsi que les actions à entreprendre afin de mettre en place ce suivi clinique restent à définir avec le ministère de la Santé et des Services sociaux.

Recommandations sur les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle

1. Les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle devraient être les suivantes :

- L'effet du nusinersen sur la fonction motrice devrait être obtenu par l'un ou plusieurs des six outils de mesure selon l'âge et le statut fonctionnel de la personne atteinte :
 - Chez les enfants âgés de 2 à 24 mois, incapables de s'asseoir, le *Hammersmith Infant Neurological Exam* (HINE), section 2, pourrait être utilisé;
 - Chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 24 mois, ou de plus de 24 mois incapables de s'asseoir, le *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND) pourrait être utilisé;
 - Chez les adultes incapables de s'asseoir, le *Children's Hospital of Philadelphia Adult Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP ATEND) pourrait être utilisé;
 - Chez les enfants âgés de plus de 24 mois, capables de s'asseoir ou de marcher, le *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded* (HFMSE) pourrait être utilisé;
 - Chez les enfants âgés de plus de 30 mois et les adultes capables de s'asseoir ou de marcher, le *Revised Upper Limb Module* (RULM) pourrait être utilisé;
 - Chez les enfants (préférentiellement de plus de 60 mois) et les adultes capables de marcher, le *6-Minute Walk Test* (6MWT) pourrait être utilisé.
- L'information recueillie dans l'espace intitulé « Autres compétences motrices » devrait servir à documenter 1) certains changements subtils que les outils de mesure de la fonction motrice recommandés ne détecteraient pas, 2) les résultats des évaluations de la fonction motrice obtenus avant la mise en œuvre des recommandations de l'INESSS et qui ne seraient pas conformes à celles-ci quant au choix d'outils de mesure, 3) les résultats des évaluations de la fonction motrice obtenus à l'aide d'autres outils de mesure que ceux recommandés si un effet plancher ou plafond est observé par le professionnel de la santé.
- L'effet du nusinersen sur la qualité de vie devrait être obtenu au moyen des outils de mesure suivants : le *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) générique (4.0) et le module spécifique aux maladies neuromusculaires (3.0) chez les personnes de 24 mois ou plus.

- L'effet du nusinersen sur la capacité fonctionnelle devrait être obtenu par l'outil de mesure *Spinal Muscular Atrophy Functional Rating Scale* (SMAFRS) chez les adultes.
- Les informations complémentaires suivantes qui permettent de documenter la qualité de vie et la capacité fonctionnelle devraient également être colligées : l'usage d'un support de ventilation, l'usage d'un tube gastro-intestinal, les hospitalisations toutes causes confondues, une chirurgie scoliotique, ainsi que la qualité de vie perçue par la personne atteinte d'AS et par un professionnel de la santé.
- L'information sur les effets potentiels du nusinersen sur l'espérance de vie devrait être la date de décès, s'il y a lieu.
- Les informations minimalement requises sur l'administration du nusinersen, la tolérance à ce médicament, la fonction respiratoire, les traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie et les interventions supplémentaires effectuées lors de son administration devraient être celles-ci : la date de l'administration du nusinersen (jour/mois/année), la dose administrée de nusinersen (nombre de mg par injection, dose standard ou abaissée, nombre de doses), les effets indésirables graves liés au nusinersen, la capacité vitale forcée (CVF) par spirométrie, le débit expiratoire de pointe à la toux (DET) au moyen d'un débitmètre de pointe, les traitements pharmacologiques reçus lors d'essais cliniques (date de début et d'arrêt) ou les services en réadaptation (date de début et d'arrêt), les interventions supplémentaires effectuées lors de l'administration du nusinersen (anesthésie, radiologie, séjour hospitalier [nombre de jours] et autres) ainsi que la date d'arrêt du nusinersen (jour/mois/année).
- Les informations minimalement requises qui permettent de caractériser chaque personne traitée devraient être celles-ci : le sexe, la date de naissance (jour/mois/année), le type d'AS (type I, II, III ou présymptomatique), la confirmation génétique de la maladie (mutation ou absence du gène SMN1), le nombre de copies du gène SMN2, l'âge au diagnostic (en mois ou en années), la présence de symptômes (si oui, l'âge au début des symptômes en mois ou en années).

Recommandations sur la fréquence minimale à laquelle devraient être colligées les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle

2. Les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle devraient être colligées selon quatre fréquences :
 - **au moment de la première administration du nusinersen** : le sexe, la date de naissance (jour/mois/année), le type d'AS (type I, II, III ou présymptomatique), la confirmation génétique de la maladie (mutation ou absence du gène SMN1), le

nombre de copies du gène SMN2, l'âge au diagnostic (en mois ou en années) et la présence de symptômes (si oui, l'âge au début des symptômes en mois ou en années).

- **au moment de chaque administration du nusinersen** : la date de l'administration (jour/mois/année), la dose administrée (nombre de mg par injection, dose standard ou abaissée, nombre de doses), les effets indésirables graves liés au nusinersen et les interventions supplémentaires lors de l'administration (anesthésie, radiologie, séjour hospitalier [nombre de jours] et autres).
- **minimalement à l'amorce du traitement puis aux 12 mois** :
 - informations sur l'effet du nusinersen sur la fonction motrice obtenues par l'un ou plusieurs des outils de mesure suivants : HINE section 2; CHOP INTEND (ou CHOP ATEND); HFMSE; RULM; 6MWT;
 - informations sur l'effet du nusinersen sur la qualité de vie et la capacité fonctionnelle obtenues par les outils de mesure PedsQL 4.0 et 3.0, par des données sur la qualité de vie perçue par la personne atteinte et par un professionnel de la santé, et par le SMAFRS;
 - informations sur la fonction respiratoire obtenues par les tests suivants : la CVF et le DET;
 - informations sur les traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie.
- **aux 12 mois** : les autres compétences motrices, l'usage d'un support de ventilation, l'usage d'un tube gastro-intestinal, les hospitalisations toutes causes confondues et une chirurgie scoliotique, la date d'arrêt du nusinersen et la date de décès, s'il y a lieu.
- **s'il y a lieu** : la date d'arrêt du nusinersen et la date de décès.

Recommandations de mise en œuvre du suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle

Collecte des informations

Afin d'effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q, un formulaire standardisé devrait être élaboré pour colliger les informations des personnes traitées dans chaque établissement de santé administrant le médicament. Le format de ce formulaire reste à déterminer, mais il devrait pouvoir être joint au dossier médical de la personne traitée avec du nusinersen. Dans une seconde phase de développement, le formulaire pourrait être normalisé et informatisé.

Pour les personnes traitées avec du nusinersen avant la mise en application du formulaire standardisé, la collecte de l'information pourrait être réalisée par des archivistes. Ces derniers pourraient remplir le formulaire standardisé à partir des informations colligées dans les dossiers médicaux ou les dossiers des services de réadaptation de plusieurs établissements.

Transmission et analyse des informations

La ministre devra déterminer à qui sera confié le mandat de recueillir les informations colligées dans le formulaire standardisé, d'analyser les informations et de présenter les résultats des évaluations de suivi sous la forme de rapports qui préservent l'anonymat des personnes traitées avec du nusinersen. Ce mandat pourrait, par exemple, être confié à une équipe de chercheurs travaillant dans un des centres utilisant le nusinersen, avec le financement inhérent.

Le formulaire normalisé et informatisé réalisé lors de la seconde phase de développement pourrait nécessiter la désignation d'un organisme où seraient consolidées les informations et d'un autre organisme où seraient effectuées l'analyse des informations et la production de rapports. Une stratégie de mise en œuvre devra être développée afin de soutenir l'élaboration d'un formulaire normalisé et informatisé.

Les établissements de santé devront envoyer selon une fréquence à déterminer le formulaire standardisé des personnes traitées avec du nusinersen à l'organisme convenu. Cet organisme ou un autre organisme, selon le choix de la ministre, devra, par la suite, effectuer l'analyse des données.

Formation

Afin d'effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen, le MSSS devrait s'assurer que des programmes de formation, destinés aux professionnels de la santé, visant à accroître l'uniformité dans l'évaluation de la fonction motrice, de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle à l'aide des outils de mesure sont mis en place.

Les formations réalisées par le fabricant dans les établissements de santé sur les outils de mesure de la fonction motrice devront être évaluées, si le MSSS les autorise. Quel que soit le résultat de cette évaluation, des formations sur les outils de mesure de la fonction motrice, de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle dans les établissements seront requises.

Veille de la littérature

Une veille de la littérature sur les outils de mesure pour évaluer la fonction motrice ou la qualité de vie et la capacité fonctionnelle des personnes atteintes de l'AS sera nécessaire puisqu'ils sont en évolution.

SUMMARY

Recommendations concerning the information required to monitor nusinersen use in real-world settings

Introduction

The recognized indication for nusinersen in the treatment of individuals with 5q spinal muscular atrophy (SMA) type I was modified in December 2018 to include presymptomatic individuals and those with type II or III of the disease, provided that clinical monitoring in a real-world setting is carried out. The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) considers it necessary to advocate, for targeted drugs, the notion of value promise when it assesses their therapeutic value, in addition to emphasizing the clinical monitoring requirements, in order to ensure equitable and reasonable access to the drugs Quebecers require for their health. The Ministère de la Santé et des Services sociaux asked INESSS to determine the minimum information required to monitor nusinersen use and the minimum frequency at which this information should be gathered for presymptomatic individuals and those with type I, II or III. Ultimately, clinical monitoring will make it possible, among other things, to document the impact of nusinersen on their ability to maintain a functional status deemed clinically meaningful, their quality of life and their life expectancy.

Methods

For the purposes of this request, we gathered data from the scientific literature, contextual information, and experiential knowledge obtained from consultations with stakeholders, SMA patients and caregivers. A literature review was conducted to glean the data that were used in clinical studies to assess the impact of nusinersen on SMA patients' motor function and quality of life. To gather contextual information and experiential knowledge, an advisory committee consisting of health professionals and representatives from the Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) was formed. Consultations with SMA patients and caregivers completed the gathering of experiential knowledge. The Canadian Neuromuscular Disease Registry was consulted as well. Triangulating the data from the scientific literature, the contextual information and the experiential knowledge enabled us to develop preliminary recommendations, which were then submitted to the members of the Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) for deliberation.

Results

The minimum information required to assess the impact of nusinersen on motor function should be obtained using one or more of the following motor function measurement tools, depending on the patient's age and functional status: the HINE Section 2, the CHOP INTEND (or the CHOP ATEND), the HFMSE, the RULM, or the 6MWT. However, more subtle questioning of the patient or his/her caregiver will be used to record, in the space

marked "Other motor skills", information not obtained with one of the recommended measurement tools.

The minimum information required to assess the impact of nusinersen on quality of life should be obtained using the tools PedsQL 4.0 and 3.0 for patients 24 months of age or older, along with the SMAFRS, a measurement tool for assessing functional capacity, and qualitative data on patients' (or a caregiver's) and health professionals' perceptions. The minimum information required to assess the impact of nusinersen on motor function, quality of life, functional capacity, patients' and health professionals' perceptions, and perceptions of respiratory function and of previous or current treatments administered to modify the course of the disease should be gathered at least at the start of treatment and then every 12 months. Additional information regarding quality of life and functional capacity, such as the use of ventilation support or a gastrointestinal tube, scoliosis surgery or, simply, hospitalization, should be gathered every 12 months. Information for documenting the impact of nusinersen on the life expectancy of SMA patients should be gathered using the date of death, if applicable. The nusinersen stop date should also be recorded, if applicable. Information on nusinersen administration and tolerance of this drug should be gathered at each administration. Additional procedures performed during its administration should be recorded at the time of each administration in order to document the organization of care and services. Lastly, information for profiling each nusinersen user should be gathered at the time of the first dose of the drug.

Conclusions

In December 2018, INESSS recommended to the Minister that a recognized indication for nusinersen be added to the *List of Medications – Institutions* for the treatment of children with presymptomatic 5q SMA and that the recognized indication for the treatment of patients with 5q SMA type I be modified to include types II and III of the disease, if its use is guided on a recognized indication that promotes appropriate use, if clinical monitoring is put in place and if the manufacturer helps mitigate the economic burden.

The recommendations in this report are intended to fulfill one of the conditions set out, namely, providing clinical monitoring of patients with SMA 5q of all types. Thus, recommendations aimed at developing an approach to evaluation in a real-world setting have been drawn up. These recommendations concern the minimum information required for documenting the use of nusinersen in a real-world setting, particularly with regard to certain efficacy and safety parameters, and to its administration and the repercussions on the organization of intrahospital services. The frequency at which health-care institutions should share the information and the measures to be taken to implement this clinical monitoring remain to be defined with the Ministère de la Santé et des Services sociaux.

Recommendations concerning the minimum information required to clinically monitor nusinersen use in presymptomatic individuals and in those with 5q SMA type I, II or III in a real-world setting

3. The minimum information required to clinically monitor nusinersen use in presymptomatic individuals and in those with 5q SMA type I, II or III in a real-world setting should be as follows:

- The impact of nusinersen on motor function should be ascertained by one or more of the six measurement tools, depending on the individual's age and functional status:
 - In children aged 2 to 24 months who are unable to sit up, the Hammersmith Infant Neurological Exam (HINE) Section 2 could be used;
 - In infants and children under 24 months of age, or over 24 months of age who are unable to sit up, the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) could be used;
 - In adults unable to sit up, the Children's Hospital of Philadelphia Adult Test of Neuromuscular Disorders (CHOP ATEND) could be used;
 - In children over 24 months of age who are able to sit up or walk, the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) could be used;
 - In children over 30 months of age and adults who are able to sit up or walk, the Revised Upper Limb Module (RULM) could be used;
 - In children (preferably over 60 months of age) and adults who are able to walk, the 6-Minute Walk Test (6MWT) could be used.
- The information entered in the space marked "Other motor skills" should be used to document (1) certain subtle changes that might not be detected by the recommended motor skill measurement tools, (2) the results of motor skill assessments done prior to the implementation of INESSS's recommendations that are not in line with these recommendations in terms of the choice of measurement tools, (3) the results of motor skill assessments obtained with measurement tools other than the recommended ones if the health professional observes a floor or ceiling effect;
- The impact of nusinersen on quality of life should be measured with the following tools: the generic Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (4.0) and the neuromuscular disease-specific module (3.0) for patients 24 months of age and older.
- In adults, the impact of nusinersen on functional capacity should be ascertained using the Spinal Muscular Atrophy Functional Rating Scale (SMAFRS).
- The following additional information for documenting quality of life and functional capacity should be gathered as well: the use of ventilation support, the use of a gastrointestinal tube, all-cause hospitalizations, scoliosis surgery, and the SMA patient's and a health professional's quality-of-life perceptions.
- The information on the potential impact of nusinersen on life expectancy should be the date of death, if applicable.

- The minimum information required on the administration of nusinersen, tolerance of the drug, respiratory function, the previous or current treatments administered to modify the course of the disease, and the additional procedures performed during its administration should be as follows: the date nusinersen was administered (day/month/year), the nusinersen dose administered (the number of mg per injection, standard or reduced dose, the number of doses), any serious adverse effects related to nusinersen, forced vital capacity (FVC) by spirometry, the cough peak expiratory flow (CPEF) as measured by a peak flow meter, any pharmacological treatments received in clinical trials (the start and stop dates) or rehabilitation services (the start and stop dates), any additional procedures performed during nusinersen administration (anesthesia, radiology, hospital stay [number of days], etc.) and the nusinersen stop date (day/month/year).
- The minimum information required for characterizing each treated patient should be as follows: sex, the date of birth (day/month/year), the type of SMA (type I, II, III or presymptomatic), genetic confirmation of the disease (mutation or absence of the SMN1 gene), the copy number of the SMN2 gene, the age at diagnosis (in months or years), the presence of any symptoms (if applicable, the age at onset of the symptoms in months or years).

Recommendations regarding the minimum frequency at which the minimum information required for clinically monitoring nusinersen use in presymptomatic individuals and in those with 5q SMA type I, II or III in a real-world setting

4. The minimum information required to clinically monitor nusinersen use in presymptomatic individuals and in those with 5q SMA type I, II or III in a real-life setting should be gathered at four frequencies:
 - **At the time of the first administration of nusinersen:** sex, the date of birth (day/month/year), the type of SMA (type I, II, III or presymptomatic), genetic confirmation of the disease (mutation or absence of the SMN1 gene), the copy number of the SMN2 gene, the age at diagnosis (in months or years), the presence of any symptoms (if applicable, the age at onset of the symptoms in months or years).
 - **At the time of each administration of nusinersen:** the date of administration (day/month/year), the dose administered (the number of mg per injection, standard or reduced dose, the number of doses), serious adverse effects related to nusinersen and any additional procedures during administration (anesthesia, radiology, hospital stay [number of days], etc.).
 - **At least when the treatment is initiated and then every 12 months:**
 - Information on the impact of nusinersen on the motor function obtained with one or more of the following measurement tools: the HINE Section 2, the CHOP INTEND (or the CHOP ATEND), the HFMSE, the RULM or the 6MWT;
 - Information on the impact of nusinersen on quality of life and functional capacity obtained with the measurement tools PedsQL 4.0 and 3.0, with data on quality of life as perceived by the patient and a health professional, and with the SMAFRS;
 - Information on respiratory function obtained with the following tests: FVC and the CPEF;

- Information on previous or current treatments administered to modify the course of the disease.
- **Every 12 months:** the other motor skills, the use of ventilation support, the use of a gastrointestinal tube, all-cause hospitalizations, scoliosis surgery, the nusinersen stop date, and the date of death, if applicable.
- **If applicable:** the nusinersen stop date and the date of death.

Recommendations to be implemented for clinically monitoring nusinersen use in presymptomatic individuals and in those with 5q SMA type I, II or III in a real-world setting

Gathering information

To clinically monitor nusinersen use in presymptomatic individuals and in those with 5q SMA, a standardized form should be created to gather information from patients treated at each health-care facility that administers the drug. The layout of this form remains to be determined, but it should be attachable to the nusinersen-treated patient's medical record. In a second development phase, the form could be standardized and computerized.

For patients treated with nusinersen before the standardized form is implemented, the information could be gathered by archivists. They could complete the standardized form with information entered into the medical records or the records from rehabilitation departments at several institutions.

Data sharing and analysis

The Minister will have to determine who will be given the task of gathering the information using the standardized form, analyzing the data and submitting the results of the follow-up evaluations in the form of reports that preserve the anonymity of nusinersen-treated patients. This task could, for example, be given to a team of researchers working at one of the facilities that uses nusinersen, with the required funding.

The standardized, computerized form created in the second development phase may require the designation of a body where the data would be consolidated and another body that would analyze the data and produce reports. An implementation strategy will need to be developed to support the development of a standardized, computerized form. Health-care facilities will have to send the standardized form for nusinersen-treated patients to the agreed-upon body at a frequency to be determined. This body or another body, at the Minister's discretion, shall subsequently carry out the data analysis.

Training

For the purpose of clinically monitoring nusinersen use, the MSSS should ensure that training programs for health professionals aimed at increasing consistency in the assessment of motor function, quality of life and functional capacity using measurement tools are put in place.

The training provided by the manufacturer at health-care facilities on motor function measurement tools will need to be evaluated, if such training is authorized by the MSSS. Regardless of the outcome of this evaluation, training on tools for measuring motor function, quality of life and functional capacity at these facilities will be required.

Literature watch

A literature watch on instruments for measuring motor function or quality of life and functional capacity in SMA patients will be necessary, as they are evolving.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ALSFRS-R	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised</i>
ARNm	acide ribonucléique messenger
AS	amyotrophie spinale
CHOP ATEND	<i>Children's Hospital of Philadelphia Adult Test of Neuromuscular Disorders</i>
CHOP INTEND	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infants Test of Neuromuscular Disorders</i>
CHU	centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CIUSSS	centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CIVM	contraction isométrique volontaire maximale
CNDR	<i>Canadian Neuromuscular Disease Registry</i>
CSEMI	Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
CVF	capacité vitale forcée
DET	débit expiratoire de pointe à la toux
GRIMN	Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires
GMFM	<i>Gross Motor Function Measure</i>
HFMSE	<i>Hammersmith Functionnal Motor Scale Expanded</i>
HINE	<i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MFM	<i>Motor Fonction Measure</i>
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAMC	potentiel d'action musculaire composé
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PGTM	Programme de gestion thérapeutique des médicaments
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RAND	RAND (Research and Development) Corporation
RULM	<i>Revised Upper Limb Module</i>
SMAFRS	<i>Spinal Muscular Atrophy (SMA) Fonctional Rating Scale</i>
<i>SMA Health Index</i>	<i>Spinal Muscular Atrophy Health Index</i>
SMN	<i>survival motor neuron</i>
TUG	<i>test timed "up & go"</i>
ULM	<i>Revised Upper Limb Module</i>
WHO	World Health Organization
6MWT	<i>6-Minute Walk Test</i>
10MWT	<i>10-Minute Walk Test</i>

INTRODUCTION

Problématique

L'amyotrophie spinale (AS) 5q est une maladie neuromusculaire à transmission autosomique récessive, causée par une délétion ou une mutation du gène SMN1 (*survival motor neuron*) codant pour la protéine de survie des motoneurones, située sur le chromosome 5q. L'AS entraîne la dégénérescence des motoneurones inférieurs du tronc cérébral et de la moelle épinière, ce qui mène à une atrophie des muscles squelettiques ainsi qu'à une faiblesse progressive des membres. Dans certains cas, cette maladie causera une insuffisance respiratoire et le décès. Une prévalence d'environ 1 à 2 pour 100 000 personnes et une incidence d'environ 1 sur 10 000 naissances vivantes ont été estimées [Verhaart *et al.*, 2017]. Il s'agit d'une des causes génétiques principales de décès chez les nouveau-nés et les enfants au Canada. L'AS 5q présente une variabilité clinique très importante, allant de la forme létale à la naissance à une grande autonomie pour la forme adulte. Quatre principaux types ont été définis selon le degré de l'atteinte génétique, l'âge à l'apparition des premiers symptômes et la sévérité de l'atteinte motrice. L'AS de type I représente environ 60 % de tous les cas [Verhaart *et al.*, 2017].

Le nusinersen est un oligonucléotide antisens conçu pour accroître le taux d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'acide ribonucléique messager (ARNm) du gène SMN2. Ce mécanisme permet d'augmenter la production d'une protéine SMN pleine longueur et fonctionnelle. Cette protéine joue un rôle important pour le bon fonctionnement du système neuromusculaire. Le nusinersen est indiqué « pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q ». Jusqu'en décembre 2018, il était inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des personnes atteintes du type I de la maladie, à certaines conditions. Le nusinersen n'a pas d'effet curatif puisqu'il ne corrige pas définitivement l'anomalie génétique. Il sert à modifier la progression de la maladie, mais permet aussi à certaines personnes de faire des gains de fonction motrice.

L'indication reconnue du nusinersen pour le traitement des personnes atteintes d'AS 5q de type I a été modifiée en décembre 2018 pour y inclure les personnes présymptomatiques ainsi que celles atteintes des types II et III de la maladie, à la condition qu'un suivi clinique soit réalisé. Les incertitudes quant à la valeur thérapeutique du nusinersen pour ces nouvelles indications nécessitent des données additionnelles pour confirmer sa valeur thérapeutique. Des données récentes viennent moduler le besoin de données additionnelles. En effet, les résultats d'une étude clinique ouverte sans groupe comparateur ayant évalué l'effet du nusinersen jusqu'à un peu plus de trois ans dans un échantillon de petite taille d'enfants et d'adolescents atteints d'AS de type II ou III semblent indiquer une amélioration de la fonction motrice et une stabilisation de la maladie non observées dans des cohortes historiques naturelles [Darras *et al.*, 2019; Montes *et al.*, 2019]. Des résultats prometteurs ont aussi été obtenus lors d'une étude sur l'effet du nusinersen dans un cadre clinique de vie réelle incluant 12 personnes âgées de 12 à 52 ans suivies en moyenne durant 17,4 mois [Veerapandiyan *et al.*, 2020].

Lors de cette étude, une stabilisation ou une amélioration fonctionnelle a été observée. Des améliorations subjectives ont aussi été rapportées par les personnes atteintes quant à l'endurance, à la force et aux fonctions bulbaires [Veerapandiyan *et al.*, 2020]. Quoique faible, l'effet du nusinersen observé prospectivement à l'aide d'une cohorte de 19 personnes âgées de 18 à 59 ans atteintes d'AS de type III était significatif statistiquement pour la fonction motrice et le débit expiratoire de pointe [Walter *et al.*, 2019]. Des évaluations additionnelles demeurent nécessaires pour confirmer ces améliorations chez davantage de personnes, avec des profils plus hétérogènes et lors d'un suivi à plus long terme.

Le concept de suivi clinique fait référence à la collecte de données en contexte de vie réelle. Ces données devront porter sur des marqueurs jugés cliniquement significatifs selon l'évolution spécifique de la maladie ou selon les incertitudes soulevées par l'usage du médicament pour une indication particulière. Le résumé des délibérations sur la valeur thérapeutique du nusinersen dans l'avis de décembre 2018 de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) établit des paramètres de suivi clinique à mettre en place pour les personnes atteintes d'AS 5q présymptomatique, d'AS 5q de type II ou de type III qui sont traitées avec du nusinersen. Pour l'AS 5q présymptomatique, ces paramètres sont notamment : 1) le délai avant un événement respiratoire ou le décès; 2) l'évaluation de la fonction motrice; 3) l'évaluation de la qualité de vie à long terme. À terme, le suivi clinique permettra, entre autres, de documenter les effets du nusinersen sur la capacité des personnes à conserver un état fonctionnel jugé cliniquement significatif, la qualité de vie et l'espérance de vie.

Contexte de l'amorce des travaux

Le ministère de la Santé et des Services sociaux a confié à l'INESSS le mandat de déterminer les informations minimalement requises pour effectuer le suivi de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes du type I, du type II ou du type III. Ce projet s'inscrit dans le chantier « pertinence clinique » de l'INESSS prévoyant l'évaluation des variations de pratiques eu égard aux technologies d'intérêt, et ce, dans un contexte réel de prestation des services.

1. MÉTHODOLOGIE

1.1 Question décisionnelle

Quelles sont les informations minimales qui doivent être colligées afin de développer une approche d'évaluation en contexte de vie réelle visant à documenter l'effet du nusinersen sur la capacité des personnes atteintes d'AS à conserver un état fonctionnel jugé cliniquement significatif, la qualité de vie et l'espérance de vie des personnes atteintes d'AS 5q?

1.2 Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PIPOH (population à qui s'adresse l'intervention, intervention, professionnels à qui s'adressent les travaux, paramètres d'intérêt, milieu et contexte de l'intervention [*health care setting*]).

Question 1
Quelles sont les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, de type II ou de type III dans un contexte de vie réelle?
Question 2
Quelle est la fréquence minimale à laquelle devront être colligées les informations pour effectuer le suivi de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, de type II ou de type III dans un contexte de vie réelle?

1.3 Question 1 : sélection des informations

La sélection des informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, de type II ou de type III dans un contexte de vie réelle est basée sur la méthode RAND, soit celle qui est recommandée par l'INESSS [2013]. La méthode RAND, élaborée par la RAND (*Research and Development*) Corporation, comporte sept étapes qui portent tout d'abord sur l'identification du domaine d'étude (étape 1) et la réalisation d'une revue de la littérature (étape 2) afin de sélectionner un premier échantillon d'informations. Une fois le comité d'experts constitué (étape 3), ces derniers doivent donner leurs commentaires lors de différentes consultations (étapes 4 et 6), afin d'arriver à un maximum de consensus (étapes 5 et 7). Dans le cadre de ce projet, en plus du comité d'experts (comité consultatif), différentes parties prenantes ont été consultées (voir la section 1.3.2.) afin de déterminer les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen. Les détails méthodologiques sont présentés dans les sections suivantes.

1.3.1. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques

1.3.1.1. Repérage de l'information

Afin de repérer les informations qui ont été utilisées dans les études cliniques pour évaluer l'effet du nusinersen sur la fonction motrice et la qualité de vie des personnes atteintes d'AS, une première sélection a été effectuée à partir des résultats de la revue de la littérature sur l'efficacité et l'innocuité du nusinersen pour le traitement de l'AS 5q présymptomatique et de types I, II et III. Cette revue de la littérature a été réalisée dans le cadre de l'avis destiné à la ministre sur le nusinersen et le traitement de l'amyotrophie spinale 5q de type II, de type III et présymptomatique [INESSS, 2018a].

En bref, la stratégie de recherche a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique. Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed, EMBASE et *Evidence-Based Medicine Reviews* (EBM reviews), et dans au moins deux registres d'études cliniques en cours, en anglais et en français. Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont aussi été utilisés, puis les bibliographies des documents retenus ont été consultées pour repérer d'autres études. La première sélection des publications a été effectuée par deux professionnels scientifiques, basée sur les titres et résumés des documents, selon des critères de sélection présentés à l'annexe A. La deuxième sélection a été par la suite effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques, basée sur la lecture complète des documents en fonction de l'ensemble des critères de sélection. L'extraction de l'information a été réalisée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. L'information a été validée par un deuxième professionnel scientifique. Les données scientifiques et l'information clinique ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux (annexe B). L'ensemble de l'information a été analysé sous la forme d'une synthèse narrative. Une description de chacun des outils de mesure de la fonction motrice ou de la qualité de vie mentionnés dans la littérature ou par les membres du comité consultatif a été effectuée à l'aide d'une revue narrative de la littérature.

1.3.2. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

Les parties prenantes ont été consultées afin de recueillir des éléments contextuels et expérientiels relatifs aux informations nécessaires pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen. Ces éléments ont été obtenus principalement par la consultation de différentes parties prenantes, dont un groupe de travail constitué spécialement pour le projet (comité consultatif), un comité de l'INESSS (Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription [CSEMI]), des représentants du PGTM, des personnes atteintes d'AS et des proches aidants ainsi que le comité de gouvernance. La composition des comités est présentée dans les pages liminaires du présent document, et leur mandat respectif est décrit ci-dessous. Le *Canadian Neuromuscular Disease*

Registry (CNDR) a également été consulté afin de bonifier la liste d'informations qui pourraient être documentées [CNDR, 2011].

1.3.2.1. Comités de l'INESSS

Afin de l'accompagner dans ses travaux sur le suivi clinique de l'usage du nusinersen, l'INESSS a formé un comité consultatif. Le mandat du comité consultatif est d'accompagner l'INESSS afin d'assurer la crédibilité scientifique de ses travaux, la pertinence clinique et de pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. L'élaboration des recommandations préliminaires a été faite avec le comité consultatif.

Le Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) a par ailleurs été consulté. Le mandat du CSEMI consiste à soumettre des recommandations à la suite des évaluations de médicaments dans le cadre de la mise à jour des listes de médicaments en se prononçant de façon particulière sur les critères prévus à la Loi sur l'INESSS. De plus, le CSEMI surveille l'évolution des prix des médicaments déjà inscrits conformément à la réglementation et fait des recommandations à cet effet. Dans le cadre de ce projet, le processus délibératif qui a mené aux recommandations finales a été effectué avec les membres du CSEMI.

1.3.2.2. Comité de gouvernance du MSSS

Le comité de gouvernance est composé du président-directeur général de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), de la directrice générale de l'OPQ, du directeur général et secrétaire du Collège des médecins du Québec (CMQ), de la sous-ministre associée de la Direction générale des services hospitaliers, de la médecine spécialisée et universitaire (DGSHMSU) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ainsi que du président-directeur général de l'INESSS. Les membres du comité de gouvernance ont été consultés régulièrement au cours du processus afin d'aborder les différents enjeux relatifs au projet et de favoriser la mise en œuvre efficace des recommandations de l'INESSS.

1.3.2.3. Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Le PGTM, établi depuis janvier 2004, est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec, soit le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine), le Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke), le CHU de Québec – Université Laval. Il a pour mandat de favoriser une utilisation optimale des médicaments, par le biais d'activités de soins, d'enseignement, de recherche et d'évaluation des technologies. Des représentants du PGTM ont été consultés afin qu'ils apportent leurs commentaires, notamment en ce qui concerne les informations à colliger lors du suivi clinique des personnes atteintes d'amyotrophie spinale et des proches aidants.

En collaboration avec le Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires (GRIMN), une consultation a été réalisée par des entrevues téléphoniques afin de documenter le vécu des personnes atteintes d'AS au regard de l'utilisation d'outils de mesure de la fonction motrice et de la qualité de vie, pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle. Le but de la consultation était d'obtenir la perception de ces personnes concernant les outils de mesure, dont ils ont fait l'expérience suivant leur condition, afin de faire ressortir les éléments considérés comme acceptables et non acceptables lors de l'évaluation.

Un cadre d'analyse a été élaboré en lien avec la grille d'applicabilité des outils de mesure d'Auger et ses collaborateurs (annexe C) [Auger *et al.*, 2007]. Certains critères de cette grille ont été utilisés pour réaliser le guide d'entrevue semi-dirigée, soit le caractère invasif, la sécurité, l'acceptabilité et la qualité des instructions.

Un total de 12 personnes ont été sélectionnées selon un échantillon par choix raisonné (6 personnes atteintes d'AS et 6 parents d'enfants atteints de type I, II ou III et répartis dans différentes régions administratives : Capitale-Nationale, Chaudière-Appalaches, Saguenay–Lac-Saint-Jean, Montréal). Les critères de sélection étaient les suivants : être atteint d'AS; être traité au nusinersen; être âgé de 16 ans et plus ou être parent d'un enfant atteint; avoir été évalué à l'aide d'outils de mesure de la fonction motrice ou de la qualité de vie; ne pas être atteint d'une autre maladie ayant des impacts significatifs sur la qualité de vie. Les caractéristiques des participants sont présentées à l'annexe D. Le consentement verbal de la personne atteinte ou du parent a été obtenu avant la réalisation de chaque entrevue semi-dirigée téléphonique d'une durée d'environ 60 minutes.

Les enregistrements des entrevues ont été écoutés et codés de façon semi-ouverte. L'analyse des données a été effectuée suivant une méthode d'analyse de contenu propre aux méthodes qualitatives à l'aide du cadre élaboré avec la grille d'Auger et ses collaborateurs et en laissant une place aux données émergentes [Paillé et Mucchielli, 2016; Auger *et al.*, 2007].

1.3.2.4. Analyse et synthèse

Les consultations et les rencontres avec l'ensemble des parties prenantes ont permis, notamment, de recueillir des données expérientielles et de contextualiser les informations qui ont été utilisées dans les études cliniques pour évaluer l'effet du nusinersen sur la fonction motrice des personnes et sur la qualité de vie au regard de la pratique clinique québécoise. Leur contribution a été consignée de manière qualitative en utilisant des comptes rendus de réunions et des questionnaires. Ces documents contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants et les précisions sur le suivi à effectuer.

1.3.2.5. Respect de la confidentialité et du code éthique

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont

également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et les collaborateurs qui ont participé aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

1.3.2.6. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toutes les personnes qui ont collaboré à ce dossier ont dû déclarer au préalable leurs intérêts personnels susceptibles de les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts – commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles ont également été dévoilés. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, laquelle a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires de l'avis par souci de transparence.

1.4 Question 2 : fréquence minimale de collecte des informations

La fréquence minimale à laquelle devront être documentées les informations pour effectuer le suivi de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle a été établie en se basant, notamment, sur les données issues de la littérature et la durée d'une autorisation de paiement pour le nusinersen initiale ou subséquente. Les parties prenantes ont été consultées afin de corroborer la fréquence minimale de collecte à privilégier en considérant entre autres la durée maximale de 12 mois de chaque autorisation de paiement selon les indications reconnues pour le paiement.

1.5 Méthode délibérative et processus d'élaboration des recommandations

Un tableau présentant des informations potentiellement requises pour effectuer le suivi de l'usage du nusinersen a été préparé par l'équipe de projet de l'INESSS puis envoyé par courriel aux membres du comité consultatif. Les informations proposées dans ce tableau provenaient des résultats de la revue de la littérature et des informations incluses dans le Registre canadien des maladies neuromusculaires. Les membres du comité ont coté chaque information en fonction de l'importance clinique qu'ils lui accordaient. Une information devait avoir une cote arbitraire de 7 ou plus sur une échelle de 9 pour être considérée comme minimalement requise pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen. Des informations complémentaires pouvaient être proposées. Les membres ont ensuite transmis leur cotation avant la rencontre téléphonique à laquelle tous les membres du comité consultatif ont été conviés. L'équipe de projet de l'INESSS a compilé

les cotations des informations et a préparé un tableau incluant la moyenne des cotations (annexe E).

Lors de la première rencontre téléphonique, les membres du comité ont échangé sur l'ensemble des informations potentiellement requises pour effectuer le suivi. La deuxième rencontre, à laquelle les membres du comité consultatif pouvaient se joindre en visioconférence ou par téléphone, avait pour objectif de finaliser la liste des informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen et de déterminer la fréquence à laquelle ces informations devraient être colligées. Durant cette rencontre, un tableau remanié des informations potentiellement requises pour le suivi a été présenté aux membres du comité d'après les informations obtenues lors de la première rencontre avec les membres du comité consultatif et à la suite des consultations de personnes atteintes d'AS et de proches aidants.

Lors des deux rencontres avec les membres du comité consultatif, toutes les informations ont été discutées dans un processus « informel ». Ces discussions ont amené certains participants à changer leur cotation. À la suite de ces deux rencontres, l'avis, incluant des recommandations visant à développer une approche d'évaluation en contexte de vie réelle, a été envoyé par courriel aux membres du comité consultatif pour qu'ils apportent leurs commentaires. Ce document a ensuite été présenté aux représentants du PGTM pour qu'ils soumettent eux aussi leurs commentaires. Une fois l'intégration de ces derniers commentaires effectuée, les recommandations ont été présentées aux membres du CSEMI pour délibération.

1.6 Validation par les pairs

Le rapport préliminaire a été transmis à trois lecteurs externes afin qu'ils évaluent la rigueur et la qualité scientifiques. Les commentaires de ces lecteurs (annexe F) ont été analysés et intégrés, le cas échéant, par l'équipe de projet.

2. RÉSULTATS

2.1. Informations requises pour le suivi clinique de l'usage du nusinersen

La question d'évaluation 1 avait pour objectif de déterminer l'information minimalement requise pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle. L'objectif de ce suivi clinique est notamment de documenter les effets du nusinersen sur la capacité motrice, la qualité de vie et la capacité fonctionnelle ainsi que l'espérance de vie. Comme il a été mentionné dans l'avis à la ministre de décembre 2018, les données colligées en contexte de vie réelle devront porter sur des marqueurs jugés cliniquement significatifs selon l'évolution spécifique de la maladie ou selon les incertitudes soulevées par l'usage du médicament pour une indication particulière [INESSS, 2018b]. De plus, le suivi clinique permettra de colliger l'information requise sur l'administration du nusinersen, la tolérance à ce médicament, la fonction respiratoire, les traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie ainsi que les interventions supplémentaires effectuées lors de son administration. Le suivi permettra également de caractériser la personne atteinte traitée avec ce médicament.

En vue de répondre à la première question d'évaluation, une recherche de la littérature a été effectuée et les informations recensées ont été analysées en tenant compte des informations contextuelles et du savoir expérientiel obtenus par la consultation des membres du comité consultatif et la consultation de personnes atteintes d'AS et de proches aidants. L'analyse de l'ensemble de ces données a permis de préciser les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique. Une première liste des informations a été dressée et soumise aux membres du comité consultatif. Aucun des éléments de cette liste n'a été rejeté par les membres du comité consultatif (aucun élément n'a reçu une cote moyenne inférieure à 7 sur une échelle de 1 à 9) (annexe E-1). Toutefois, les membres ont proposé d'ajouter des informations complémentaires (annexe E-2). Une liste remaniée a été transmise par courriel et des échanges subséquents ont permis de statuer sur l'ensemble des informations à colliger et à quelle fréquence. Les données scientifiques, les informations contextuelles et les savoirs expérientiels qui ont permis d'établir la liste des informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen sont présentés dans les sections ci-dessous.

2.1.1 Informations permettant de documenter les effets potentiels du nusinersen sur la fonction motrice ou la qualité de vie et la capacité fonctionnelle

Une revue de la littérature sur l'efficacité et l'innocuité du nusinersen pour le traitement de l'AS 5q a été effectuée dans le cadre de l'avis sur le nusinersen [INESSS, 2018b] et a été utilisée afin de repérer des outils de mesure de la fonction motrice et de la qualité de

vie considérés lors d'études cliniques ayant évalué l'efficacité ou l'innocuité du médicament. Huit études cliniques portant sur les effets du nusinersen chez des personnes atteintes d'AS 5q de type II ou de type III (sept études) et présymptomatique (une étude) ont été répertoriées. Dans ces études, sept outils d'évaluation de la fonction motrice différents ont été utilisés, soit le *Hammersmith Functionnal Motor Scale Expanded* (HFMSE), le *Revised Upper Limb Module* (RULM), l'*Upper Limb Module* (ULM), le *6-Minute Walk Test* (6MWT), le *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE), le *Children's Hospital of Philadelphia Infants Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND) et le *World Health Organization (WHO) Motor Milestone*. L'acquisition de nouvelles habiletés motrices a également été documentée dans quelques-unes de ces études. L'effet du nusinersen sur la qualité de vie a été estimé au moyen de l'échelle d'évaluation *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL). Les caractéristiques et les résultats de ces études se trouvent à l'annexe B du présent document.

Le Registre canadien des maladies neuromusculaires [CNDP, 2011] a fourni d'autres informations pertinentes à considérer. Même si le suivi de l'usage du nusinersen ne fait pas partie de son rôle, des échelles d'évaluation de la fonction motrice et de la qualité de vie y sont toutefois listées. Ce registre comporte sensiblement les mêmes échelles d'évaluation motrice que celles utilisées dans les études cliniques recensées, soit le HFMSE, le RULM, le 6MWT, le HINE (section 2), le CHOP INTEND et le *WHO Motor Milestone*. Le Brooke apparaît dans ce registre, mais pas l'ULM. Le professionnel de la santé qui remplit le registre coche le test considéré en spécifiant la date de réalisation et le score obtenu lors de l'évaluation. Ce même registre inclut également une partie sur des tests d'évaluation de la qualité de vie. Les professionnels de la santé doivent sélectionner le ou les tests qui s'appliquent à la personne évaluée en précisant la date de réalisation et le score obtenu lors de l'évaluation. Les échelles d'évaluation de la qualité de vie listées dans ce registre sont le PedsQL, le PedsQL fatigue, l'*ACEND Caregiver ou Assessment of Caregiver Experience in Neuromuscular Disease* et le Pedicat. Le professionnel de la santé peut aussi rapporter le résultat d'un autre test s'il le juge applicable.

Les membres du comité consultatif ont insisté sur l'importance de l'évaluation objective de la fonction motrice par le biais d'outils de mesure, car le nusinersen a été approuvé en fonction d'une promesse de valeur thérapeutique en contexte de vie réelle. Les membres ont également suggéré d'autres outils de mesure de la fonction motrice ou de la qualité de vie qui pourraient être considérés pour effectuer le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle, soit le *Motor Function Measure* (MFM), le *Children's Hospital of Philadelphia Adult Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP ATEND), le test chronométré du lever de chaise de Mathias ou *test timed "up & go"* (TUG), le temps de montée et de descente des escaliers, le dynamomètre de muscles clés proximaux ainsi que l'ABILHAND. Les outils proposés pour l'évaluation de la qualité de vie étaient l'ACTIVLIM et le *Spinal Muscular Atrophy (SMA) Health Index* de même que le *Spinal Muscular Atrophy (SMA) Functional Rating Scale* (SMAFRS) permettant d'évaluer la capacité fonctionnelle. L'importance de disposer d'outils de mesure de la fonction motrice adaptés pour les personnes adultes ou présymptomatiques a également été soulignée.

Selon les consultations avec des personnes atteintes d'AS et leurs proches aidants, on utilise déjà au Québec certains des outils de mesure de la fonction motrice considérés dans les essais cliniques retenus ou listés dans le Registre canadien des maladies neuromusculaires [CNDP, 2011]. Les douze personnes consultées ont rapporté avoir passé l'un ou plusieurs des tests suivants : HFMS, RULM, CHOP INTEND et PedsQL. Aucune des personnes consultées n'a rapporté avoir passé le HINE, le 6MWT ou le *SMA Health Index*, mais elles ont rapporté avoir passé l'*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R)* et le *10-Minute Walk Test (10MWT)*. Toutefois, il n'a pas été possible de garantir la spécificité des informations pour chacun des outils de mesure. Les informations recueillies ont été agrégées et sont présentées de manière générale plutôt que de manière spécifique pour chacun des outils de mesure.

Selon la grille d'analyse utilisée [Auger *et al.*, 2007], l'expérience vécue par les personnes atteintes et leurs proches aidants concernant la durée et la planification de la passation des tests, la sécurité et la qualité des instructions est considérée comme acceptable. Il a été mentionné que, pour la planification, le fait de demeurer loin d'un centre peut augmenter considérablement le temps à prévoir pour la passation des tests. Concernant les exigences physiques pour les personnes atteintes, elles sont considérées comme acceptables, tandis que pour la plupart des proches aidants, les tâches demandées aux enfants semblent difficiles à réaliser. En ce qui a trait aux exigences psychologiques, pour les personnes atteintes, les outils sont considérés comme trop difficiles ou trop faciles, ce qui provoque une certaine inquiétude par rapport au fait que les effets positifs peuvent ne pas être perçus, tandis que pour les proches aidants, la passation des tests par les enfants n'entraîne aucune exigence psychologique, donc le niveau d'acceptabilité est très élevé.

En ce qui concerne la pertinence pour les personnes atteintes d'AS, certains éléments positifs sont soulevés, mais en général les outils de mesure utilisés ne tiennent pas compte des stratégies d'adaptation déployées par la personne pour améliorer son fonctionnement. Par exemple, les outils ne sont pas assez précis pour détecter les petits changements qui peuvent avoir un impact sur la qualité de vie perçue. Les proches aidants notent pour les enfants les mêmes effets plafond-plancher que chez les adultes, mais le fait que les outils soient uniformes et qu'ils permettent de constater certaines améliorations dans le fonctionnement moteur de l'enfant leur confère une pertinence. Lors des consultations avec des personnes atteintes d'AS et leurs proches aidants, aucune information sur des outils standardisés concernant la qualité de vie n'a été recueillie. Cependant, les personnes atteintes et les parents d'enfants atteints ont souligné que les mesures d'évaluation de la qualité de vie devraient inclure la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne.

2.1.1.1 Sélection des outils d'évaluation de la fonction motrice pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen

Les membres du comité consultatif ont souligné l'importance de choisir des outils d'évaluation de la fonction motrice en fonction de l'âge et du niveau de sévérité de la maladie (statut fonctionnel) de la personne plutôt que selon le type d'AS. En effet, selon

les experts, il est souvent difficile de classer avec exactitude les personnes dans un type d'AS. Il est donc plus adéquat de considérer cette maladie comme un continuum et non comme un ensemble de types distincts et mutuellement exclusifs [INESSS, 2018b]. Les outils de mesure ont donc été sélectionnés pour chacune des trois catégories de personnes suivantes : les personnes incapables de s'asseoir, celles capables de s'asseoir et celles capables de marcher seules. En nous inspirant de la catégorisation de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), nous utilisons trois catégories : *incapables de s'asseoir*, *capables de s'asseoir* et *capables de marcher* [WHO MGRS Group, 2006; Wijnhoven *et al.*, 2004]. La catégorie *incapable de s'asseoir* fait référence à toutes les personnes qui ne sont pas incluses dans les deux autres catégories. La catégorie *capable de s'asseoir* fait référence aux personnes capables de s'asseoir sans support, ou de ramper, ou de se tenir debout avec assistance pour au moins 10 secondes. La catégorie *capable de marcher* fait référence aux personnes en mesure de marcher avec assistance, ou de se tenir debout sans aide, ou de marcher sans aide. De plus, les outils de mesure ont été sélectionnés en fonction de l'âge de la personne atteinte puisque certains de ces outils ne s'appliquent pas pour certains groupes d'âge.

Selon les parties prenantes consultées, peu de professionnels en réadaptation sont formés pour l'utilisation des outils d'évaluation de la fonction motrice. Afin de diminuer le fardeau imposé aux professionnels de la santé par la maîtrise de plusieurs outils en fonction de la population cible, il est important de noter qu'uniquement les échelles minimalement requises pour effectuer le suivi ont été sélectionnées. Parmi les outils de mesure visant à évaluer les capacités motrices, le CHOP INTEND (ou CHOP ATEND), le HFMSE, le RULM, le HINE section 2 et le 6MWT ont été retenus. Selon les membres du comité consultatif, le CHOP ATEND pourrait remplacer le CHOP INTEND si une personne adulte a une réticence à prendre la position ventrale. Le CHOP INTEND (ou CHOP ATEND), le HFMSE et le RULM sont des outils propres à la maladie alors que le HINE section 2 et le 6MWT sont des outils normatifs basés sur la trajectoire de développement normal. Certains des outils précédents qui visent à évaluer la fonction motrice des personnes atteintes d'AS sont déjà utilisés par des professionnels de la santé au Québec. Un effet plafond ou une absence de gradation de l'outil de mesure de la sensibilité limite l'utilisation des deux outils normatifs. Les outils propres à la maladie atténuent l'effet plancher et l'effet plafond et ont une sensibilité pour les cas extrêmes. Les outils de mesure de la fonction motrice retenus sont décrits ci-dessous et résumés dans les tableaux 1 et 2.

Parmi les outils de mesure visant à évaluer les capacités motrices chez les personnes atteintes d'AS qui ont été relevés dans la littérature et par les membres du comité consultatif, les échelles suivantes n'ont pas été retenues pour réaliser le suivi clinique de l'usage du nusinersen : le *WHO Motor Milestone*, le test de Brooke, l'ULM, le MFM, le dynamomètre de muscles clés proximaux ainsi que l'ABILHAND et le TUG.

Le *WHO Motor Milestone* ne permet qu'une évaluation grossière des étapes de développement. Les gains moteurs mêmes minimes ne sont pas détectables au moyen de cet outil [INESSS, 2018b]. Le test de Brooke permet une description imagée relativement simple de la personne évaluée. Parmi les premiers outils développés pour

évaluer les personnes atteintes de maladies neuromusculaires, le test de Brooke n'a pas été validé et ses résultats manquent de précision et de sensibilité aux changements [Vuillerot, 2012]. L'outil de mesure ULM a également été exclu puisqu'il y a un effet plafond lors de l'évaluation de personnes faibles ou fortes [Pera *et al.*, 2019; Montes *et al.*, 2015; Sivo *et al.*, 2015] et qu'une version révisée de ce dernier, soit le RULM, a été élaborée. Par ailleurs, le MFM montre une bonne sensibilité aux changements chez les personnes atteintes d'AS, mais les études de validation comportent peu de personnes de ce groupe [De Lattre *et al.*, 2013; Vuillerot *et al.*, 2013; O'Hagen *et al.*, 2007; Bérard *et al.*, 2005]. Le MFM n'apporte aucun avantage par rapport au HMFSE et le RULM qui couvrent déjà bien respectivement la motricité globale et la motricité fine des membres supérieurs. Selon les membres du comité consultatif, le MFM présente également l'inconvénient d'être plus difficile à maîtriser que les outils de mesure généralement utilisés pour évaluer la fonction motrice des personnes atteintes d'AS. Le matériel requis pour administrer le MFM est aussi plus spécifique, ce qui exclut la possibilité de substituer certains éléments de la trousse standardisée (*kit*). Selon l'un des membres du comité consultatif, si l'évaluation vise particulièrement l'état fonctionnel de la personne, il ne faudrait pas inclure des mesures comme celles ciblant la force musculaire évaluée au moyen d'un dynamomètre ou le nombre de marches effectuées en moyenne par période de deux semaines estimé au moyen d'un actimètre. L'ABILHAND, qui est un autre test proposé [Simone *et al.*, 2011], a pour objectif de mesurer au moyen d'une entrevue la difficulté perçue d'une personne à utiliser ses mains lors de l'exécution d'activités manuelles quotidiennes. La validité de l'ABILHAND n'a pas été évaluée spécifiquement pour l'AS [Connell et Tyson, 2012; Simone *et al.*, 2011]. Enfin, le TUG a été qualifié de solution de remplacement à considérer lorsque le 6MWT est plafonné comme l'a mentionné l'un des membres du comité consultatif. Les résultats du TUG chez les AS sont néanmoins corrélés avec ceux du HFMSE ($r = -0,717$) et du 6MWT ($r = -0,514$) [Dunaway *et al.*, 2014]. De plus, la sensibilité aux changements du TUG n'est pas connue chez les personnes atteintes d'AS [Dunaway *et al.*, 2014].

2.1.1.1.1 CHOP INTEND (ou CHOP ATEND)

L'outil de mesure CHOP INTEND a été élaboré pour évaluer la fonction motrice chez les nourrissons et les enfants atteints d'AS de type I [Glanzman *et al.*, 2011a; Glanzman *et al.*, 2010]. C'est un test qui convient davantage aux nourrissons très faibles. Il a été jugé valide et fiable chez les nourrissons et les jeunes enfants atteints d'AS de type I incapables de s'asseoir [Glanzman *et al.*, 2011a; Glanzman *et al.*, 2010]. Ces enfants n'ont pas la force d'opposer une résistance à des mouvements provoqués ou facilités. Il est généralement bien toléré, mais il peut être difficile d'obtenir la coopération du nourrisson ou de l'enfant. De plus, puisque certains items nécessitent de soulever et de manipuler l'enfant de façon particulière, il devient de plus en plus difficile de les évaluer à mesure que l'enfant grandit. Le CHOP ATEND, qui est en cours de validation, correspond au CHOP INTEND révisé pour les adultes sévèrement atteints [Day *et al.*, 2019]. Le CHOP ATEND correspond en tout point au CHOP INTEND duquel ont été retirés les items 7, 15 et 16 considérés comme inappropriés pour les adultes. Les membres du comité consultatif ont estimé que le CHOP ATEND était nécessaire pour

objectiver les gains des personnes dans les cas où le CHOP INTEND était refusé ou impossible à faire en raison de l'âge de la personne ou de son poids.

2.1.1.1.2 HINE

L'outil de mesure HINE a été conçu pour évaluer les enfants de 2 mois à 24 mois, selon un développement normal [De Sanctis *et al.*, 2016]. La section 2 du HINE comporte huit éléments spécifiques au développement moteur permettant de consigner l'âge auquel les étapes du développement sont franchies. Le HINE-2 fournit un résumé des étapes du développement moteur tout en permettant une évaluation plus fine par rapport à celle possible avec le test de l'Organisation mondiale de la Santé sur les étapes de développement moteur [De Sanctis *et al.*, 2016; Wijnhoven *et al.*, 2004]. Le HINE-2 s'est avéré réalisable, fiable et sensible aux changements chez les nourrissons très faibles [Bishop *et al.*, 2018].

2.1.1.1.3 HFMSE

L'échelle de HFMSE permet d'évaluer les personnes très fonctionnelles atteintes d'AS de type II ou III. Le HFMSE regroupe les items de l'échelle HFMS, qui à elle seule ne permettait pas d'évaluer l'AS de type III, et les items les plus pertinents de l'échelle *Gross Motor Function Measure* (GMFM), dont l'utilisation nécessitait 60 minutes [Glanzman *et al.*, 2011b; O'Hagen *et al.*, 2007]. Le HFMSE est facile à utiliser et ses résultats sont corrélés avec les mesures de la fonction motrice établies, le génotype, la capacité respiratoire, le type d'AS et le statut ambulatoire [Glanzman *et al.*, 2011b; O'Hagen *et al.*, 2007]. Tous les items de l'échelle HFMSE semblent avoir un sens pour les personnes et les proches aidants tout comme les petits changements qu'elle permet de détecter [Pera *et al.*, 2017a].

2.1.1.1.4 RULM

L'outil de mesure RULM a pour objectif d'évaluer la fonction motrice des membres supérieurs des enfants de 30 mois et plus et d'adultes atteints d'AS, capables de marcher ou non. Il représente une version révisée de l'outil de mesure ULM critiqué pour son effet plafond présent lors de l'évaluation de personnes faibles ou de personnes fortes [Pera *et al.*, 2019; Montes *et al.*, 2015; Sivo *et al.*, 2015]. Chacun des items de ce test peut être associé à une activité importante de la vie quotidienne. Il est important de réaliser ce test dans un ordre déterminé. Il est facile à utiliser et à noter bien qu'il exige du matériel particulier. Il est aussi bien toléré par les personnes et détecte les changements dans le temps [Pera *et al.*, 2019; Mazzone *et al.*, 2017; Sivo *et al.*, 2015]). Le RULM peut continuer à documenter le changement dans la fonction motrice lorsqu'une personne capable de marcher cesse de marcher [Mazzone *et al.*, 2017].

2.1.1.1.5 6MWT

Le 6MWT a été conçu pour évaluer les personnes atteintes d'une maladie cardiopulmonaire et a été adapté pour évaluer les personnes atteintes d'AS en raison de sa capacité à mesurer la fatigue et les corrélations avec la force des jambes. Ce test

chronométré consiste à mesurer la distance parcourue par une personne en six minutes dans un couloir d'une longueur de 25 mètres. Ce test valide et fiable est cependant dépendant de la coopération de la personne et est difficilement applicable chez l'enfant de moins de 60 mois [Montes *et al.*, 2018; Pera *et al.*, 2017b; Dunaway Young *et al.*, 2016; Mazzone *et al.*, 2013; Montes *et al.*, 2010]. En effet, les enfants peuvent être moins enclins à suivre les instructions pendant six minutes. Par exemple, ils peuvent courir ou continuer à marcher alors qu'on leur a demandé de s'arrêter [Roush *et al.*, 2006]. Le manque de motivation pour réaliser l'exercice et la mauvaise compréhension des consignes peuvent également affecter les capacités des enfants durant la passation du 6MWT [Geiger *et al.*, 2007]. Par ailleurs, il est important de souligner que le 6MWT ne s'adresse qu'aux personnes capables de marcher, ce qui ne permet pas de suivre toutes les personnes durant l'évolution de leur maladie puisque certaines personnes peuvent cesser de marcher.

2.1.1.1.6 Particularités des outils de mesure retenus

Les outils de mesure de la fonction motrice retenus sont constitués de plusieurs items rassemblés ou non en domaines [Vuillerot, 2012]. La personne est soumise à une série d'exercices lors de l'utilisation d'une échelle fonctionnelle motrice [Vuillerot, 2012]. La qualité de réalisation de chaque item est alors cotée sur une échelle de valeurs allant de « parfaitement réalisé » à « totalement échoué » [Vuillerot, 2012]. Une cotation détaillée permet une estimation plus précise, soit une description de la qualité du mouvement selon différents niveaux, et garantit une meilleure sensibilité au changement si la reproductibilité est bonne [Bérard *et al.*, 2008; O'Hagen *et al.*, 2007]. Toutefois, bien que le nombre d'items inclus dans l'outil détermine la faisabilité de l'échelle (temps de passation), il participe aussi à la validité de l'outil. La durée de passation est une donnée manquante pour quatre des six outils sélectionnés pour évaluer la fonction motrice. Pourtant, il s'agit d'un élément important, surtout chez une population qui se fatigue facilement et qui peut ressentir des douleurs en particulier à la suite d'une sursollicitation de certains muscles pour compenser d'autres plus faibles.

Le CHOP INTEND, le HFMSE et le RULM ont été conçus pour évaluer les fonctions motrices chez les personnes atteintes de l'AS et sont bien tolérés [Mazzone *et al.*, 2017; Montes *et al.*, 2010; O'Hagen *et al.*, 2007]. La différence minimale cliniquement importante n'a pas été trouvée pour aucun de ces trois outils de mesure [CADTH, 2018]. De plus, le résultat des outils d'évaluation de la fonction motrice peut être affecté par le développement des enfants qui acquièrent ou retrouvent des capacités une fois adaptés à leurs nouvelles contraintes de force musculaire [Swoboda *et al.*, 2005].

Le HINE section 2 a été conçu pour évaluer le développement moteur des enfants normaux et en santé, mais peut être utilisé chez les enfants présentant des atteintes du développement moteur [Haataja *et al.*, 1999]. Le HINE section 2 procure des résultats modérément corrélés avec les changements observés au moyen d'autres outils de mesure utilisés chez les personnes atteintes d'AS de type I traitées avec le nusinersen [De Sanctis *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif estiment que le HINE

section 2 ne montrera pas de grandes différences pour la majorité des personnes sous nusinersen puisque ce n'est pas un instrument sensible.

Les tests chronométrés sont souvent utilisés en pratique clinique, mais seul le 6MWT fait l'objet d'articles scientifiques [Vuillerot, 2012]. En plus des limites de son utilisation pour les enfants moins enclins à suivre les instructions, les individus ayant des difficultés cognitives ou ceux avec des troubles du comportement, le 6MWT peut mener à des erreurs de mesure du temps lors de son usage même si les positions de départ et d'arrivée sont bien définies [Scott et Mawson, 2006].

Il est important de souligner que, parmi les outils de mesure recommandés, certaines méthodes de conception sont discutables. Par exemple, l'HFMSE a été développé en associant des items de l'HFMS et de la GMFM alors que la cotation des items de l'HFMS se fait en trois points et celle de la GMFM, en quatre points [Vuillerot, 2012]. Une autre méthode discutable, soit celle utilisée pour élaborer le CHOP INTEND, consiste à sélectionner des items dans des échelles existantes pour constituer un nouvel outil.

Finalement, étant donné la nécessité de documenter certains changements subtils que les outils de mesure de la fonction motrice recommandés ne détecteraient pas, l'information de l'espace intitulé « Autres compétences motrices » permettra de colliger les perceptions de la personne atteinte ou de son proche aidant. De plus, si un effet plancher ou plafond est observé, le professionnel de la santé pourra utiliser d'autres outils de mesure que ceux recommandés selon son jugement clinique.

Tableau 1 Caractéristiques des outils de mesure quantitatifs qui visent à évaluer la fonction motrice

Outils de mesure quantitatifs	CHOP INTEND	Examen neurologique infantile de Hammersmith Section 2 (HINE)	Échelle motrice fonctionnelle de Hammersmith-Étendue (HFMSE)	Revised Upper Limb Module (RULM)
Objectif	Évaluer la fonction motrice			
Population	Nourrissons et enfants âgés de moins de 24 mois, ou de plus de 24 mois incapables de s'asseoir	Enfants de 2 à 24 mois	Enfants de plus de 24 mois	Enfants à partir de 30 mois et adultes
Pathologie	AS de type I	AS de type I	AS de types II et III	AS
Statut fonctionnel	Incapables de s'asseoir	Incapables de s'asseoir	Capables de s'asseoir ou de marcher	Capables de s'asseoir ou de marcher
Description				
Nombre d'items	16	8	33	20
Cotation	Échelle de 0 à 4	Échelle de 0 à 2, 3 ou 4 points selon l'item considéré	Échelle de 0 à 2	19 des 20 items sont comptabilisés au moyen d'une échelle de 0 à 2
Scores totaux	Entre 0 et 64	Entre 0 et 26	Entre 0 et 66	Entre 0 et 37
Durée de passation en moyenne	nd	15 minutes	12 minutes	nd (entre 5 et 20 minutes)
Qualités psychométriques				
Méthodologie d'élaboration	3 étapes : 1) Première version	Subdivisé en trois sections. Conçu	Association de 20 items HFMS	Modification de la version originale de

	CHOP TOSS à partir de différentes échelles. 2) Test expérimental (26 enfants AS de type 1 avec 3 échelles CHO TOSS, TIMP, Peabody. 3) Coefficient de Cronbach utilisé pour déterminer les items pertinents et éliminer les items redondants.	pour évaluer le développement neurologique des enfants normaux. La section 2 du HINE permet d'évaluer le développement moteur chez les enfants atteints d'AS. Ces résultats ont été comparés à ceux obtenus au moyen d'autres outils d'évaluation (CHOP INTEND et <i>Compound Muscle Action Potential</i> (CMAP))	(cotés 0 à 2) et de 13 items sélectionnés dans la <i>Gross Motor Function Measure</i> (GMFM) (cotés 0 à 3)	l' <i>Upper Limb Module</i> (ULM) pour contrer l'effet plafond et en augmenter la pertinence pour les activités de la vie quotidienne
Outil validé	Oui	Oui	Oui	Oui (avec limites)
Validité contre critère	Corrélation faite avec le nombre de copies SMN2 (2 copies $r = -0,60$, 3 copies $r = -0,83$); durée de l'assistance respiratoire ($r = -0,74$, $p < 0,0001$, $n = 26$)	Corrélation réalisée avec le CHOP INTEND ($r = 0,691$; $p = 0,001$) et l'amplitude au nerf cubital au coude évaluée au moyen du CMAP ($r = 0,511$; $p = 0,025$)	Type II/III Coefficient Spearman = 0,97 (GMFM 75) Coefficient Spearman = 0,90 (échelle de fonction motrice non validée) Type III : Coefficient Spearman = 0,94 (GMFM 75) Coefficient Spearman = 0,88 (échelle de fonction motrice non validée)	nd
Autre validité de construit		nd	Excellent (plusieurs études abondent dans le même sens). Validité convergente à un $p < 0,0001$ entre la capacité vitale forcée ($r = 0,87$) et la force d'extension du genou ($r = 0,74$). L'échelle HFMSE permet de différencier les personnes selon leur nombre de copies de SMN2 ($p = 0,0007$), l'usage de moins ou de plus de 8 heures BiPAP par jour ($p = 0,0001$), le statut ambulatoire ($p = 0,0001$) et le type d'AS ($p = 0,0001$).	
Cohérence interne	nd	nd		Alpha Cronbach's – 0,954
Fiabilité test-retest	nd	$r = 0,987$, $p < 0,0001$, $n = 19$	Fiabilité test–retest : 0,99	nd
Fiabilité interobservateurs	ICC = 0,98 (10 enfants avec maladie neuromusculaire) ICC = 0,93 (8 enfants sains)	nd	nd	ICC = 0,928

Fiabilité intraobservateur	ICC = 0,96 (9 enfants avec AS de type I)	nd	ICC = 0,99	nd
Sensibilité au changement (plus petite différence cliniquement significative)	nd	nd	nd	nd
Références	[Glanzman <i>et al.</i> , 2011a; Montes <i>et al.</i> , 2010]	[Bishop <i>et al.</i> , 2018; De Sanctis <i>et al.</i> , 2016; Haataja <i>et al.</i> , 1999]	[McGraw <i>et al.</i> , 2017; Mercuri <i>et al.</i> , 2016; Glanzman <i>et al.</i> , 2011b; O'Hagen <i>et al.</i> , 2007]	[Pera <i>et al.</i> , 2019; Mazzone <i>et al.</i> , 2017; Sivo <i>et al.</i> , 2015]

ICC : coefficient de corrélation intraclass; nd : non disponible; r : coefficient de corrélation de Pearson

Tableau 2 Caractéristiques du test chronomètre

TEST CHRONOMÈTRE	6-MINUTE WALK TEST (6MWT)
Objectif	Évaluer la fonction motrice en fonction de la distance parcourue en 6 minutes
Population	Enfants (préférentiellement de plus de 60 mois) et adultes
Pathologie	AS
Statut fonctionnel	Capables de marcher
Description	
Nombre d'items	Pas d'item
Cotation	Aucune
Scores totaux	Distance parcourue
Durée de passation en moyenne	15 à 20 minutes avec instructions
Qualités métrologiques	
Méthodologie d'élaboration	Origine d'un test de 12 minutes à la course conçu pour évaluer la forme physique de jeunes hommes en santé, transformé en test de marche de 12 minutes pour évaluer la tolérance à l'effort de personnes atteintes d'une maladie respiratoire chronique, pour enfin être réduit à un test de marche de 6 minutes, un compromis légèrement moins discriminant, mais d'une reproductibilité semblable et plus accommodant pour les évaluateurs tout en générant moins de fatigue chez les personnes évaluées souffrant d'une incapacité grave.
Outil validé	Oui
Validité contre critère	Corrélation avec les résultats du HFMSE ($r = 0,83$, $p < 0,0001$) chez les personnes atteintes d'AS. Chez des personnes atteintes d'AS de type III en considérant la stimulation nerveuse répétitive à basse intensité (SNRBI) comme référence : 1) la corrélation entre les changements au 6MWT et ceux au test de SNRBI était de 0,86; 2) la sensibilité, de 1; 3) la spécificité, de 0,67; 4) la valeur prédictive positive, de 0,81; 5) la valeur prédictive négative, de 1.
Validité du construit	Corrélation avec la flexion du genou ($r = 0,62$, $p = 0,01$) chez les personnes atteintes d'AS; les distances moyennes parcourues durant la première (57,5 m) et la dernière (48,0 m) minute ont été estimées statistiquement différentes chez les personnes atteintes d'AS ($p = 0,0003$).
Fiabilité test-retest	La fiabilité test-retest a été jugée très bonne (ICC = 0,992; IC à 95 % de 0,979-0,997) chez les 10 à 49 ans atteints d'AS de type III.
Fiabilité interobservateurs	$r = 0,91$; ICC = 0,91
Fiabilité intraobservateur	nd
Sensibilité au changement (la plus petite différence cliniquement significative)	Pas d'association significative montrée entre le changement de distance parcourue à 12 mois d'intervalle au 6MWT ($r = 0,19$, $p = 0,30$) ou en relation avec l'âge ($r = 0,04$, $p = 0,80$). La variation minimale détectable (MDC) a été estimée à 24 m chez les personnes atteintes d'AS de type III. Le MDC est de 21,0 m et de 24,4 m respectivement pour le sous-groupe des AS3a et des AS3b (selon le début des symptômes avant ou après 3 ans).
Références	[Montes <i>et al.</i> , 2018; Pera <i>et al.</i> , 2017b; Dunaway Young <i>et al.</i> , 2016; Mazzone <i>et al.</i> , 2013; Montes <i>et al.</i> , 2010; Butland <i>et al.</i> , 1982; McGavin <i>et al.</i> , 1976; Cooper, 1968]

ICC = coefficient de corrélation intraclass; nd = non disponible; r = coefficient de corrélation de Pearson

2.1.1.2 Sélection des outils d'évaluation de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle requis lors du suivi clinique de l'usage du nusinersen

Parmi les outils de mesure visant à évaluer la qualité de vie qui ont été relevés dans la littérature et par les membres du comité consultatif, seul le PedsQL a été retenu. Le questionnaire PedsQL vise à évaluer la qualité de vie liée à la santé chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans. Le PedsQL intègre une échelle de base générique et une échelle spécifique à une maladie. L'échelle générique ou PedsQL™ 4.0 a été conçue à la fois pour les enfants en santé ainsi que ceux ayant une condition de santé chronique incluant des troubles neuromusculaires [Varni et Limbers, 2009; Mah *et al.*, 2008; Varni *et al.*, 2001]. Le PedsQL™ 4.0 n'est pas spécifique à une maladie, d'où le développement de modules complémentaires. Le module complémentaire PedsQL™ 3.0 neuromusculaire a été créé pour évaluer la perception des personnes de leur maladie et en particulier de l'AS. Le questionnaire peut être rempli par les enfants ou les parents et peut être administré en présence des personnes ou par téléphone. Les outils PedsQL 4.0 et 3.0 sont applicables, fiables et ont montré une validité satisfaisante chez les personnes atteintes de l'AS [Dunaway *et al.*, 2010; Iannaccone *et al.*, 2009; Varni et Limbers, 2009; Varni *et al.*, 2003; Varni *et al.*, 2001]. Les caractéristiques des outils de mesure PedsQL 4.0 et 3.0 sont résumées dans le tableau 3. Les questionnaires PedsQL 4.0 et 3.0 sont conçus pour des enfants et des adolescents âgés de 2 à 18 ans, mais comme il n'y a aucun autre outil de mesure validé ou aussi abondamment utilisé chez les personnes de tout âge, les membres du comité consultatif considèrent que ces deux outils de mesure peuvent être utilisés chez les personnes de 19 ans ou plus [Landfeldt *et al.*, 2019; Vaidya et Boes, 2018]. De plus, les membres se sont entendus pour ajouter le SMAFRS pour l'évaluation de la capacité fonctionnelle comme information reliée à la qualité de vie.

Le SMAFRS est un outil de mesure permettant d'évaluer les capacités et le niveau d'autonomie dans les tâches quotidiennes déclarés par la personne atteinte [Elsheikh *et al.*, 2018; Elsheikh *et al.*, 2009]. Selon un membre du comité consultatif, cet outil de mesure simple et apprécié des personnes atteintes englobe des tâches essentielles à la qualité de vie comme se laver, se vêtir, se nourrir et se déplacer. Le SMAFRS a montré chez les adultes atteints d'AS une bonne fiabilité test-retest ($r = 0,86$) et une corrélation positive avec l'outil de mesure de contraction isométrique volontaire maximale (CIVM) ($r = 0,67$), le 6MWT ($r = 0,66$) et l'amplitude du potentiel d'action musculaire composé (PAMC) après stimulation du nerf ulnaire ($r = 0,46$) (tableau 4).

Parmi les outils de mesure visant à évaluer la qualité de vie, les échelles suivantes n'ont pas été retenues pour réaliser le suivi clinique de l'usage du nusinersen : le PedsQL™ Fatigue, l'ACEND *Caregiver* ou *Assessment of Caregiver Experience in Neuromuscular Disease*, le Pedicat, le test EQ-5D, l'ACTIVLIM et le *SMA Health Index*.

Le PedsQL™ Fatigue fait référence à un autre module du PedsQL nommé PedsQL™ *Multidimensional Fatigue Scale* [Varni, 2017]. Il est composé de 18 items couvrant 3 dimensions. Sa cohérence interne est excellente ($\alpha = 0,92-0,95$) ainsi que sa validité de construit basée sur la corrélation significative entre le score de fatigue et le score de qualité de vie chez différentes populations de personnes en pédiatrie excluant toutefois

celles atteintes d'AS [Varni *et al.*, 2010; Brown et Kroenke, 2009; Gold *et al.*, 2009; Varni *et al.*, 2009; Varni *et al.*, 2004; Varni *et al.*, 2002; Bakshi *et al.*, 2000; Krupp *et al.*, 1989].

L'ACEND Caregiver ou *Assessment of Caregiver Experience in Neuromuscular Disease* est un questionnaire constitué de 41 items dont la validité n'est pas connue dans le contexte de l'AS [Difazio *et al.*, 2016; Matsumoto *et al.*, 2011]. Jugé pertinent et clair par les proches aidants, ce questionnaire a par contre montré un effet plancher et un effet plafond pour les items ciblant la mobilité [Matsumoto *et al.*, 2011].

Le Pedicat ou PEDI-CAT pour *Pediatric Evaluation of Disability Inventory – Computerized Adaptive Testing* est une mesure des résultats déclarés par les aidants sur la capacité à réaliser les activités quotidiennes [Pasternak *et al.*, 2016]. Le Pedicat permet de recueillir des informations chez les enfants et les jeunes adultes en 5 à 10 minutes, mais des items additionnels sont nécessaires pour le rendre plus sensible aux changements et plus représentatif des capacités chez tous les types d'AS [Pasternak *et al.*, 2016].

Le test EQ-5D a été proposé lors de la première rencontre du comité consultatif. Selon les commentaires récoltés parmi les membres, ce test est peu sensible à des changements faibles ou moyens de l'état de santé, d'où l'intérêt moins marqué pour celui-ci. Un outil permettant une lecture plus précise serait préférable.

L'ACTIVLIM est un autre test envisageable [Batcho *et al.*, 2016]. Il s'utilise chez les enfants et les adultes atteints de troubles neuromusculaires, mais n'a pas été évalué en AS comme la plupart des autres outils d'évaluation.

Le *SMA Health Index* est un outil d'évaluation de la qualité de vie élaboré par une équipe de recherche de l'Université de Rochester aux États-Unis. Selon un des membres du comité consultatif de l'INESSS, c'est à partir de l'outil *Myotonic Dystrophy Health Index Total Score* (MDHI) que cette équipe de Rochester a développé le *SMA Health Index* et elle poursuit son adaptation pour diverses affections neuromusculaires [Okkersen *et al.*, 2018; Sansone *et al.*, 2017; Heatwole *et al.*, 2012]. La version de l'outil pour l'AS est disponible, mais comporte des frais d'utilisation et d'autres conditions d'utilisation à préciser. Les résultats bruts de l'évaluation réalisée avec le *SMA Health Index* doivent être envoyés à l'Université de Rochester pour leur conversion en un score ensuite retourné au demandeur. La méthode utilisée pour effectuer cette conversion est conservée secrète et aucune publication n'est présentement accessible sur la validité et la fiabilité des résultats de l'outil. L'utilisation en clinique du *SMA Health Index* s'avère par conséquent hautement improbable, sinon impossible, d'autant plus qu'un effet plancher et un effet plafond en réduiraient la pertinence.

Tableau 3 Caractéristiques des outils de mesure de la qualité de vie PedsQL 4.0 et 3.0

OUTILS DE MESURE QUANTITATIFS	PEDIATRIC QUALITY OF LIFE INVENTORY (PEDSQL) 4.0 ET 3.0
Objectif	Mesurer la qualité de vie liée à la santé
Population	Enfants et adolescents (2 à 18 ans)
Pathologie	AS
Statut fonctionnel	Incapables de s'asseoir à capables de marcher
Nombre d'items	23 dans le PedsQL générique (4.0) (version à remplir par l'enfant et version à remplir par le parent) et 25 dans PedsQL module spécifique aux maladies neuromusculaires (3.0)
Cotation	0 à 4
Scores totaux	0 à 100 à la fois pour le PedsQL 4.0 et le module 3.0
Durée de passation en moyenne	Moins de 5 minutes pour le PedsQL 4.0, non documenté pour le PedsQL 3.0
Méthodologie d'élaboration	Outil multidimensionnel conçu pour intégrer les avantages d'un instrument générique de base avec un module spécifique à une maladie
Outil validé	Oui
Validité contre critère	Nd
Autre validité de construit	PedsQL 4.0 : appuyée par une corrélation significative avec des indicateurs de morbidité et de fardeau de la maladie ainsi que par des études de validité pour des groupes connus révélant que le PedsQL présente une bonne capacité à distinguer les enfants en santé des enfants avec des conditions aiguës ou chroniques PedsQL 4.0 et 3.0 : différence significative observée entre les résultats de la dimension du fonctionnement physique du module 4.0 et la dimension de la maladie neuromusculaire du module 3.0 et le niveau de mobilité (incapable de s'asseoir, capable de s'asseoir, capable de marcher)
Cohérence interne	PedsQL 4.0 : adéquate à excellente pour les questionnaires remplis par l'enfant/adolescent ($\alpha = 0,61-0,91$) et par le parent/tuteur ($\alpha = 0,58-0,92$) PedsQL 3.0 : cohérence interne supérieure dépassant le minimum requis ($\alpha > 0,7$) tant chez les enfants que chez les parents
Fiabilité test-retest	ICC des modules 4.0 et 3.0 bonne à excellente pour la majorité des dimensions tant chez les enfants que chez les parents
Fiabilité interobservateurs	ICC = 0,992 (lors de l'étude comparant l'administration par téléphone à celle en personne pour les modules 4.0 et 3.0)
Fiabilité intraobservateur	ICC = 0,857 pour le PedsQL 4.0 et ICC = 0,958 pour le PedsQL 3.0 pour les résultats obtenus respectivement par téléphone et en personne. La version pour les enfants incluant les modules 4.0 et 3.0 (ICC = 0,865) et celle pour les parents (ICC = 0,911) montrent une fiabilité semblable lorsqu'elles sont administrées par téléphone.
Sensibilité au changement (plus petite différence cliniquement significative)	nd
Références	[Dunaway <i>et al.</i> , 2010; Iannaccone <i>et al.</i> , 2009; Varni <i>et al.</i> , 2003; Varni <i>et al.</i> , 2001]

ICC : coefficient de corrélation intraclass; nd : non disponible; α : coefficient alpha de Cronbach

Tableau 4 Caractéristiques de l'outil de mesure de la capacité fonctionnelle SMAFRS

OUTIL DE MESURE QUANTITATIF	SPINAL MUSCULAR ATROPHY FUNCTIONAL RATING SCALE (SMAFRS)
Objectif	Mesurer la capacité fonctionnelle
Population	Adultes
Pathologie	AS
Statut fonctionnel	Incapables de s'asseoir à capables de marcher
Nombre d'items	10
Cotation	0 à 5
Scores totaux	0 à 50
Durée de passation en moyenne	nd
Méthodologie d'élaboration	Le SMAFRS est une échelle fonctionnelle construite à partir de l'outil de mesure <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale</i> (ALSFRS) et du <i>Functional Independence Measure for Children</i> (WeeFIM).
Outil validé	oui
Validité contre critère	nd
Autre validité de construit	Le SMAFRS a montré une corrélation positive avec l'outil de mesure de la contraction isométrique volontaire maximale (CIVM) ($r = 0,67$; $p < 0,0001$), le 6- <i>Minute Walk Test</i> (6MWT) ($r = 0,66$; $p < 0,0001$) et l'amplitude du potentiel d'action musculaire composé (PAMC) après stimulation du nerf ulnaire ($r = 0,46$; $p = 0,007$). Une différence significative a été observée entre le score moyen des personnes atteintes ayant trois copies (29,1; IC à 95 % de 23,6 à 34,6) du gène SMN2 et celui des personnes en ayant 4 copies (39,4; IC à 95 % de 33,4 à 45,4) ($p = 0,02$).
Cohérence interne	nd
Fiabilité test-retest	Le SMAFRS a montré chez les adultes atteints d'AS une bonne fiabilité test-retest ($r = 0,86$).
Fiabilité interobservateurs	nd
Fiabilité intraobservateur	nd
Sensibilité au changement (plus petite différence cliniquement significative)	nd
Références	[Elsheikh <i>et al.</i> , 2018; Elsheikh <i>et al.</i> , 2009; ALS CNTF Study Group, 1996; Ottenbacher <i>et al.</i> , 1996]

nd : non disponible; r : coefficient de corrélation de Pearson

2.1.1.2.1 Information supplémentaire permettant de documenter la qualité de vie et la capacité fonctionnelle

L'état de santé général de la personne atteinte d'AS a un impact sur sa qualité de vie. Chez les personnes atteintes du type II ou III de la maladie, les soins habituellement administrés en réponse aux complications sont notamment les services en réadaptation, la ventilation assistée, les hospitalisations toutes causes confondues, l'usage d'un tube gastro-intestinal et la chirurgie pour corriger la scoliose [INESSS, 2018b]. En plus d'avoir un impact sur la qualité de vie, ces soins représentent un fardeau considérable pour les personnes atteintes, leur famille et le système de soins de santé. Les membres du comité consultatif considèrent que l'évaluation de ce fardeau, par la personne atteinte ou un proche et par le professionnel de la santé, constitue une information minimalement requise pour documenter l'état général de la personne.

2.1.2 Informations permettant de documenter les effets potentiels du nusinersen sur l'espérance de vie

Les données sur les effets réels du nusinersen sur la durée de vie ont de trop nombreuses limites pour que l'INESSS ait pu statuer sur cet aspect lors de son évaluation [INESSS, 2018b]. Afin de documenter les effets du nusinersen sur cet aspect, la date du décès devra être colligée, s'il y a lieu.

2.1.3 Informations requises sur l'administration du nusinersen, la tolérance à ce médicament, la fonction respiratoire, les traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie et les interventions supplémentaires effectuées lors de son administration

Certaines informations générales sur l'administration du nusinersen et d'autres plus spécifiques documentées dans le Registre canadien des maladies neuromusculaires ont été retenues. Ces informations sont les suivantes : date de l'administration du nusinersen, dose administrée. Les effets indésirables liés au nusinersen et la date d'arrêt du médicament, s'il y a lieu, sont d'autres informations que les membres du comité consultatif considèrent comme minimalement requises pour le suivi de l'usage du nusinersen. Les effets indésirables documentés lors des études cliniques montrent qu'ils sont la plupart du temps attribuables à la maladie ou à la ponction lombaire [Mercuri *et al.*, 2018a; Chiriboga *et al.*, 2016]. Concernant la fonction respiratoire, une composante associée aux complications de l'AS, les membres du comité considèrent qu'il est nécessaire de la documenter minimalement par le test de la capacité vitale forcée (CVF) par spirométrie ainsi que par le débit expiratoire de pointe à la toux (DET), aussi appelé *peak cough flow* [Kravitz et Taylor, 2018; Jeandel *et al.*, 2015], chez les personnes de plus de cinq ans qui peuvent effectuer les deux tests. Le DET est estimé au moyen d'un débitmètre de pointe. En ce qui concerne les traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie, les membres considèrent les traitements pharmacologiques reçus lors d'essais cliniques (date de début et d'arrêt) et les services en réadaptation (date de début et d'arrêt) comme des informations minimalement requises. Selon les membres du comité consultatif, les interventions supplémentaires effectuées lors de l'administration du nusinersen (ex. : anesthésie, radiologie) devraient être colligées puisqu'elles affectent l'organisation des soins et n'étaient pas anticipées initialement.

2.1.4 Informations permettant de caractériser chaque personne traitée

Pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen, les informations qui caractérisent la personne atteinte d'AS 5q sont nécessaires. Ainsi, son sexe et sa date de naissance, qui permet de déterminer l'âge, sont des informations qui devraient être colligées. Le type d'AS, la confirmation génétique de la maladie, le nombre de copies du gène SMN2, l'âge au diagnostic (en mois ou en années) et la présence de symptômes (âge au début des symptômes en mois ou en années) sont des informations documentées dans le Registre canadien des maladies neuromusculaires que les membres du comité consultatif considèrent comme minimalement requises pour caractériser chaque personne traitée. Le nombre de copies du gène SMN2 est généralement considéré comme un indice prédictif de la gravité de la maladie, et bien que sa capacité prédictive soit limitée, les membres du comité consultatif ont reconnu cette information comme minimalement requise.

2.2. Fréquence minimale de collecte des informations

Selon les membres du comité consultatif, certaines informations devraient être colligées uniquement au moment de la première administration du nusinersen. Ces informations sont celles qui ne changeront pas dans le temps, soit le sexe, la date de naissance, le type d'AS, la confirmation génétique de la maladie, le nombre de copies du gène SMN2, l'âge au diagnostic et l'âge au début des symptômes (s'il y a présence de symptômes).

D'autres informations devraient être colligées au moment de chaque administration, soit les informations relatives au nusinersen (date de l'administration, dose administrée, effets indésirables graves liés au nusinersen) ainsi que les informations sur les interventions supplémentaires lors de l'administration.

Des informations devraient également être colligées minimalement à l'amorce du traitement puis aux 12 mois, soit les informations sur l'effet du nusinersen sur la fonction motrice, la qualité de vie et la capacité fonctionnelle obtenues par l'un ou plusieurs des outils de mesure objectifs. Les informations sur la fonction respiratoire ainsi que sur les traitements antérieurs ou en cours qui peuvent modifier le cours de la maladie devront être colligées à cette même fréquence. Les informations complémentaires aux résultats obtenus à partir des outils de mesure de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle devraient être colligées aux 12 mois. Ces informations sont les autres compétences motrices, l'usage d'un support de ventilation, l'usage d'un tube gastro-intestinal, les hospitalisations toutes causes confondues, une chirurgie scoliotique et la qualité de vie perçue par la personne atteinte et par un professionnel de la santé. La date d'arrêt du nusinersen et la date de décès devront être colligées au moment où ces événements surviendront, s'il y a lieu.

Selon les consultations avec des personnes atteintes d'AS et leurs proches aidants, les informations recueillies sur la fréquence de l'évaluation de la fonction motrice, de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle indiquent que plusieurs personnes atteintes seraient prêtes à réaliser des évaluations sur une base régulière, par exemple chaque mois, à condition que les évaluations mensuelles fassent partie d'un protocole systématique. Pour la plupart des parents d'enfants atteints d'AS, les évaluations systématiques devraient être réalisées au maximum deux fois par année.

Tableau 5 Informations minimalement requises pour effectuer le suivi de l'usage du nusinersen et la fréquence à laquelle elles devront être colligées, en contexte de vie réelle

N°	INFORMATION À COLLIGER AU MOMENT DE LA PREMIÈRE ADMINISTRATION DU NUSINERSEN	JUSTIFICATION
1	Sexe (féminin ou masculin)	► Caractériser les personnes
2	Date de naissance (jour/mois/année)	► Caractériser les personnes et préciser leur âge
3	Type d'AS (type I, II, III ou présymptomatique)	Caractériser les personnes
4	Confirmation génétique de la maladie (mutation ou absence du gène SMN1)	► Caractériser les personnes
5	Nombre de copies du gène SMN2	► Prévoir, en partie, la sévérité du phénotype
6	Âge au diagnostic (en mois ou en années)	► Estimer la durée de la maladie
7	Présence de symptômes (si oui, l'âge au début des symptômes en mois ou en années)	► Distinguer la forme présymptomatique de l'AS 5q de type I, II ou III
N°	INFORMATION À COLLIGER AU MOMENT DE CHAQUE ADMINISTRATION DU NUSINERSEN	JUSTIFICATION
8	Date de l'administration du nusinersen (jour/mois/année)	► Documenter l'administration du nusinersen
9	Dose administrée de nusinersen : ____ (nombre de mg par injection en mg/kg ou m ²), ____ (dose standard ou abaissée) ____ (nombre de doses administrées)	► Documenter l'administration du nusinersen
10	Effets indésirables graves liés au nusinersen : ☐ infection des voies respiratoires ☐ anomalies de la coagulation ☐ toxicité rénale ☐ hydrocéphalie ☐ méningite aseptique ☐ effets indésirables qui mènent à l'arrêt du nusinersen	► Documenter les effets indésirables graves liés au nusinersen ainsi que ceux qui peuvent mener à l'arrêt de ce traitement
11	Interventions supplémentaires lors de l'administration du nusinersen : ☐ anesthésie ☐ radiologie ☐ séjour hospitalier : ____ (nombre de jours) ☐ autres : ____ (spécifier)	► Documenter l'impact sur l'organisation des soins
N°	INFORMATION À COLLIGER MINIMALEMENT À L'AMORCE DU TRAITEMENT PUIS AUX 12 MOIS	JUSTIFICATION
	Fonction motrice (outil de mesure à sélectionner selon l'âge et le statut fonctionnel de la personne évaluée)	
12	Score du <i>Hammersmith Infant Neurological Exam</i> (HINE), section 2	► Évaluer la fonction motrice chez les enfants âgés de 2 à 24 mois incapables de s'asseoir ► Outil validé
13	Score du <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i> (CHOP INTEND) ou score du <i>Children's Hospital of Philadelphia Adult Test of Neuromuscular Disorders</i> (CHOP ATEND)	CHOP INTEND ► Évaluer la fonction motrice chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 24 mois ► Évaluer la fonction motrice chez les enfants de 24 mois ou plus incapables de s'asseoir ► Outil validé CHOP ATEND ► Évaluer la fonction motrice chez les adultes incapables de s'asseoir

14	Score du <i>Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded</i> (HFMSE)	▶ Évaluer la fonction motrice chez les enfants âgés de plus de 24 mois capables de s'asseoir ou de marcher ▶ Outil validé
15	Score du <i>Revised Upper Limb Module</i> (RULM)	▶ Évaluer la fonction motrice chez les enfants à partir de 30 mois ▶ Évaluer la fonction motrice chez les adultes capables de s'asseoir ou de marcher ▶ Outil validé (avec limites)
16	Score du <i>6-Minute Walk Test</i> (6MWT)	▶ Évaluer la distance parcourue en 6 minutes chez les enfants (préféablement de plus de 5 ans) ▶ Évaluer la distance parcourue en 6 minutes chez les adultes capables de marcher ▶ Outil validé
Qualité de vie et capacité fonctionnelle		
17	Score des PedsQL 4.0 et 3.0	▶ Évaluer la qualité de vie des personnes de 24 mois ou plus
18	Qualité de vie perçue par la personne atteinte d'AS	▶ Documenter de façon qualitative les effets du nusinersen perçus par la personne atteinte
19	Qualité de vie perçue par le professionnel de la santé	▶ Documenter de façon qualitative les effets du nusinersen perçus par le professionnel de la santé
20	<i>Spinal Muscular Atrophy</i> (SMA) <i>Fonctional Rating Scale</i> (SMAFRS)	▶ Évaluer la capacité fonctionnelle chez les adultes
Fonction respiratoire		
21	Capacité vitale forcée (CVF) par spirométrie	▶ Documenter une composante associée aux complications de l'AS chez les personnes de plus de 5 ans qui peuvent effectuer ce test
22	Débit expiratoire de pointe à la toux (DET) au moyen d'un débitmètre de pointe	▶ Documenter une composante associée aux complications de l'AS chez les personnes de plus de 5 ans qui peuvent effectuer ce test
Traitements antérieurs		
23	Traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie : -traitements pharmacologiques reçus lors d'essais cliniques (date de début et d'arrêt) -services en réadaptation (date de début et d'arrêt)	▶ Documenter l'usage de traitements pharmacologiques reçus lors d'essais cliniques et les services en réadaptation puisque ces derniers peuvent modifier le cours de la maladie
N°	INFORMATION À COLLIGER AUX 12 MOIS	JUSTIFICATION
24	Autres compétences motrices	▶ Documenter certains changements subtils que les outils de mesure de la fonction motrice recommandés ne détecteraient pas ▶ Documenter les résultats des évaluations de la fonction motrice obtenus avant la mise en œuvre des recommandations de l'INESSS et qui ne seraient pas conformes à celles-ci quant au choix d'outils de mesure ▶ Documenter les résultats des évaluations de la fonction motrice obtenus à l'aide d'autres outils de mesure que ceux recommandés dans l'avis si un effet plancher ou plafond est observé par le professionnel de la santé
25	Usage d'un support de ventilation (trachéotomie ou ventilation assistée) (date de début et date d'arrêt; nombre d'heures en moyenne par jour)	▶ Documenter l'état général de la personne traitée et la qualité de vie
26	Usage d'un tube gastro-intestinal (jour/mois/année)	▶ Documenter l'état général de la personne traitée et la qualité de vie
27	Hospitalisations toutes causes confondues (date de début et de fin, jour/mois/année)	▶ Documenter l'état général de la personne traitée et la qualité de vie
28	Chirurgie scoliotique (jour/mois/année)	▶ Documenter l'état général de la personne traitée et la qualité de vie

N°	INFORMATION À COLLIGER S'IL Y A LIEU	JUSTIFICATION
29	Date d'arrêt du nusinersen (jour/mois/année)	► Estimer la durée de traitement au nusinersen au moyen de la date d'amorce
30	Date du décès (jour/mois/année)	► Documenter les effets du nusinersen sur l'espérance de vie

DISCUSSION

Le présent rapport s'inscrit dans un important changement de paradigme au regard du concept de valeur thérapeutique pour l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription. L'Institut juge nécessaire de mettre de l'avant, pour des médicaments ciblés, la notion de promesse de valeur quand il en apprécie la valeur thérapeutique, en plus de valoriser les exigences de suivi clinique, et ce, afin d'assurer un accès équitable et raisonnable aux médicaments requis par l'état de santé des Québécois. La démarche vise le développement d'une approche d'évaluation en contexte de vie réelle afin de confirmer la valeur du médicament.

La sélection des informations retenues a porté sur des marqueurs jugés cliniquement significatifs selon l'évolution spécifique de la maladie des personnes de tout type d'AS et selon les incertitudes soulevées, en 2018, par l'usage du nusinersen chez les personnes atteintes d'AS 5q présymptomatique ou de type II ou III [INESSS, 2018b]. Ces incertitudes sont moins grandes, comme le montrent certains résultats d'études publiées récemment [Veerapandiyan *et al.*, 2020; Darras *et al.*, 2019; Montes *et al.*, 2019; Walter *et al.*, 2019]. Des évaluations additionnelles demeurent nécessaires pour confirmer si ces améliorations s'observent dans la population des personnes atteintes d'AS ayant un profil plus hétérogène et lorsque le suivi se prolonge. Le suivi clinique des personnes traitées avec le nusinersen permettra de mieux apprécier la valeur thérapeutique de ce médicament en combinant des données en contexte réel de soins et pourra répondre aux besoins d'accès et de gestion de l'incertitude sur la capacité des personnes atteintes au regard de leur état fonctionnel, de leur qualité de vie et de leur espérance de vie. Le nombre d'informations retenues a été limité au minimum pour faciliter le suivi en établissement et éviter d'alourdir les tâches administratives des professionnels de la santé.

Principaux constats

L'analyse des données collectées a permis de sélectionner les informations jugées nécessaires pour effectuer le suivi du nusinersen (tableau 5). Les informations minimalement requises pour évaluer l'effet du nusinersen sur la fonction motrice devraient être obtenues par l'un ou plusieurs des six outils de mesure présentés au tableau 5 et par la collecte d'informations sur les autres compétences motrices. Les membres du comité consultatif suggéraient, à l'instar des recommandations du SMA Care Group, que les outils de mesure de la fonction motrice soient choisis en fonction du statut fonctionnel (annexe G) [Mercuri *et al.*, 2018b] et selon l'âge de la personne atteinte. Les outils de mesure d'évaluation de la fonction motrice retenus par l'INESSS correspondent à peu de choses près à ceux proposés par le fabricant Biogen dans ses documents produits à des fins éducatives destinés aux professionnels de la santé [Biogen, 2018].

Les membres du CSEMI proposaient, dans l'avis à la ministre de décembre 2018, d'inclure notamment la variation du score au HFMSE et au RULM par rapport aux valeurs avant traitement pour apprécier la valeur thérapeutique à long terme du

nusinersen en contexte de vie réelle [INESSS, 2018b]. Ces deux outils de mesure de la fonction motrice ont été retenus lors du processus de sélection détaillé dans le présent avis. À cela s'ajoute le HINE section 2, le CHOP INTEND et le 6MWT, qui sont des outils de mesure également prioritaires par le SMA Care Group en fonction du statut fonctionnel de la personne atteinte d'AS [Mercuri *et al.*, 2018b]. Le CHOP ATEND complète la liste des outils de mesure retenus. Les consultations des membres du comité consultatif ont permis de souligner l'importance, pour les adultes, de cette option de remplacement du CHOP INTEND, conçu pour les enfants. Toutefois, pour les personnes atteintes ou les proches aidants consultés, certains de ces outils ne sont pas suffisamment précis pour détecter les petits changements qui peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie et la capacité fonctionnelle perçue, notamment la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne. En conséquence, l'information sur les autres compétences motrices fournie par la personne atteinte d'AS ou son proche aidant s'est avérée essentielle à colliger lors du suivi en contexte de vie réelle. Cette information servira à documenter les petits changements subtils que seules les personnes atteintes d'AS perçoivent, comme ceux sur l'endurance ou la voix, qui ne sont pas détectables par les outils de mesure proposés. L'INESSS aura également besoin de ces informations pour réévaluer les incertitudes au regard de la valeur thérapeutique du nusinersen. Les professionnels de la santé auront la possibilité d'utiliser l'espace « Autres compétences motrices » pour colliger les résultats obtenus avec d'autres outils de mesure de la fonction motrice que ceux recommandés dans l'avis. Ainsi, cet espace pourra servir à colliger les résultats d'outils de mesure choisis par le professionnel lorsqu'un effet plancher ou un effet plafond sera observé avec les outils recommandés. Cet espace pourra également servir à colliger les résultats des évaluations de la fonction motrice réalisées avant la mise en œuvre des recommandations de l'INESSS et qui ne seraient pas conformes à celles-ci quant au choix d'outils de mesure.

Les informations requises pour évaluer l'effet du nusinersen sur la qualité de vie et la capacité fonctionnelle ont été déterminées. Selon la littérature scientifique, les informations sur la qualité de vie devraient être obtenues par les outils PedsQL 4.0 et 3.0 en ce qui concerne les enfants ou les adolescents. Les membres du comité consultatif considèrent la pertinence de l'utilisation de ces deux outils de mesure pour les personnes âgées de 18 ans ou plus. Les outils de mesure de la qualité de vie permettent de tenir compte du point de vue des personnes atteintes et des parents des enfants atteints. L'importance de leur usage lors d'études cliniques ciblant les enfants atteints d'une maladie chronique ne cesse de croître [Vaidya et Boes, 2018; Mah *et al.*, 2008; Young *et al.*, 2007; Wallander *et al.*, 2001]. Les résultats de la consultation du CSEMI, rapportés dans l'avis à la ministre de décembre 2018, soulignent que l'évaluation de la qualité de vie à long terme est l'une des informations qui pourraient permettre de confirmer la valeur thérapeutique du nusinersen durant le suivi clinique en contexte de vie réelle [INESSS, 2018b]. Les PedsQL 4.0 et 3.0 sont les outils de mesure de la qualité de vie retenus lors du processus de sélection. Des revues systématiques récentes montrent la nette prépondérance du même choix d'outils de mesure de la qualité de vie autant chez les enfants que chez les adultes atteints d'AS [Landfeldt *et al.*, 2019; Vaidya et Boes, 2018]. La manière la plus facile de documenter la qualité de vie serait d'utiliser un

questionnaire en ligne. Une étude de validation a montré que les PedsQL 4.0 et 3.0 peuvent être utilisés en présence des personnes ou par téléphone, ce qui peut être apprécié en cas de mobilité restreinte compliquant les visites en clinique [Dunaway *et al.*, 2010]. L'outil de mesure *SMA Health Index* semble prometteur pour évaluer la qualité de vie des adultes, mais peu de renseignements sur cette option sont disponibles et il n'est pas en accès libre. Afin de compléter les informations sur la qualité de vie obtenues par des outils de mesure, la perception de la qualité de vie par la personne atteinte d'AS et un professionnel de la santé devrait être colligée. Ainsi, certains aspects importants de la qualité de vie perçue qui ne sont pas détectés par les outils proposés pourraient être documentés de façon qualitative. Concernant la capacité fonctionnelle, l'autonomie dans les tâches quotidiennes des personnes atteintes serait évaluée à l'aide de l'outil de mesure SMAFRS en se basant sur les résultats déclarés par les personnes atteintes d'AS. La littérature scientifique montre que le SMAFRS a été validé chez les adultes atteints d'AS.

Les informations qui visent à évaluer les effets potentiels du nusinersen sur la fonction motrice, la qualité de vie et la capacité fonctionnelle de la personne atteinte devraient être colligées minimalement à l'amorce du traitement, puis aux 12 mois. Il en est de même pour la fréquence à laquelle devraient être colligées les informations sur la fonction respiratoire et les traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie. En ce qui concerne la fonction motrice, cette fréquence d'évaluation est inférieure à celle proposée par le SMA Care Group qui recommande une évaluation aux six mois à moins de circonstances particulières justifiant une fréquence de suivi différente [Mercuri *et al.*, 2018b]. Les informations recueillies auprès des personnes atteintes d'AS et leurs proches aidants sont compatibles avec la recommandation de l'INESSS. Une évaluation aux six mois demeure optionnelle étant donné l'enjeu associé à la disponibilité des ressources, dans les établissements de santé et les centres de réadaptation, formés et compétents pour assurer l'évaluation de la fonction motrice des personnes atteintes d'AS. L'information sur les autres compétences motrices serait à colliger uniquement aux 12 mois.

L'information permettant de documenter l'effet du nusinersen sur l'espérance de vie des personnes atteintes serait à colliger au moyen de la date de décès, s'il y a lieu. Les informations minimalement requises sur l'administration du nusinersen, la tolérance à ce médicament ainsi que les interventions supplémentaires effectuées lors de son administration devraient être colligées au moment de chaque administration du nusinersen (tableau 5). La tolérance au nusinersen sera documentée en considérant des effets indésirables graves comme l'hydrocéphalie et la méningite aseptique, rapportés depuis la commercialisation du nusinersen [APhC, 2018]. Finalement, les informations minimalement requises permettant de caractériser chaque personne traitée devraient être colligées au moment de la première dose de nusinersen (tableau 5).

La mise en œuvre du suivi clinique de l'usage du nusinersen en contexte réel nécessite de prendre en considération plusieurs éléments. La collecte de données devra se faire de manière standardisée dans chacun des établissements de santé afin d'obtenir les données les plus exactes possible. Il est donc essentiel qu'un seul et unique outil de

collecte des informations soit disponible dans chaque établissement. Un formulaire standardisé pourrait être utilisé à cette fin. Le format de ce formulaire reste à déterminer, mais il devrait pouvoir être joint au dossier médical de la personne. Par ailleurs, la collecte des informations pour les personnes ayant commencé le traitement au nusinersen avant la mise en œuvre du formulaire standardisé nécessitera la consultation de dossiers médicaux ou de réadaptation. Les informations pourraient être colligées par des archivistes qui rempliraient le formulaire standardisé à partir des informations dans les dossiers des personnes traitées. Puisque cette collecte sera effectuée rétrospectivement et dans certains cas dans plusieurs établissements, il est possible que des informations soient manquantes. D'autre part, la disponibilité des ressources dans les établissements ou les centres de réadaptation ainsi que le manque de formation afin d'assurer l'évaluation de la fonction motrice avec des outils de mesure sont des enjeux pour la mise en œuvre des recommandations. Les différentes personnes qui feront la collecte de l'information pourraient aussi être à l'origine de variations dans la qualité des mesures ou des informations colligées.

Afin de procéder à l'analyse des informations minimalement requises pour le suivi de l'usage du nusinersen de toutes les personnes traitées, les informations devront être rassemblées à un même endroit tout en conservant leur confidentialité. La transmission par les établissements de santé des informations colligées pour chaque personne traitée à un organisme indépendant permettrait de centraliser l'information. Cet organisme devra prendre les dispositions afin d'assurer la protection et la confidentialité des données personnelles. Ces informations pourraient par la suite être analysées par cet organisme et les résultats seraient présentés sous la forme de rapports qui préservent l'anonymat des personnes traitées avec du nusinersen.

Dans une seconde phase de développement, le formulaire standardisé pourrait être normalisé et informatisé. Cette normalisation sera réalisée en respectant les règles relatives à la conception des formulaires du dossier de l'utilisateur de la Santé et des Services sociaux [MSSS, 2014]. La poursuite rapide des démarches pour introduire un formulaire normalisé et informatisé devrait être favorisée afin de rendre le processus plus efficient.

Forces et limites de l'évaluation

Une des forces majeures des travaux de l'INESSS est la triangulation des données scientifiques, de l'information contextuelle et du savoir expérientiel. Dans le cadre du présent avis, les données scientifiques proviennent d'une recension de la littérature sur l'efficacité et l'innocuité du nusinersen. La qualité des études retenues lors de cette recension n'a pas été évaluée puisque l'objectif n'était que de recenser les outils de mesure de la fonction motrice et de la qualité de vie utilisés. Le savoir expérientiel a été recueilli auprès des membres du comité consultatif, des représentants du PGTM, de personnes atteintes de l'AS et de proches aidants ainsi que des membres du CSEMI. En somme, ces consultations ont permis de documenter le vécu des personnes atteintes d'AS au regard de l'utilisation d'outils de mesure de la fonction motrice afin de faire ressortir les éléments considérés comme acceptables et non acceptables lors du suivi clinique.

En ce qui concerne les limites, les informations contextuelles ont été obtenues par l'intermédiaire de parties prenantes tout en considérant leurs conflits d'intérêts. Les outils de mesure de la fonction motrice, de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle chez les personnes atteintes de l'AS sont en évolution [Chabanon *et al.*, 2018; Vaidya et Boes, 2018]. La recherche active concernant les maladies neuromusculaires pourrait contribuer au développement de nouveaux outils. Ainsi, une veille de la littérature sur les outils de mesure pour évaluer la fonction motrice ou la qualité de vie sera nécessaire.

Implication pour le système de santé

L'organisation des soins dans les établissements de santé pour la mise en place de l'encadrement nécessaire à l'administration du nusinersen représente un grand défi que la collecte des informations minimalement requises lors du suivi de l'usage du nusinersen ne doit pas complexifier. Bien que le traitement par le nusinersen ait été jugé sûr et efficace lors des essais cliniques avec des personnes atteintes d'AS 5q de type I, des incertitudes persistent quant aux personnes présymptomatiques et à celles atteintes des types II et III de la maladie.

RECOMMANDATIONS

Les recommandations sur les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen dans un contexte de vie réelle ainsi que la fréquence à laquelle elles devraient être colligées ont été élaborées en tenant compte des données issues de la littérature scientifique, de l'information contextuelle ainsi que des savoirs expérientiels obtenus par la consultation de parties prenantes incluant des personnes atteintes d'AS et des proches aidants. Les recommandations de mise en œuvre ont été élaborées à la suite d'échanges avec les différentes parties prenantes. Elles visent à orienter les actions à entreprendre afin de mettre en place le suivi clinique de l'usage du nusinersen dans un contexte de vie réelle et s'adressent au MSSS.

Recommandations sur les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle

1. Les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle devraient être les suivantes :
 - L'effet du nusinersen sur la fonction motrice devrait être obtenu par l'un ou plusieurs des six outils de mesure selon l'âge et le statut fonctionnel de la personne atteinte :
 - Chez les enfants âgés de 2 à 24 mois, incapables de s'asseoir, le *Hammersmith Infant Neurological Exam* (HINE), section 2, pourrait être utilisé;
 - Chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 24 mois, ou de plus de 24 mois incapables de s'asseoir, le *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND) pourrait être utilisé;
 - Chez les adultes incapables de s'asseoir, le *Children's Hospital of Philadelphia Adult Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP ATEND) pourrait être utilisé;
 - Chez les enfants âgés de plus de 24 mois, capables de s'asseoir ou de marcher, le *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded* (HFMSE) pourrait être utilisé;
 - Chez les enfants âgés de plus de 30 mois et les adultes capables de s'asseoir ou de marcher, le *Revised Upper Limb Module* (RULM) pourrait être utilisé;
 - Chez les enfants (préférentiellement de plus de 60 mois) et les adultes capables de marcher, le *6-Minute Walk Test* (6MWT) pourrait être utilisé.
 - L'information recueillie dans l'espace intitulé « Autres compétences motrices » devrait servir à documenter 1) certains changements subtils que les outils de

mesure de la fonction motrice recommandés ne détecteraient pas, 2) les résultats des évaluations de la fonction motrice obtenus avant la mise en œuvre des recommandations de l'INESSS et qui ne seraient pas conformes à celles-ci quant au choix d'outils de mesure, 3) les résultats des évaluations de la fonction motrice obtenus à l'aide d'autres outils de mesure que ceux recommandés si un effet plancher ou plafond est observé par le professionnel de la santé.

- L'effet du nusinersen sur la qualité de vie devrait être obtenu au moyen des outils de mesure suivants : le *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) générique (4.0) et le module spécifique aux maladies neuromusculaires (3.0) chez les personnes de 24 mois ou plus.
- L'effet du nusinersen sur la capacité fonctionnelle devrait être obtenu par l'outil de mesure *Spinal Muscular Atrophy Functional Rating Scale* (SMAFRS) chez les adultes.
- Les informations complémentaires suivantes qui permettent de documenter la qualité de vie et la capacité fonctionnelle devraient également être colligées : l'usage d'un support de ventilation, l'usage d'un tube gastro-intestinal, les hospitalisations toutes causes confondues, une chirurgie scoliotique, ainsi que la qualité de vie perçue par la personne atteinte d'AS et par un professionnel de la santé.
- L'information sur les effets potentiels du nusinersen sur l'espérance de vie devrait être la date de décès, s'il y a lieu.
- Les informations minimalement requises sur l'administration du nusinersen, la tolérance à ce médicament, la fonction respiratoire, les traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie et les interventions supplémentaires effectuées lors de son administration devraient être celles-ci : la date de l'administration du nusinersen (jour/mois/année), la dose administrée de nusinersen (nombre de mg par injection, dose standard ou abaissée, nombre de doses), les effets indésirables graves liés au nusinersen, la capacité vitale forcée (CVF) par spirométrie, le débit expiratoire de pointe à la toux (DET) au moyen d'un débitmètre de pointe, les traitements pharmacologiques reçus lors d'essais cliniques (date de début et d'arrêt) ou les services en réadaptation (date de début et d'arrêt), les interventions supplémentaires effectuées lors de l'administration du nusinersen (anesthésie, radiologie, séjour hospitalier [nombre de jours] et autres) ainsi que la date d'arrêt du nusinersen (jour/mois/année).
- Les informations minimalement requises qui permettent de caractériser chaque personne traitée devraient être celles-ci : le sexe, la date de naissance (jour/mois/année), le type d'AS (type I, II, III ou présymptomatique), la confirmation génétique de la maladie (mutation ou absence du gène SMN1), le nombre de copies du gène SMN2, l'âge au diagnostic (en mois ou en années), la présence de symptômes (si oui, l'âge au début des symptômes en mois ou en années).

Recommandations sur la fréquence minimale à laquelle devraient être colligées les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle

2. Les informations minimalement requises pour effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle devraient être colligées selon quatre fréquences :

- **au moment de la première administration du nusinersen** : le sexe, la date de naissance (jour/mois/année), le type d'AS (type I, II, III ou présymptomatique), la confirmation génétique de la maladie (mutation ou absence du gène SMN1), le nombre de copies du gène SMN2, l'âge au diagnostic (en mois ou en années) et la présence de symptômes (si oui, l'âge au début des symptômes en mois ou en années).
- **au moment de chaque administration du nusinersen** : la date de l'administration (jour/mois/année), la dose administrée (nombre de mg par injection, dose standard ou abaissée, nombre de doses), les effets indésirables graves liés au nusinersen et les interventions supplémentaires lors de l'administration (anesthésie, radiologie, séjour hospitalier [nombre de jours] et autres).
- **minimalement à l'amorce du traitement puis aux 12 mois** :
 - informations sur l'effet du nusinersen sur la fonction motrice obtenues par l'un ou plusieurs des outils de mesure suivants : HINE section 2; CHOP INTEND (ou CHOP ATEND); HFMSE; RULM; 6MWT;
 - informations sur l'effet du nusinersen sur la qualité de vie et la capacité fonctionnelle obtenues par les outils de mesure PedsQL 4.0 et 3.0, par des données sur la qualité de vie perçue par la personne atteinte et par un professionnel de la santé, et par le SMAFRS;
 - informations sur la fonction respiratoire obtenues par les tests suivants : la CVF et le DET;
 - informations sur les traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie.
- **aux 12 mois** : les autres compétences motrices, l'usage d'un support de ventilation, l'usage d'un tube gastro-intestinal, les hospitalisations toutes causes confondues et une chirurgie scoliotique, la date d'arrêt du nusinersen et la date de décès, s'il y a lieu.
- **s'il y a lieu** : la date d'arrêt du nusinersen et la date de décès.

Recommandations de mise en œuvre du suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q de type I, II ou III dans un contexte de vie réelle

Collecte des informations

Afin d'effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen chez les personnes présymptomatiques ainsi que chez celles atteintes d'AS 5q, un formulaire standardisé devrait être élaboré pour colliger les informations des personnes traitées dans chaque établissement de santé administrant le médicament. Le format de ce formulaire reste à déterminer, mais il devrait pouvoir être joint au dossier médical de la personne traitée avec du nusinersen. Dans une seconde phase de développement, le formulaire pourrait être normalisé et informatisé.

Pour les personnes traitées avec du nusinersen avant la mise en application du formulaire standardisé, la collecte de l'information pourrait être réalisée par des archivistes. Ces derniers pourraient remplir le formulaire standardisé à partir des informations colligées dans les dossiers médicaux ou les dossiers des services de réadaptation de plusieurs établissements.

Transmission et analyse des informations

La ministre devra déterminer à qui sera confié le mandat de recueillir les informations colligées dans le formulaire standardisé, d'analyser les informations et de présenter les résultats des évaluations de suivi sous la forme de rapports qui préservent l'anonymat des personnes traitées avec du nusinersen. Ce mandat pourrait, par exemple, être confié à une équipe de chercheurs travaillant dans un des centres utilisant le nusinersen, avec le financement inhérent.

Le formulaire normalisé et informatisé réalisé lors de la seconde phase de développement pourrait nécessiter la désignation d'un organisme où seraient consolidées les informations et d'un autre organisme où seraient effectuées l'analyse des informations et la production de rapports. Une stratégie de mise en œuvre devra être développée afin de soutenir l'élaboration d'un formulaire normalisé et informatisé.

Les établissements de santé devront envoyer selon une fréquence à déterminer le formulaire standardisé des personnes traitées avec du nusinersen à l'organisme convenu. Cet organisme ou un autre organisme, selon le choix de la ministre, devra, par la suite, effectuer l'analyse des données.

Formation

Afin d'effectuer le suivi clinique de l'usage du nusinersen, le MSSS devrait s'assurer que des programmes de formation, destinés aux professionnels de la santé, visant à accroître l'uniformité dans l'évaluation de la fonction motrice, de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle à l'aide des outils de mesure sont mis en place.

Les formations réalisées par le fabricant dans les établissements de santé sur les outils de mesure de la fonction motrice devront être évaluées, si le MSSS les autorise. Quel que soit le résultat de cette évaluation, des formations sur les outils de mesure de la

fonction motrice, de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle dans les établissements seront requises.

Veille de la littérature

Une veille de la littérature sur les outils de mesure pour évaluer la fonction motrice ou la qualité de vie et la capacité fonctionnelle des personnes atteintes de l'AS sera nécessaire puisqu'ils sont en évolution.

CONCLUSION

En décembre 2018, l'INESSS recommandait à la ministre d'ajouter une indication reconnue au nusinersen sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des enfants atteints d'AS 5q présymptomatique et de modifier l'indication reconnue pour le traitement des personnes atteintes d'AS 5q de type I, pour y inclure le type II et le type III de la maladie, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié, si un suivi clinique est mis en place et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

Les recommandations du présent avis ont pour objectif de satisfaire à l'une des conditions émises, soit la réalisation d'un suivi clinique des personnes atteintes de l'AS 5q de tous types. Ainsi, des recommandations visant à développer une approche d'évaluation en contexte de vie réelle ont été élaborées. Ces recommandations portent sur les informations minimalement requises pour documenter l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle particulièrement au regard de certains paramètres d'efficacité et d'innocuité, de même que relativement à son administration et aux répercussions sur l'organisation des services intrahospitaliers. La fréquence à laquelle les établissements de santé devraient transmettre les informations ainsi que les actions à entreprendre afin de mettre en place ce suivi clinique restent à définir avec le ministère de la Santé et des Services sociaux.

RÉFÉRENCES

- ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53(2):141-7.
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Spinraza^{MC}, nusinersen sodique [site Web]. Autres médicaments pour troubles musculosquelettiques - Biogen. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Ottawa, ON : APhC; 2018. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr>.
- Auger C, Demers L, Desrosiers J, Giroux F, Ska B, Wolfson C. Applicability of a toolkit for geriatric rehabilitation outcomes. *Disabil Rehabil* 2007;29(2):97-109.
- Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000;6(3):181-5.
- Batcho CS, Van den Bergh PY, Van Damme P, Roy AJ, Thonnard JL, Penta M. How robust is ACTIVLIM for the follow-up of activity limitations in patients with neuromuscular diseases? *Neuromuscul Disord* 2016;26(3):211-20.
- Bérard C, Fermanian J, Payan C. Outcome measure for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord* 2008;18(7):593-4; author reply 594-5.
- Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005;15(7):463-70.
- Biogen. Measures of mobility and physical ability evaluated in clinical trials. [Spinraza (nusinersen)]. Cambridge, MA : Biogen; 2018. Disponible à : https://www.spinraza-hcp.com/content/dam/commercial/spinraza/hcp/en_us/pdf/mobility-and-physical-ability.pdf.
- Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve* 2018;57(1):142-6.
- Brown LF et Kroenke K. Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: A systematic review. *Psychosomatics* 2009;50(5):440-7.
- Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284(6329):1607-8.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Clinical Review Report: Nusinersen (Spinraza): (Biogen Canada Inc.). Indication: Treatment of patients with 5q SMA. Appendix 5 - Validity of outcomes measures (p. 61-70). Ottawa, ON : CADTH; 2018. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0525_Spinraza_CL_Report.pdf.
- Canadian Neuromuscular Disease Registry (CNDR). Spinal Muscular Atrophy [site Web]. Calgary, AB : CNDR; 2011. Disponible à : <https://cndr.org/researchersindustry/our-registries/spinal-muscular-atrophy/>.

- Chabanon A, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Prospective and longitudinal natural history study of patients with type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One* 2018;13(7):e0201004.
- 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.
- Connell LA et Tyson SF. Clinical reality of measuring upper-limb ability in neurologic conditions: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93(2):221-8.
- Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 1968;203(3):201-4.
- 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, Wolford C, MacPherson C, Martens W, McDermott M, Darras B, et al. Nusinersen efficacy in adults with spinal muscular atrophy (S58.007). *Neurology* 2019;92(15 Suppl):S58.007.
- Day JW, Swoboda KJ, Darras BT, Chiriboga CA, Foster R, Bhan I, et al. Nusinersen experience in teenagers and young adults with spinal muscular atrophy [affiche présentée à la Muscular Dystrophy Association Clinical Conference 2018 tenue à Arlington, VA]. 2018.
- De Lattre C, Payan C, Vuillerot C, Rippert P, de Castro D, Berard C, Poirot I. Motor function measure: Validation of a short form for young children with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94(11):2218-26.
- De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016;26(11):754-9.
- De Vivo DC, Bertini E, Hwu W, Foster R, Bhan I, Gheuens S, et al. Nusinersen in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the Phase 2 NURTURE study. *Can J Neurol Sci* 2018;45(S2):S12-S13 [abstract B.05].
- Difazio RL, Vessey JA, Zurakowski D, Snyder BD. Differences in health-related quality of life and caregiver burden after hip and spine surgery in non-ambulatory children with severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2016;58(3):298-305.
- Dunaway S, Montes J, Garber CE, Carr B, Kramer SS, Kamil-Rosenberg S, et al. Performance of the timed "up & go" test in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2014;50(2):273-7.
- Dunaway S, Montes J, Montgomery M, Battista V, Koo B, Marra J, et al. Reliability of telephone administration of the PedsQL Generic Quality of Life Inventory and Neuromuscular Module in spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul Disord* 2010;20(3):162-5.
- Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2016;54(5):836-42.
- Elsheikh B, King W, Arnold W, Kissel J. Reliability of Spinal Muscular Atrophy Functional Rating Scale (SMAFRS) in ambulatory adults with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2018;90(15 Suppl):P4.452.

- Elsheikh B, Prior T, Zhang X, Miller R, Kolb SJ, Moore D, et al. An analysis of disease severity based on SMN2 copy number in adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2009;40(4):652-6.
- Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150(4):395-9, 9.e1-2.
- Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther* 2011a;23(4):322-6.
- Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *J Child Neurol* 2011b;26(12):1499-507.
- Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010;20(3):155-61.
- Gold JI, Mahrer NE, Yee J, Palermo TM. Pain, fatigue, and health-related quality of life in children and adolescents with chronic pain. *Clin J Pain* 2009;25(5):407-12.
- Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, Dubowitz L. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* 1999;135(2 Pt 1):153-61.
- Heatwole C, Bode R, Johnson N, Quinn C, Martens W, McDermott MP, et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology* 2012;79(4):348-57.
- Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW, Am SG. The PedsQL in pediatric patients with spinal muscular atrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord* 2009;19(12):805-12.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Nusinersen dans le traitement de l'atrophie spinale 5q de type II, de type III ou pré symptomatique. En soutien à l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (SPINRAZA^{MC} – Amyotrophie spinale 5q) [Document pour usage interne seulement]. Québec, Qc : INESSS; 2018a.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Spinraza^{MC} – Amyotrophie spinale 5q de type II, de type III et présymptomatique. Avis transmis à la ministre en décembre 2018. Québec, Qc : INESSS; 2018b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2019/20181213_AvisMinistre.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Méthodologie de sélection des indicateurs et relevé d'initiatives d'utilisation d'indicateurs au Canada et au Québec. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/MaladiesChroniques/Methodologie_selection_des_indicateurs.pdf.

- Jeandel L, Maren MV, Buatois S, Gouilly P. La norme du DEP et du DEP à la toux chez les personnes âgées saines de plus de 70 ans. *Kinésithérapie, la Revue* 2015;15(168):26-7.
- Kravitz R et Taylor J. "I Need to Cough": Ways to Keep Your Airways Clear [présentation PowerPoint au 2018 Annual Cure SMA Conference]. Elk Grove Village, IL : Cure SMA; 2018. Disponible à : <https://www.curesma.org/wp-content/uploads/2019/07/lungs-clear-conf-pres18.pdf>.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10):1121-3.
- Landfeldt E, Edstrom J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmuller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23(3):347-56.
- Mah JK, Thannhauser JE, Kolski H, Dewey D. Parental stress and quality of life in children with neuromuscular disease. *Pediatr Neurol* 2008;39(2):102-7.
- Matsumoto H, Clayton-Krasinski DA, Klinge SA, Gomez JA, Booker WA, Hyman JE, et al. Development and initial validation of the assessment of caregiver experience with neuromuscular disease. *J Pediatr Orthop* 2011;31(3):284-92.
- Mazzone E, Bianco F, Main M, van den Hauwe M, Ash M, de Vries R, et al. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: A 12 month longitudinal study. *Neuromuscul Disord* 2013;23(8):624-8.
- Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* 2017;55(6):869-74.
- McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976;1(6013):822-3.
- McGraw S, Qian Y, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh WS. A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol* 2017;17(1):68.
- 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* 2018a;378(7):625-35.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018b;28(2):103-15.
- Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone ES, Sormani MP, Main M, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2016;26(2):126-31.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Règles relatives à la conception des formulaires du dossier de l'utilisateur. Comité de normalisation des formulaires du dossier de l'utilisateur du réseau de la Santé et des Services sociaux. Québec, Qc : MSSS; 2014. Disponible à : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/intra/formres.nsf/accueil/intranet?opendocument>.

- Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS, et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2019;60(4):409-14.
- Montes J, McDermott MP, Mirek E, Mazzone ES, Main M, Glanzman AM, et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. *PLoS One* 2018;13(6):e0199657.
- Montes J, Glanzman AM, Mazzone ES, Martens WB, Dunaway S, Pasternak A, et al. Spinal muscular atrophy functional composite score: A functional measure in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2015;52(6):942-7.
- Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2010;74(10):833-8.
- O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord* 2007;17(9-10):693-7.
- Okkersen K, Jimenez-Moreno C, Wenninger S, Daidj F, Glennon J, Cumming S, et al. Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type 1: A multicentre, single-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2018;17(8):671-80.
- Ottenbacher KJ, Taylor ET, Msall ME, Braun S, Lane SJ, Granger CV, et al. The stability and equivalence reliability of the functional independence measure for children (WeeFIM). *Dev Med Child Neurol* 1996;38(10):907-16.
- Paillé P et Mucchielli A. L'analyse qualitative en sciences humaines et sociales. 4^e éd. Paris, France : Armand Colin; 2016.
- Pasternak A, Sideridis G, Fragala-Pinkham M, Glanzman AM, Montes J, Dunaway S, et al. Rasch analysis of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory-computer adaptive test (PEDI-CAT) item bank for children and young adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2016;54(6):1097-107.
- Pera MC, Coratti G, Mazzone ES, Montes J, Scoto M, De Sanctis R, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Muscle Nerve* 2019;59(4):426-30.
- Pera MC, Coratti G, Forcina N, Mazzone ES, Scoto M, Montes J, et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol* 2017a;17(1):39.
- Pera MC, Luigetti M, Pane M, Coratti G, Forcina N, Fanelli L, et al. 6MWT can identify type 3 SMA patients with neuromuscular junction dysfunction. *Neuromuscul Disord* 2017b;27(10):879-82.
- Roush J, Guy J, Purvis M. Reference values and relationship of the six-minute walk test and body mass index in healthy third grade school children. *Internet J Allied Health Sci Pract* 2006;4(3):1-6.
- Sansone VA, Lizio A, Greco L, Gragnano G, Zanolini A, Gualandris M, et al. The Myotonic Dystrophy Health Index: Italian validation of a disease-specific outcome measure. *Neuromuscul Disord* 2017;27(11):1047-53.

- Scott E et Mawson SJ. Measurement in Duchenne muscular dystrophy: Considerations in the development of a neuromuscular assessment tool. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(6):540-4.
- Shieh PB, Acsadi G, Mueller-Felber W, Crawford TO, Richardson R, Natarajan N, et al. Safety and efficacy of nusinersen in infants/children with spinal muscular atrophy (SMA): Part 1 of the phase 2 EMBRACE study. *Can J Neurol Sci* 2018;45(S2):S13 [abstract B.06].
- Simone A, Rota V, Tesio L, Perucca L. Generic ABILHAND questionnaire can measure manual ability across a variety of motor impairments. *Int J Rehabil Res* 2011;34(2):131-40.
- Sivo S, Mazzone E, Antonaci L, De Sanctis R, Fanelli L, Palermo C, et al. Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Neuromuscul Disord* 2015;25(3):212-5.
- Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, Bromberg MB. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol* 2005;57(5):704-12.
- Vaidya S et Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: A systematic literature review. *Qual Life Res* 2018;27(12):3087-94.
- Varni JW. Scaling and scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory™ PedsQL™. Lyon, France : Mapi Research Trust; 2017. Disponible à : <https://www.pedsql.org/PedsQL-Scoring.pdf>.
- Varni JW et Limbers CA. The Pediatric Quality of Life Inventory: Measuring pediatric health-related quality of life from the perspective of children and their parents. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(4):843-63.
- Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric obesity: Feasibility, reliability and validity. *Int J Pediatr Obes* 2010;5(1):34-42.
- Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in type 1 diabetes: Feasibility, reliability, and validity. *Pediatr Diabetes* 2009;10(5):321-8.
- Varni JW, Burwinkle TM, Szer IS. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: Reliability and validity. *J Rheumatol* 2004;31(12):2494-500.
- Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3(6):329-41.
- Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer* 2002;94(7):2090-106.
- Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001;39(8):800-12.
- Veerapandiyan A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, Ciafaloni E. Nusinersen for older patients with SMA: A real-world clinical setting experience. *Muscle Nerve* 2020;61(2):222-6.

- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – A literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124.
- Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94(8):1555-61.
- Vuillerot C. Métrologie et évaluation fonctionnelle motrice dans les maladies neuromusculaires de l'enfance : illustrations à partir de la Mesure de Fonction Motrice (MFM) et d'une classification en grades de sévérité d'atteinte fonctionnelle motrice (NM-Score) [thèse]. Lyon, France : Université Claude Bernard; 2012. Disponible à : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01127566/document>.
- Wallerand JL, Schmitt M, Koot HM. Quality of life measurement in children and adolescents: Issues, instruments, and applications. *J Clin Psychol* 2001;57(4):571-85.
- 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.
- WHO Multicentre Growth Reference Study (MGRS) Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:86-95.
- Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, Wang T, Bjoerneboe GE, Bhandari N, et al. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food Nutr Bull* 2004;25(1 Suppl):S37-45.
- Young HK, Lowe A, Fitzgerald DA, Seton C, Waters KA, Kenny E, et al. Outcome of noninvasive ventilation in children with neuromuscular disease. *Neurology* 2007;68(3):198-201.

ANNEXE A

Critères d'inclusion et d'exclusion des publications

Tableau A-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des publications

Critères d'inclusion	
QUESTIONS DE RECHERCHE 1 ET 2	
POPULATION	Enfants atteints d'amyotrophie spinale (AS) 5q de type II, de type III ou présymptomatique
INTERVENTION	Injection intrathécale de nusinersen
COMPARATEUR	- Intervention simulant une procédure de ponction lombaire sans injection de produit (sham) - Autres comparateurs incluant les traitements non pharmacologiques
PARAMETRES EVALUES (OUTCOMES)	- Fonction motrice - Score <i>Children's Hospital of Philadelphia Infants Test of Neuromuscular Disorders</i> (CHOP INTEND) - Score <i>Hammersmith Infant Neurological Exam section 2</i> (HINE-2) - Score <i>Hammersmith Functionnal Motor Scale Expanded</i> (HFMSE) - Score sur l'Échelle <i>Who Motor Milestones</i> - Score <i>Revised Upper Limb Module (RULM)</i> - Qualité de vie des personnes atteintes d'AS et des proches-aidants - Soutien nutritionnel - Soutien respiratoire - Effets indésirables
DEVIS	Revue systématique, essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA), études observationnelles, résumés de conférence présentant des résultats préliminaires
ANNEE PUBLICATION	Aucune limite - juillet 2018
Critères d'exclusion	
POPULATION	Personnes atteintes d'ASe 5q de type I, autres maladies, modèle animal

ANNEXE B

Synthèse des données scientifiques extraites d'études cliniques concernant l'effet du nusinersen sur la fonction motrice ou la qualité de vie chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale

Tableau B-1 Études enregistrées évaluant le nusinersen chez des personnes atteintes d'AS 5q de type II, de type III, ou présymptomatiques, retenues dans le cadre de la revue de la littérature de l'INESSS réalisée pour soutenir l'évaluation du nusinersen aux fins d'inscription

NCT #	Autre ID#	Devis	Population	âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée	Statut	Résultats disponibles
NCT02292537	CHERRY	ECRA de phase 3	II et III confondus	2-12 ans	126	Nusinersen (injection intrathécale)	Intervention simulée	HFMSE, RULM, WHO <i>Motor Milestone</i> , acquisition de nouvelles étapes motrices, innocuité	15 mois	Complétée (2014-2018)	Oui, 1 publication revue par les pairs (voir tableaux 2 et 9)
NCT01494701	CS1	Étude ouverte de phase 1	Types II et III confondus pour presque l'ensemble des résultats. Types II et III séparés pour un résultat de HFMSE à 85 jours	2-14 ans	28	Nusinersen (injection intrathécale)	Aucun	HFMSE, PedsQL <i>Generic Core Scales</i> et <i>Neuromuscular mode</i> , innocuité	9-14 mois	Complétée (2013-2014)	Oui, 1 publication revue par les pairs (voir tableau 3 et 10)
NCT01780246	CS10	Étude ouverte de phase 1 (extension de NCT01494701)		2-15 ans	18					Complétée (2012-2015)	
NCT01703988	CS2	Étude ouverte de phase 1/2	Types II et III confondus pour 1 publication Type II et III séparés pour 2 publications	2-15 ans	28	Nusinersen (injection intrathécale)	Aucun	HFMSE, ULM, 6MWT, atteinte de nouvelles habiletés, qualité de vie	1050 jours	Complétée (2012-2015)	Oui, 3 publications par affiche (voir tableau 4, 5 et 6)
NCT02052791	CS12	Étude ouverte de phase 1 (formée de personnes provenant des études CS1, CS10 et CS2)			47					Complétée (2014-2017)	
NCT02462759	EMBRACE	Partie 1 : ECRA Partie 2 : étude ouverte de phase 2	Type II	< 18 mois	8	Nusinersen (injection intrathécale)	Intervention simulée	HINE	Partie 1 : 14 mois Partie 2 : 30 mois (non complétée)	Complétée (2015-2018)	Oui, 1 publication par affiche (voir tableau 7)
NCT02386553	NURTURE	Étude ouverte de phase 2	Présymptomatique	≤ 6 semaines	25	Nusinersen (injection intrathécale)	Aucun	Développement de manifestations cliniques de la maladie, survie, acquisition de nouvelles habiletés motrices, CHOP INTEND, HFMSE, innocuité	5 ans (résultats intermédiaires après 5,1 à 25,6 mois de suivi)	Échéance estimée en février 2025	Oui, 1 publication par affiche (voir tableaux 8 et 11)
NCT02594124	SHINE	Étude ouverte de phase 3	II et III	Tout âge	292	Nusinersen (injection intrathécale)	Aucun	Innocuité, WHO <i>Motor Milestone</i> , HINE, mortalité, intervention respiratoire, CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT	Long-terme	En recrutement (échancier : août 2023)	Non

6MWT : 6-Minute Walk Test; AS : amyotrophie spinale; ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; HFMSE : *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*; HINE: *Hammersmith Infant Neurological Examination*, RULM : *Revised Upper Limb Module*

Tableau B-2 Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Mercuri *et al.*, 2018a]

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> NEJM, 2018 Étude CHERISH	Étude multicentrique de phase 3, essai comparatif à répartition aléatoire à double insu (NCT02292537)	Enfants atteints d'AS 5q dont l'apparition des symptômes est survenue après l'âge de 6 mois (survenue tardive : AS de type II ou III). Âge de 2 à 12 ans N = 126 Nusinersen N=84; Injection simulée N=42	Fonction motrice – Évaluation HFMSE ¹	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 (IC95%)	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 ²	Variation du nombre d'étapes atteintes	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 ³	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 habiletés 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 intrathécalé de nusinersen améliore significativement la fonction motrice d'enfants atteints d'AS tardive (de type II ou de type III).						

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'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.

³ Les scores *Revised Upper Limb Module* (RULM) vont de 0 à 37, les scores plus élevés indiquant une meilleure fonction motrice.

AS : amyotrophie spinale; HFMSE : *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*; IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; RC : rapport de cote; RULM : *Revised Upper Limb Module*; s.o. : sans objet.

Tableau B-3 Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Chiriboga *et al.*, 2016]

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)	Personnes atteintes d'AS 5q	Fonction motrice – Évaluation HFMSE; ¹	Variation du score HFMSE	Moyenne de changement vs score initial ² (valeur-p)	<i>Après 29 jours</i> +1 (n.s.) <i>Après 9-14 mois</i> -1,7 (n.s.)	<i>Après 29 jours</i> +1 (n.s.) <i>Après 9-14 mois</i> +0,5 (n.s.)	<i>Après 29 jours</i> n.d. ³ <i>Après 85 jours</i> +0,7 (n.s.) <i>Après 9-14 mois</i> +2,5 (n.s.)	<i>Après 29 jours</i> n.d. Error! Bookmark not defined. <i>Après 85 jours</i> +3,1 (0,016) <i>Après 9-14 mois</i> +5,8 (0,008)
				Variation du score HFMSE de ≥ 3 points	Nombre selon le type d'AS 5q	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Après 85 jours</i> AS 5q type II : 5/7 AS 5q type III : 2/3 <i>Après 9-14 mois</i> AS 5q type II/III : 6/8
		Nombre selon l'âge			n.d.	n.d.	n.d.	<i>Après 85 jours</i> < 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.	<i>Après 85 jours</i> Personnes: +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.	<i>Après 85 jours</i> Personnes: +17,7 (n.s.) Parents: +4,6 (n.s.)

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 augmentés à 9-14 mois.

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 reliée à la santé auprès de populations pédiatriques, les scores plus élevés indiquant une meilleure qualité de vie.

AS : amyotrophie spinale; HFMSE : Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif; PedsQL : Pediatric Quality of Life Inventory

Tableau B-4 Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Darras et al., 2019]

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 (toutes doses confondues)			
						Après 253 jours		Après 1050 jours	
						AS 5q type II	AS 5q type III	AS 5q type II	AS 5q type III
Darras <i>et al.</i> Neurology 2019 États-Unis	Étude ouverte avec doses croissantes de phase 1b/2a CS2 et CS12 (NCT01703988) avec (NCT02052791 respectivement)	N = 34 (seulement 28 personnes ont été incluses dans les analyses : 11 de type II et 17 de type III) ¹ Groupe 3 mg : N=8 Groupe 6 mg : N=8 Groupe 9 mg : N=9 Groupe 12 mg : N=9	Fonction motrice – Évaluation HFMSE ²	Variation du score HFMSE	Moyenne de changement vs score initial (erreur-type) ³	n.d.	n.d.	+12,3 (2,2)	+1,6 (1,5)
				Variation du score HFMSE de ≥ 3 points	% (n/N)	82 (9/11)	19 (3/16)	100 (6/6)	29 (2/7)
			Fonction motrice – Évaluation ULM ⁴	Variation du score ULM	Moyenne de changement vs score initial (erreur-type) ⁵	n.d.	n.d.	+4,6 (1,4)	n.d.
				Variation du score ULM de ≥ 2 points	% (n/N)	45 (5/11)	n.d.	67 (4/6)	n.d.
			Fonction motrice – Évaluation 6MWT ⁶	Variation de la distance marchée	Moyenne de changement vs score initial, m (erreur-type) ⁷	n.d.	n.d.	n.d.	+96,7 (17,3) ⁸
				Variation de la distance marchée de ≥ 30 m	% (n/N)	n.d.	50 (6/12)	n.d.	100 (6/6)
			Atteinte d'une habilité motrice	Marcher	% (n/N)	n.d.	n.d.	Nouvelle habilité 9 (1/11)	Réhabilitation 12 (2/17)
Conclusion des auteurs : Les auteurs concluent qu'un traitement avec du nusinersen pendant presque 3 ans a permis d'améliorer la fonction motrice chez les personnes atteintes d'AS 5q de type II, selon les évaluations HFMSE et ULM. Chez les personnes atteintes d'AS 5q de type III, un traitement avec du nusinersen pendant presque 3 ans a stabilisé les scores HFMSE et augmenté les scores moyens de 6MWT.									

¹ Six des 34 personnes ont précédemment reçu des doses sous-thérapeutiques (1 mg) de nusinersen dans l'étude NCT01494701; ces 6 personnes ne sont pas incluses dans les analyses de la présente étude.

² Le Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) a été effectué chez tous les participants. Les scores plus élevés indiquent une meilleure fonction motrice.

³ Selon une cohorte d'histoire naturelle d'AS 5q, le changement moyen de HFMS-E est de -0,5 sur 730 jours et de -1,7 sur 1095 jours.

⁴ Le Upper Limb Module (ULM) a été effectué chez les participants non ambulants. Les scores plus élevés indiquent une meilleure fonction motrice.

⁵ Selon une cohorte d'histoire naturelle d'AS 5q, le changement moyen de ULM est de 0,04 après 12 mois.

⁶ Le 6-Minute Walk Test (6MWT) a été effectué chez les participants ambulants, les distances plus élevées indiquent une meilleure fonction motrice.

⁷ Selon une cohorte d'histoire naturelle d'AS 5q, le changement moyen de 6MWT est de -1,5 mètres après 12 mois.

⁸ La distance basale marchée était de 253,3 (50,7).

6MWT : 6-Minute Walk Test; AS : amyotrophie spinale; HFMSE : Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; IC : intervalle de confiance; n.d. : non disponible; n/N : nombre de personnes présentant le paramètre évalué/nombre de personnes chez qui le paramètre a été évalué; ULM : Upper Limb Module.

Tableau B-5 Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Montes *et al.*, 2019]

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 après 253 jours (N = 14)	Nusinersen après 1050 jours (n = 14)
Montes <i>et al.</i> Muscle Nerve, 2019 États-Unis	Étude ouverte avec doses croissantes de phase 1b/2a CS2 et CS12 (NCT01703988) avec (NCT02052791 respectivement)	Personnes atteintes d'AS 5q	Fonction motrice – Évaluation 6MWT ¹	Variation de la distance marchée	Distance médiane de changement vs distance initiale, m (25 ^e , 75 ^e percentile)	+17,0 (0,0, 51,0) ²	+98,0 (62,0, 135,0) ²
		Âge de 2 à 15 ans N = 14 (cohorte de personnes ambulantes de type II ou de type III)		Variation du niveau de fatigue ³	% médian vs fatigue initiale (25 ^e , 75 ^e percentile)	-0,1 (-5,0, 11,3) ⁴	-3,8 (-19,7, 1,4) ⁴
Conclusion des auteurs : Un traitement avec du nusinersen a permis une amélioration fonctionnelle dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III, évalué par le 6MWT, en augmentant la distance de marche et en stabilisant ou en diminuant le niveau de fatigue.							

¹ Le 6-*Minute Walk Test* (6MWT) permet d'effectuer une évaluation fonctionnelle de la fatigue physiologique.

² La distance basale marchée était de 250,5 (45,0, 338,0) mètres.

³ La fatigue est définie comme le changement de la distance marchée du 6MWT à la sixième minute par rapport à la première minute, exprimée en pourcentage. Il y avait une relation inverse entre la distance de 6MWT et la fatigue de base (r de Pearson = -0,804; p = 0,0005) et au jour 1050 (r de Pearson = -0,773; P = 0,0147).

⁴ Le niveau de fatigue basal était de 14,8 (0, 100) %.

6MWT : 6 *Minute Walk Test*; AS : amyotrophie spinale.

Tableau B-6 Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Day *et al.*, 2018]

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	
						Type II (N=1)	Type III (N=4)
Day <i>et al.</i> Publication par affiche, 2018 ¹	Étude ouverte avec doses croissantes de phase 1b/2a CS2 et CS12 (NCT01703988) avec (NCT02052791 respectivement)	Personnes atteintes d'AS 5q âgés de 14 ou 15 ans ² N total = 5 (1 de type II et 4 de type III)	Fonction motrice - HFMSE	Amélioration du score HFMSE (+4)	%	100 (1/1)	0 (0/4)
				Légère augmentation du score HFMSE (+1)		0 (0/1)	75 (3/4)
				Maintien du score HFMSE		0 (0/1)	25 (1/4)
			Fonction motrice - ULM	Maintien du score ULM	%	100 (1/1)	100 (2/2)
			Fonction motrice - 6MWT	Augmentation de la distance	%	s.o. ³	100 (3/3) ⁴
			Qualité de vie - HRQoL	Maintien ou amélioration du score NM/Core Neuro_QoL	%	100 (1/1)	50 (2/4)
Conclusion des auteurs : Un traitement à l'aide de nusinersen chez des adolescents et de jeunes adultes atteints d'AS 5q a permis de stabiliser ou d'améliorer légèrement leur fonction motrice et leur qualité de vie.							

¹ Publication par affiche

² La cohorte était initialement constituée de personnes âgées de 2 à 15 ans. Seuls les participants de 14 ou 15 ans sont considérés dans cette présente analyse.

³ Personne non-ambulante

⁴ Une des personnes de type III était non-ambulante. Les trois personnes ayant complété le test 6MWT ont augmenté leur distance de +100m, +65m et + 32m.

6MWT : 6-Minute Walk Test; AS : amyotrophie spinale; CHOP INTEND : Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HFMSE : Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded; HRQOL : Health-Related Quality of Life; s.o. : sans objet; ULM : Upper Limb Module.

Tableau B-7 Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II [Shieh et al., 2018]

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 ¹	
						Nusinersen (N = 5)	Injection simulée (N = 3)
Shieh <i>et al.</i> Publication par affiche, 2018 Can J Neurol Sci Étude EMBRACE ²	Étude multicentrique de phase 2 (partie 1), essai comparatif à répartition aléatoire à double insu (NCT02462759)	Personnes atteintes d'AS 5q de type I ou de type II qui ne sont pas éligibles à participer aux études ENDEAR (AS 5q de type I) et CHERISH (AS 5q de type II et III) N total = 8 ³ Nusinersen N=5; injection simulée N=3	Fonction motrice – évaluation HINE	Enfants répondants ⁴	Proportion (IC 95%)	0,80 (0,38-0,96)	67 (0,21-0,94)
			Fonction motrice – Enfants ayant amélioré une catégorie d'aptitude selon l'évaluation HINE	Donner un coup de pied (↑ ≥2 points)	%	20	0
				Toucher les orteils	%	20	0
				Contrôler la tête (↑ ≥ 1 point)	%	20	0
				Rouler (↑ ≥ 1 point)	%	60	0
				Rester assis (↑ ≥ 1 point)	%	80	33
				Ramper (↑ ≥ 1 point)	%	60	33
				Se tenir debout (↑ ≥ 1 point)	%	40	67
				Marcher (↑ ≥ 1 point)	%	20	0
Conclusion des auteurs : La proportion de personnes AS 5q répondant aux étapes jalons de HINE est plus importante dans le groupe traité au nusinersen que dans le groupe ayant reçu une injection simulée.							

¹ Des résultats concernant les changements dans le nombre d'heures d'utilisation d'une ventilation assistée sont rapportés pour l'ensemble des personnes atteintes d'AS 5q de type I et de type II.

Puisqu'il est impossible de distinguer les résultats spécifiquement pour les personnes de type II, ces données ne sont pas présentées dans le tableau.

² Publication par affiche

³ Il est à noter que seuls les résultats des personnes atteintes d'AS 5q de type II de cette étude sont rapportés.

⁴ Une personne est considérée comme répondante à l'échelle d'évaluation de *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE) lorsqu'un plus grand nombre de catégories HINE se sont améliorées (augmentation ≥ 2 points ou score maximal pour la capacité à donner des coups de pied, ou augmentation de ≥ 1 point pour contrôle de la tête et les aptitudes à rouler, à rester assis, à ramper, à se tenir debout ou à marcher) plutôt que de se détériorer (diminution ≥ 2 points ou score minimal pour la capacité à donner des coups de pied, ou diminution de ≥ 1 point pour contrôle de la tête et les aptitudes à rouler, à rester assis, à ramper, à se tenir debout ou à marcher).

AS : amyotrophie spinale; HINE : *Hammersmith Infant Neurological Examination*; IC : intervalle de confiance

Tableau B-8 Efficacité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q présymptomatique [De Vivo et al., 2018]

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 lorsque 2 copies de SMN2 N = 15	Nusinersen lorsque 3 copies de SMN2 N = 10
De Vivo <i>et al.</i> Publication par affiche, 2018 Can J Neurol Sci Étude NURTURE ¹	Étude ouverte de phase 2 (NCT02386553)	Enfants âgés de 6 semaines et moins avec un diagnostic génétique d'AS 5q et de 2 ou 3 copies du gène SMN2 N total = 25 ² 2 copies SMN2 N=15; 3 copies SMN2 N=10	Survie	Enfants survivants	%	100	100
			Fonction respiratoire	Enfants ayant besoin d'une trachéotomie ou d'une ventilation permanente	%	0	0
				Enfants ayant besoin d'une ventilation assistée ≥6heures/jour pour ≥ 7jour	%	13	0
				Enfants ayant besoin d'une ventilation assistée ≥6heures/jour pour ≥ 1jour	%	20	0
			Fonction motrice – CHOP INTEND	Score total au fil du temps	Moyenne	Amélioration ³	
			Atteinte des habiletés motrices du WHO Motor Milestone	S'asseoir sans support (n=22)	%	100	
				Ramper (n=20)	%	80	
				Se tenir debout avec assistance (n=17)	%	71	
				Marcher avec assistance (n=18)	%	67	
				Se tenir debout seul (n=13)	%	62	
Marcher seul (n=13)	%	38 (3/8)		100 (5/5)			
Conclusion des auteurs : Un traitement précoce à l'aide de nusinersen chez des personnes AS 5q présymptomatiques empêche l'apparition du phénotype de la maladie en permettant d'obtenir des gains progressifs de la fonction motrice et de la performance chez les enfants en développement. Chaque nourrisson continue de progresser pendant toute la durée de l'étude sans preuve de régression durable.							

¹ Publication par affiche

² Au moment de l'analyse intermédiaire, les enfants étaient suivis depuis en moyenne 16,1 mois (un suivi allant de 5,1 à 25,6 mois selon l'enfant).

³ La moyenne du score CHOP INTEND et l'erreur-type sont représentés graphiquement au fil du temps de suivi, mais les chiffres exacts ne sont pas disponibles dans le texte.

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

Tableau B-9 Innocuité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Mercuri *et al.*, 2018a]

Auteur Année Étude/Pays	Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués	Résultats des indices d'innocuité rapportés par les auteurs (nombre d'événements (%))	
				Nusinersen (N = 84)	Injection simulée (N = 42)
Mercuri <i>et al.</i> NEJM, 2018 Étude CHERISH [Mercuri <i>et al.</i> , 2018a]	Étude multicentrique de phase 3, essai comparatif à répartition aléatoire à double insu (NCT02292537)	Enfants atteints d'AS 5q dont l'apparition des symptômes est survenue après l'âge de 6 mois (survenue tardive : AS de type II ou III). Âge de 2 à 12 ans N = 126 Nusinersen N=84; injection simulée N=42	Tous événements indésirables ¹	78 (93)	42 (100)
			Tous événements indésirables modérés ou sévères	39 (46)	23 (55)
			Tous événements indésirables sévères	4 (5)	3 (7)
			Tous événements indésirables sérieux	14 (17)	12 (29)
			Tous événements indésirables menant à l'arrêt du traitement	0 (0)	0 (0)
			Tous événements indésirables menant à un retrait de l'étude	0 (0)	0 (0)
			Événements indésirables à incidence élevée		
			Pyrexie	36 (43)	15 (36)
			Infection des voies respiratoires supérieures	25 (30)	19 (45)
			Maux de tête	24 (29)	3 (7)
			Vomissement	24 (29)	5 (12)
			Douleur au dos	21 (25)	0 (0)
			Toux	21 (25)	9 (21)
			Nasopharyngite	20 (24)	15 (36)
			Événements indésirables sérieux à incidence élevée		
			Pneumonie	2 (2)	6 (14)
			Influenza	0 (0)	2 (5)
			Détresse respiratoire	2 (2)	2 (5)
			Fécalome	0 (0)	2 (5)
			Déshydratation	0 (0)	2 (5)
			Événements indésirables avec une incidence plus élevée dans le groupe nusinersen que le groupe injection simulée		
			Pyrexie	36 (43)	15 (36)
			Maux de tête	24 (29)	3 (7)
			Vomissement	24 (29)	5 (12)
			Douleur au dos	21 (25)	0 (0)
			Epistaxis	6 (7)	0 (0)

¹ Les investigateurs ont évalué la gravité de chaque événement indésirable (léger, modéré ou grave). Des effets indésirables modérés ont été définis comme des événements qui ont provoqué une gêne et interrompu les activités quotidiennes habituelles de l'enfant. Les événements indésirables graves ont été définis comme des événements qui ont provoqué une gêne ou une incapacité grave ou ont eu un effet important sur la vie quotidienne. Les investigateurs ont signalé un événement indésirable comme événement indésirable grave si le critère suivant était respecté: tout événement médical indésirable ayant entraîné la mort ou un risque de décès, d'hospitalisation ou d'hospitalisation prolongée, d'invalidité persistante ou importante ou incapacité, ou une anomalie congénitale. La déclaration des événements indésirables graves et l'évaluation de la gravité de chaque effet indésirable ont été réalisées séparément, sur la base des critères pour chaque type d'événement indésirable. Pour les participants qui ont signalé plus d'un événement indésirable, un seul événement de la gravité la plus élevée a été compté dans l'incidence totale

AS : amyotrophie spinale

Tableau B-10 Innocuité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q de type II et de type III [Chiriboga *et al.*, 2016]

Auteur Année Étude/Pays	Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués	Résultats des indices d'innocuité rapportés par les auteurs (nombre d'événements (%))			
				Nusinersen			
				1 mg	3 mg	6 mg	9 mg
Chiriboga <i>et al.</i> Neurology, 2016 États-Unis	Étude ouverte avec doses croissantes de phase 1 (NCT01494701) avec extension (NCT01780246)	Personnes atteintes d'AS 5q	Tous événements indésirables ¹	25 (100)	15 (67)	11 (100)	21 (90)
			Tous événements indésirables sérieux	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		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	Maux de tête	4 (67)	0 (0)	3 (50)	5 (40)
			Syndrome post-ponction lombaire	2 (17)	2 (33)	2 (33)	1 (10)
			Douleur au dos	2 (33)	4 (33)	0 (0)	1 (10)
			Pyrexie	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (20)
			Constipation	2 (33)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
			Infection des voies respiratoires supérieures	0 (0)	1 (17)	1 (17)	3 (10)
			Nausée	1 (17)	2 (33)	0 (0)	0 (0)
			Vomissement	1 (17)	2 (33)	0 (0)	0 (0)

¹ Les événements indésirables listés sont ceux qui se sont produits à une fréquence supérieure à 10% chez les participants traités par nusinersen.
AS : amyotrophie spinale

Tableau B-11 Innocuité du nusinersen dans le traitement de l'AS 5q présymptomatique [De Vivo et al., 2018]

Auteur Année Étude/Pays	Devis de l'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Paramètres évalués	Résultats des indices d'innocuité rapportés par les auteurs (nombre d'événements (%))
				Nusinersen (N = 25)
De Vivo et al. Publication par affiche, 2018 Can J Neurol Sci Étude NURTURE ¹	Étude ouverte de phase 2 (NCT02386553)	Enfants âgés de 6 semaines et moins avec un diagnostic génétique d'AS 5q et de 2 ou 3 copies du gène SMN2 N total = 25 ² 2 copies SMN2 N=15; 3 copies SMN2 N=10	Événements indésirables	24 (96)
			Événements indésirables graves ³	9 (36)
			Événements indésirables sévères	4 (16)
			Événements indésirables liés au nusinersen ⁴	0 (0)
			Événements indésirables possiblement lié au nusinersen ⁴	4 (16)
			Faiblesse musculaire	1 (4)
			Hyperréflexie et tachycardie	1 (4)
			Pyrexie, ↑ALT, ↑AST, ↑éosinophile, ↑lymphocytes, ↑globules blancs	1 (4)
			↑plaquettes	1 (4)
			Événements indésirables sévères liés au nusinersen	0 (0)
			Événements indésirables menant à la discontinuité du traitement	0 (0)
			Incidence d'événements indésirables par discipline médicale survenant chez au moins deux personnes	
			Infections ou infestations	22 (88)
			Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	14 (56)
			Troubles gastro-intestinaux	13 (52)
			Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	11 (44)
			Troubles généraux et conditions du site d'administration	9 (36)
			Investigations	8 (32)
			Blessure, empoisonnement et complications procédurales	6 (24)
			Troubles métaboliques et nutritionnels	6 (24)
			Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	6 (24)
			Troubles du système sanguin et lymphatique	5 (20)
			Troubles du système immunitaire	5 (20)
			Troubles du système nerveux	5 (20)
			Troubles cardiaques	2 (8)
			Troubles vasculaires	2 (8)

¹ Publication par affiche

² Au moment de l'analyse intermédiaire, les enfants étaient suivis depuis en moyenne 16,1 mois (un suivi allant de 5,1 à 25,6 mois selon l'enfant)

³ De événement indésirables graves étaient : une bronchite, une suffocation et une pneumonie (n = 1); une pneumonie (n = 1); une infection virale des voies respiratoires supérieures (n = 1); une distension abdominale, une détresse respiratoire, une déshydratation, un syndrome de ponction post-lombaire, une infection à rhinovirus, une infection par le virus corona, une bronchiolite à virus respiratoire syncytial, une pneumonie bactérienne et une insuffisance respiratoire aiguë (n = 1);

une détresse respiratoire et une bronchiolite virale respiratoire syncytiale (n = 1); une incapacité à se développer (n = 1); une infection urinaire (n = 1); une pyrexie et une pneumonie à pneumocoques (n = 1); une infection par le virus respiratoire syncytial (n = 1)

⁴ Déterminé par l'instigateur

AS : amyotrophie spinale

ANNEXE C

Grille d'applicabilité des outils de mesure

Tableau C-1 Grille d'applicabilité des outils de mesure, Auger et al., 2007

Critère (N/A=Non applicable)		A=Excellent	B=Acceptable	C=Reconsidérer
Fardeau du répondant	Caractère invasif	L'instrument n'est pas invasif		L'instrument est invasif
	Sécurité	Aucun risque de blessure physique	Risque faible de blessure physique	Risque important de blessure physique
	Acceptabilité	Court (≤ 15 min.) ET acceptable ($< 5\%$ de refus)	Long (mais de manière appropriée) OU des problèmes d'acceptabilité ($< 15\%$ de refus ou quelques plaintes)	Long ET inacceptable ($> 15\%$ de refus; $> 50\%$ de plaintes; difficultés notées par l'examineur)
Fardeau de l'examineur	Temps d'administration	1-10 min.	10-20 min.	> 20 min.
	Qualité des instructions	Instructions complètes, claires, pertinentes, faciles d'accès et faciles à consulter	Instructions disponibles, mais incomplètes, questions sans réponse	Instructions minimales
	Entraînement	Aucun ou simple/court entraînement	Spécifique à un professionnel entraînement cours et simple	Spécifique à un professionnel et entraînement long et complexe
	Simplicité de mesure (administration, cotation et interprétation)	Simple d'administration et cotation facile Résultats pertinent et interprétable	Simple d'administration et cotation nécessitant une consultation fréquente du manuel (pour calcul). Interprétation obscure des résultats	Complexe à administrer, ou difficultés de cotation, ou interprétation des résultats complexes
	Disponibilité	• Coût du matériel minime • Pas de droit d'auteur • Paramètres environnementaux simples	Si deux critères ou plus sont répondus	Si un critère est répondu
Résultats	Normalité de distribution et effets plafond et plancher	Pas de biais de distribution ou pas d'effet plafond/plancher du score total; 0 – 20%	Biais de distribution modéré ou effet plafond/plancher du score total $> 20\%$ -50%	Biais de distribution sévère ou effet plafond/plancher $> 50\%$
Compatibilité du format	Âge, genre, culture	Preuve d'applicabilité générale pour les sous-groupes d'âge/genre/culture	Preuve d'administration avec des sous-groupes, certains problèmes soulignés (ex.: aucune adaptation proposée)	Aucune administration avec un sous-groupe

Critère (N/A=Non applicable)		A=Excellent	B=Acceptable	C=Reconsidérer
	Format alternatif	Oui (ex.: langage, Braille, âge, etc.)		Non
	Adaptabilité du format	Instructions originales suivies par tous les sujets	≥ 90 % des sujets réalisent le test avec les instructions originales et le reste des participants réalisent le test avec des instructions adaptées	Les instructions originales ne peuvent être suivies ou le matériel ne peut être adapté
	Exigence physique	Exigence physique minime		Exigence physique nécessaire pour exécuter le test ou résultats influencés par des difficultés physiques
	Exigence cognitive (humeur, intelligence, communication)	Adapté pour les niveaux d'éducation faibles	Pas de spécification sur le niveau d'éducation	Haut niveau d'éducation requis ou résultats influencés par le niveau cognitif
	Données manquantes dues au seuil de difficulté	<10% de données manquantes parce que l'instrument est trop difficile	10 –15% de données manquantes parce que l'instrument est trop difficile	>15% de données manquantes parce que l'instrument est trop difficile

ANNEXE D

Caractéristiques des participants consultés par entrevues téléphoniques

Tableau D-1 Informations sociodémographiques des personnes atteintes d'amyotrophie spinale qui ont été consultées (N=6)

Variables	Information	N
Sexe	Féminin	2
	Masculin	4
Âge	18-24 ans	2
	25-34 ans	0
	35-44 ans	2
	45-60 ans	2
Type d'amyotrophie spinale	Type I	0
	Type II	1
	Type III	5
Région administrative	02 (Saguenay–Lac-Saint-Jean)	4
	03 (Vieille-Capitale)	1
	06 (Montréal)	1
	12 (Chaudière-Appalaches)	0
État matrimonial	Marié ou conjoint de fait	4
	Célibataire (jamais marié)	2
Personne vivant dans la résidence	Couple sans enfant	3
	Couple avec enfants	2
	Avec les parents et frères/soeurs	1
Type de résidence actuelle	Logement	1
	Maison unifamiliale/Duplex	5
Niveau de scolarité complété	CÉGEP ou collège technique	2
	Université (1 ^{er} cycle complété)	2
	Université (2 ^e cycle complété)	2
Occupation actuelle	Travailleur	3
	Étudiant à plein temps	2
	À la maison pour des raisons de santé	1

Tableau D-2 Informations sociodémographiques des enfants atteints d'amyotrophie spinale dont les parents ont été consultés (N=7*)

Variables	Information	N
Sexe du parent (N=6)	Féminin	6
	Masculin	0
Sexe des enfants (N=7)	Féminin	4
	Masculin	3
Âge des enfants (N=7)	2-5 ans	1
	6-9 ans	3
	10-13 ans	2
	13-16 ans	1
Type d'amyotrophie spinale (N=7)	Type I	1
	Type II	3
	Type III	3
Région administrative (N=7)	02 (Saguenay–Lac-Saint-Jean)	1
	03 (Vieille-Capitale)	3
	06 (Montréal)	2
	12 (Chaudière-Appalaches)	1
État matrimonial du parent (N=6)	Marié ou conjoint de fait	6
Type de résidence actuelle des enfants (N=7)	Maison unifamiliale/Duplex	7
Scolarité (N=7)	Âge préscolaire	4
	École temps plein	2
	Éducation à domicile	1

*Un total de 6 parents ont été consultés dont un parent qui a 2 enfants atteints.

ANNEXE E

Résultats de la cotation des informations par les membres du comité consultatif

Tableau E-1 Informations considérées lors de la première rencontre du comité consultatif

Catégories de variable	Variables	Moyenne (médiane) de la cotation*
Informations générales	Confirmation génétique de la maladie (mutation ou absence du gène SMN1)	8,4 (9,0)
	Nombre de copies du gène SMN2	7,6 (8,0)
	Sexe	7,1 (8,0)
	Âge au diagnostic	7,6 (9,0)
	Présence de symptômes? Si oui, à quel âge?	8,3 (9,0)
	Date de naissance	8,3 (9,0)
	Date de l'administration du nusinersen	8,4 (9,0)
	Dose administrée de nusinersen	7,9 (9,0)
	Traitement antérieurement reçu pour modifier le cours de la maladie?	7,1 (7,0)
	Usage d'un support de ventilation (trachéotomie ou ventilation assistée)? (préciser, date)	8,6 (9,0)
	Usage d'un tube gastro-intestinal	8,7 (9,0)
	Hospitalisations (raison, durée)	7,2 (7,5)
	Chirurgie scoliotique (préciser, date)	7,5 (7,5)
	Arrêt du traitement (date)	8,9 (9,0)
	Décès (date)	8,8 (9,0)
	Nommer les effets indésirables liés au nusinersen	8,5 (9,0)
Indicateurs de la fonction motrice	HINE section 2	7,0 (8,0)
	CHOP INTEND	7,0 (8,0)
	HFMSE	7,7 (8,0)
	RULM	7,7 (8,0)
	6MWT	8,0 (9,0)
Indicateurs de la qualité de vie	PedsQL	7,0 (8,0)
	SMA Health Index (adults)	8,0 (8,5)

* Synthèse quantitative de la cotation des informations proposées pour le suivi de l'usage du nusinersen. Chaque membre du comité consultatif devait coter de 1 à 9 chaque information proposée. Dans l'échelle de vote, une cote de 1 = extrêmement inapproprié; 5 = incertain; 9 = extrêmement approprié. Un des sept membres du comité consultatif n'a pas coté 5 des 23 informations proposées (hospitalisations, chirurgie scoliotique, décès, nommer les effets indésirables liés au nusinersen, SMA Health Index).

SMN 1 et 2 = *Survival Motor Neurone*; HINE section 2 = *Hammersmith Infant Neurological Exam* section 2; CHOP INTEND = *Children's Hospital of Philadelphia Infants Test of Neuromuscular Disorders*; HFMSE = *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*; RULM = *Revised Upper limb Module*; 6MWT = *6-Minute Walk Test*; PedsQL = *Pediatric Quality of Life Inventory*; SMA Health Index = *Spinal Muscular Atrophy Health Index*

Tableau E-2 Informations considérées lors de la seconde rencontre du comité consultatif et des échanges courriels qui ont suivi

Catégories de variable	Variables	Moyenne (médiane) de la cotation*
Informations générales	Interventions supplémentaires lors de l'administration du nusinersen : 1) anesthésie 2) radiologie 3) séjour hospitalier 4) autres	7,8 (8,5)
	Traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie : 1) traitements pharmacologiques reçus lors d'essais cliniques (date de début et d'arrêt) 2) services en réadaptation active (date de début et d'arrêt)	8,6 (9,0)
	Documenter l'usage de traitements pharmacologiques reçus lors d'essais cliniques et les services en réadaptation puisque ces derniers peuvent modifier le cours de la maladie	
Fonction motrice	Score CHOP ATEND Évaluer la fonction motrice chez les adultes incapables de s'asseoir	9,0 (9,0)
	Score MFM-32 ou MFM-20 Évaluer la fonction motrice chez les personnes de 2 à 60 ans	4,7 (3,0)
Fonction respiratoire	Documenter une composante associée aux complications de l'AS 1) capacité vitale forcée (CVF) 2) débit expiratoire de pointe à la toux (DET)	9,0 (9,0)
Indicateurs de la qualité de vie	Score du PedsQL 4.0 et 3.0 Évaluer la qualité de vie des personnes de 19 ans ou plus	7,6 (7,0)
	SMA-FRS Évaluer la capacité fonctionnelle des personnes de tout âge	8,4 (9,0)
	Qualité de vie perçue par la personne atteinte d'AS Documenter de façon qualitative les effets du nusinersen perçus par la personne atteinte	8,1 (9,0)
	Qualité de vie perçue par le professionnel de la santé Documenter de façon qualitative les effets du nusinersen perçus par le professionnel de la santé	7,0 (9,0)

* Synthèse quantitative de la cotation des informations proposées pour le suivi de l'usage du nusinersen. Chaque membre du comité consultatif devait coter de 1 à 9 chaque information proposée. Dans l'échelle de vote, une cote de 1 = extrêmement inapproprié; 5 = incertain; 9 = extrêmement approprié. Un des sept membres du comité consultatif n'a pas coté 5 des 23 informations proposées (hospitalisations, chirurgie scoliotique, décès, nommer les effets indésirables liés au nusinersen, *SMA Health Index*).

AS = amyotrophie spinale; CHOP INTEND = *Children's Hospital of Philadelphia Infants Test of Neuromuscular Disorders*; MFM-32 = *Motor Function Measure* à 32 items; MFM-20 = *Motor Function Measure* à 20 items

ANNEXE F

Traitements des commentaires des lecteurs externes

Tableau F-1 Traitement des commentaires des lecteurs externes

COMMENTAIRE DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSE DE L'ÉQUIPE PROJET
Lecteur externe 1	
1. CONTENU GÉNÉRAL	
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Excellent rapport, très bien écrit et très facile à lire.	Aucune action nécessaire
1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? Une bonne partie des informations écrites dans ce rapport s'adresse à un public spécialisé en réadaptation, mais les conclusions sont accessibles à tous.	Aucune action nécessaire
1.3. La méthodologie est-elle robuste ? Méthodologie expliquée de façon très ample avec beaucoup de détails et très robuste. Très bonne revue de littérature à la fois sur les études sur le nusinersen et sur les instruments de mesure.	Aucune action nécessaire
1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? À mon avis oui quoique le rôle du MSSS est très important pour, non seulement, identifier un organisme indépendant qui va faire le suivi et l'analyse des données, mais aussi pour s'assurer d'un financement adéquat à long terme de cette démarche. Par ailleurs, vous l'avez déjà mentionné dans vos conclusions, mais on doit insister sur la nécessité de l'encadrement et de la formation des équipes cliniques pour s'assurer d'une uniformisation des évaluations.	Aucune action nécessaire
1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? Tout à fait	Aucune action nécessaire
1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Oui	Aucune action nécessaire
1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Tout à fait	Aucune action nécessaire
1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? Tout à fait. La majorité des instruments de mesure sont connus des équipes cliniques.	Aucune action nécessaire
1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Oui	Aucune action nécessaire
2. CONTENU SPÉCIFIQUE	
Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière. Votre travail méthodologique pour élaborer une batterie d'instruments de mesure est irréprochable et ce n'est pas là qu'est mon inquiétude. À titre de clinicien et de chercheur, je suis	Aucune action nécessaire

COMMENTAIRE DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSE DE L'ÉQUIPE PROJET
particulièrement sensible au soutien qui devra être apporté aux équipes cliniques pas seulement pour s'assurer de l'uniformisation des données, mais pour maintenir la cohésion des équipes et s'assurer notamment qu'il n'y aura pas trop de perte au suivi. Vous n'avez pas fixé d'échéancier pour cette stratégie, mais on peut imaginer que le suivi en temps réel de cette clientèle se fera sur plusieurs années. Il y a donc un risque non négligeable soit de perte d'intérêt ou de changement d'affectation des ressources qui devrait justifier un accompagnement à long terme des équipes sous forme de réunions régulières pour maintenir la stimulation des évaluateurs cliniques et les informer des rapports intérimaires des analyses des résultats ainsi que sous forme de formations ponctuelles ou d'autres ajustements pertinents. On devrait penser à adopter le même genre de stratégie d'accompagnement pour maintenir l'intérêt des patients et des familles (rencontres, forum de discussion, colloque, site web, etc.)	
3. QUALITÉ SCIENTIFIQUE	
De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la qualité scientifique de ce rapport? Très complet : 10 / 10	Aucune action nécessaire
4. TRANSFERT DE 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 ce rapport ? Tous	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 ? Plus localement, le colloque annuel de Dystrophie musculaire Canada, mais cette stratégie de suivi en temps réel de nouveaux médicaments devrait être diffusée plus largement par des présentations dans des congrès internationaux en maladies neuromusculaires.	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
Lecteur externe 2	
1. CONTENU GÉNÉRAL	
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Premièrement la valeur thérapeutique du Nusinersen est reconnue et des données dans neurology pour les patients de type 2 et 3 est disponible. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, Xia S, Bennett CF, Bishop KM, Shefner JM, Green AM, Sun P, Bhan I, Gheuens S, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ISIS-396443-CS2/ISIS-396443-CS12 Study Groups. et plusieurs observations dans muscle and nerve https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31773738., Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS, Darras BT, Muntoni F, Mercuri E, De Vivo DC, Bishop KM, Schneider E, Bennett CF, Foster R, Farwell W; CS2 and CS12 Study Groups.	Les principaux résultats de ces trois études récentes ont été résumés dans l'introduction de l'avis. Conséquemment, certaines nuances ont été apportées à propos de la valeur thérapeutique du nusinersen chez les personnes atteintes d'AS de type II ou III.

COMMENTAIRE DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSE DE L'ÉQUIPE PROJET
Le rapport est clair et facile à lire. Certaines sections sont redondantes, mais élaborent bien le choix des paramètres définis pour le suivi des patients avec atrophie musculaire spinale.	
1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? Ce document n'est accessible que pour les spécialistes impliqués dans cette maladie ainsi que les équipes qui les prennent en charge. Je dirai que le document parle principalement aux neurologues, physiatres, ergothérapeutes et physiothérapeutes.	Aucune action nécessaire
1.3. La méthodologie est-elle robuste ? La méthodologie est robuste, mais l'évaluation des articles ne prenait pas en compte un bon nombre de cas rapportés et se limitait principalement aux études structurées, mais beaucoup de données de vie réelle ont été manquées par cette approche.	Aucune action nécessaire
1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Non, car les cas rapportés, poster des données de vie réelle n'ont pas été évalués.	Aucune action nécessaire
1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? L'analyse des données est structurée et selon les standards.	Aucune action nécessaire
1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Les choix des échelles et le plan de suivi sont très bien présentés et clairs. Le choix des échelles peut se critiquer, mais il faut faire un choix et assumer le choix dans la mesure où il sera difficile d'assurer l'évaluation des patients avec toutes ces échelles. Il est donc apprécié de laisser la possibilité de se limiter à une seule échelle. Il est raisonnable de déterminer une durée de réévaluation aux années.	Aucune action nécessaire
1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Le mandat est clair et cohérent. La conclusion est cohérente avec le mandat. Nous voulons des données et nous voulons nous assurer de l'efficacité du produit sur la population québécoise/canadienne (même si des données existent ailleurs). Par contre, j'approuve l'initiative de structurer la prise de données, une étape difficile entre les différents milieux, que ce soit pédiatrique et adulte, jusqu'à présent.	Aucune action nécessaire
1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? Parfaitement, à la nuance prêt qu'il faudra former plus de personnel pour administrer les échelles et que le recueil de données entraîne une surcharge de travail pour le clinicien qui n'a pas d'équipe de recherche. Exemple : je ne suis pas clinicien chercheur et je traite la plus grosse cohorte pédiatrique au Québec soit 25 patients sur les 29 qui sont sous la responsabilité de la clinique de neuromusculaire. Qui me fournira les moyens et le temps (vie réelle) de colliger ces données en dehors d'un contexte de recherche?	Aucune action nécessaire
1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? Je pense que les données de vie réelles déjà publiées ou disponibles n'ont pas été incluses dans la recherche de base. Dommage. Mais sinon les références sont bien choisies.	Aucune action nécessaire

COMMENTAIRE DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSE DE L'ÉQUIPE PROJET
2. CONTENU SPÉCIFIQUE	
Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière. Je me suis attardé sur le choix des échelles. Je suggère de rajouter l'échelle MFM32 qui est une échelle validée en neuromusculaire et qui est l'échelle utilisée pour le risdiplam (SUNFISH) qui sera le comparateur et compétiteur du nusinersen. Il me paraît essentiel d'utiliser cette échelle pour avoir des données québécoises originales qui aideront l'INESS à statuer sur la valeur du risdiplam comparé au Nusinersen. La démarche du groupe de l'INESS dans le cas du Nusinersen est rigoureuse. Le choix fait il y a un an était risqué, mais « humain », les données récentes démontrent à quel point le choix était bon. Rationaliser cette démarche est logique et renforce la crédibilité de l'organisme, car plusieurs autres produits dans la même catégorie pour différentes maladies neuromusculaires sont à venir. Il est donc important de continuer cette approche. Devra-t-on créer un sous-comité pour ces produits d'exception?	L'à-propos d'ajouter l'outil de mesure MFM-32 a été évalué par les membres du comité consultatif.
3. QUALITÉ SCIENTIFIQUE	
De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la qualité scientifique de ce rapport? 8 / 10	Les membres du comité scientifique n'ont pas retenu la proposition d'ajouter l'outil de mesure MFM pour évaluer la fonction motrice puisqu'il s'agit d'un outil qui a initialement été développé pour un large spectre de maladies neuromusculaires, mais non spécifique à l'AS. Le MFM n'apporte aucun avantage par rapport au HMFSE et le RULM qui couvrent déjà bien respectivement la motricité globale et la motricité fine des membres supérieurs. Selon les membres du comité consultatif, le MFM présente également l'inconvénient d'être plus difficile à maîtriser que les outils de mesure généralement utilisés pour évaluer la fonction motrice des personnes atteintes d'AS. Le matériel requis pour administrer le MFM est aussi plus spécifique ce qui exclut la possibilité de substituer certains éléments de la trousse standardisée.
4. TRANSFERT DE CONNAISSANCES	
4.3. Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? DSP, Neurologues, Physiatres, Pneumologues, ergothérapeutes, physiothérapeutes.	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
4.4. Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? Conférence des sciences neurologiques canadiennes, American Academy of Neurology, European Academy of Neurology, CURE SMA et Association des neurologues du Québec.	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
Lecteur externe 3	
1. CONTENU GÉNÉRAL	
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ?	Aucune action nécessaire

COMMENTAIRE DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSE DE L'ÉQUIPE PROJET
Oui	
1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? Oui	Aucune action nécessaire
1.3. La méthodologie est-elle robuste ? Voir ci-dessous	Voir action proposée au point 2 : contenu spécifique
1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? Oui	Aucune action nécessaire
1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? Oui	Aucune action nécessaire
1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? Oui	Aucune action nécessaire
1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? Voir ci-dessous	Voir action proposée au point 2 : contenu spécifique
1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? Voir ci-dessous	Voir action proposée au point 2 : contenu spécifique
1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? (Je pense que) Oui	Aucune action nécessaire
2. CONTENU SPÉCIFIQUE	
Ce projet d'INESSS est un effort impressionnant d'identifier les mesures utiles à entreprendre lors d'un suivi d'une maladie (souvent débilitante et fatale) pour laquelle un traitement prometteur (mais coûteux) a récemment été autorisé au Canada et pour lequel une couverture d'assurance a été approuvée au Québec avec conditions. Le rapport décrit une analyse approfondie et rigoureuse de sélection des outils, un travail de consensus réalisé par des experts, et l'inclusion des parties prenantes les plus importantes (des patients et familles affectés), afin d'identifier plusieurs outils de données permettant d'optimiser l'équilibre entre un maximum d'informations pertinentes en « vie réelle » et un fardeau minimal pour les patients, pour leurs proches et pour les professionnels et institutions prodiguant les soins. Je ne suis pas spécialiste en cette maladie, ni même en neurologie. Je n'ai aucune raison de douter de la validité scientifique et de la minutie des travaux effectués par les experts dans le domaine afin d'identifier les instruments de mesure optimaux.	Aucune action nécessaire
Je suis frappé par le scepticisme envers les données sur l'innocuité et l'efficacité (tirées de la littérature scientifique et des observations non publiées du fabricant) qui auraient appuyé les indications autorisées chez Santé Canada (notamment les conditions présymptomatiques, et les cas de types II et III). Un tel scepticisme semble inspirer ce rapport. Je recommande donc l'inclusion de quelques commentaires additionnels sur comment les données inadéquates chez Santé Canada inspirent cet effort supplémentaire au Québec. Si ce scepticisme est partagé à travers le pays, la position de Santé Canada doit-elle être réexaminée? Le registre proposé devrait-il être renforcé par une inclusion plus large d'expériences cliniques provenant aussi de l'extérieur du Québec?	L'INESSS a publié un avis en décembre 2018, recommandant de modifier l'indication reconnue du nusinersen pour le traitement des personnes atteintes d'AS 5q du type I, pour y inclure les personnes présymptomatiques ainsi que celles atteintes du type II ou III de la maladie, à la condition de réaliser un suivi clinique [INESSS, 2018a]. Cet avis s'inscrit dans l'important changement de paradigme de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription au regard du concept de valeur thérapeutique. Il découle de l'application

COMMENTAIRE DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSE DE L'ÉQUIPE PROJET
	d'un document publié en juillet 2018, précisant l'évolution de ces modalités d'évaluation et des fondements méthodologiques les soutenant. Cette démarche s'inscrit aussi en conformité avec des orientations ministérielles, de même qu'avec l'évolution des mécanismes d'homologation au niveau fédéral au cours des dernières années, dont : - le déploiement de la Stratégie québécoise des sciences de la vie favorisant un accès plus rapide aux thérapies innovantes en diminuant notamment le délai entre l'octroi de l'avis de conformité par Santé Canada et le remboursement; - la recherche clinique axée sur la médecine personnalisée et les thérapies destinées à de petits groupes de patients, dont ceux souffrant de maladies rares; - la commercialisation plus rapide de thérapies innovantes dont les niveaux de preuve sont moindres que par le passé et qui s'appuient sur des marqueurs de substitution en l'absence de démonstration sur la maladie spécifique. Afin de rendre compte de cette évolution, l'Institut a jugé nécessaire de mettre de l'avant, pour des médicaments ciblés, la notion de promesse de valeur quand il en apprécie la valeur thérapeutique, en plus de valoriser les exigences de suivi clinique, et ce, afin d'assurer un accès équitable et raisonnable aux médicaments requis par l'état de santé des Québécois. Sans ce changement de paradigme, il serait difficile, voire même impossible, de reconnaître une valeur thérapeutique, ce qui limiterait l'accès à des médicaments prometteurs, souvent la seule option thérapeutique pour des populations vulnérables. L'Institut veut ainsi s'assurer que l'accès est tributaire de conditions de mise en place, ces dernières devant faire l'objet d'un suivi et d'une éventuelle réévaluation qui pourrait modifier les conditions d'accès. Il reviendra à Santé Canada de déterminer si sa position doit être révisée. La collecte des informations proposées pourrait, dans une phase subséquente, être renforcée par une inclusion plus large d'expériences cliniques provenant aussi de l'extérieur du Québec.

COMMENTAIRE DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSE DE L'ÉQUIPE PROJET
J'identifie difficilement l'objectif sous-jacent de ce travail au-delà du fait que c'était une exigence majeure des recommandations INESSS précédentes concernant le traitement par nusinersen. Pour cette raison, malgré la rigueur apportée à la revue de la littérature et au rassemblement des outils selon la pertinence clinique, je me suis trouvé dans l'obligation d'accorder une note plutôt faible au niveau global de qualité scientifique. Avec quelques précisions, je prévois une augmentation de ce chiffre. Certes, les cliniciens apprécieront la rigueur avec laquelle ces recommandations peuvent informer et améliorer la qualité des soins individuels et du suivi qu'elles pourront apporter à leurs patients, mais cela ne me semble pas une justification suffisante pour cet exercice impressionnant ni pour la centralisation des données anonymes. Pour ma propre clarté intellectuelle, j'ai identifié trois objectifs possibles de ce projet qui intéresseraient à la collectivité: SCÉNARIO UN: Les informations cliniques de chaque patient sont nécessaires pour justifier le renouvellement annuel de couverture de ce traitement, après la satisfaction de critères objectifs (utilité > futilité) sur une base annuelle. J'ai écarté ce scénario, car la banque centrale proposée contiendrait des données anonymes. Il n'y a donc aucun moyen d'effectuer une révision individuelle. SCÉNARIO DEUX: Données supplémentaires sur les patients pour compléter les connaissances existantes sur la sécurité et l'efficacité de ce traitement pour tous les types de maladies tels que traités au Québec. Données qui pourraient un jour appuyer la modification ou le retrait d'une couverture déjà en place. SCÉNARIO TROIS: Données supplémentaires sur les patients pour compléter les connaissances existantes sur la rentabilité de ce traitement de tous les types de la maladie tels que traités au Québec. Données qui pourraient un jour appuyer la modification ou le retrait d'une couverture québécoise déjà en place. Si l'objectif primordial est autre que ces trois, j'avoue ne pas l'avoir capturé malgré lecture répétée du document : Cette information centralisée servira à quelle fin? Si l'objectif se retrouve dans l'une ou l'autre (ou les deux) des descriptions numérotées deux ou trois, je sou mets les questions philosophiques et méthodologiques suivantes:	Dans le cadre de ses travaux, l'INESSS peut procéder à la réévaluation de l'inscription d'un médicament. Il peut ainsi recommander d'en modifier ou non l'inscription. La réalisation d'un suivi du nusinersen a été recommandée puisque l'INESSS considèrerait lors de son évaluation en 2018 qu'il existe une valeur thérapeutique escomptée pour ce médicament, mais que des données cliniques additionnelles sont requises afin de procéder à une réévaluation (suivi clinique). Une éventuelle réévaluation du nusinersen devrait prendre en compte les informations colligées lors du suivi clinique, mais aussi les données scientifiques et expérientielles tirées de plusieurs sources (ex. : documentation scientifique, avis d'experts et l'expérience des professionnels de la santé, des personnes et de leurs proches aidants). L'objectif de ce présent avis était d'identifier les informations minimales requises pour effectuer le suivi clinique du nusinersen en contexte de vie réelle et préciser la fréquence minimale à laquelle elles devraient être colligées. La ministre devra par la suite déterminer à qui sera confié le mandat de recueillir les informations, d'analyser les informations et de présenter les résultats des évaluations de suivi sous la forme de rapports qui préservent l'anonymat des personnes traitées avec du nusinersen. Toutefois, il est important de noter que les informations colligées ne serviront pas à justifier le renouvellement individuel de l'autorisation de remboursement du nusinersen.
Il y aura sans doute des leçons utiles à tirer d'une compilation d'expériences québécoises. Pourtant, la qualité de registres (tels que celui-ci proposé) ne pourra atteindre le niveau d'un essai contrôlé randomisé. S'il y a un mécontentement général quant à la qualité des données existantes qui ont inspiré l'approbation fédérale, je ne vois pas en quoi cet effort québécois supplémentaire permettrait de combler le vide.	Le suivi clinique de l'usage du nusinersen n'est pas un projet de recherche, mais un projet d'évaluation en contexte de vie réelle qui aura ses limites. L'INESSS est sensible au contexte des maladies rares pour lesquelles il est plus difficile de réaliser des études qui permettent d'apprécier l'effet d'un médicament comme le nusinersen. Une approche d'évaluation en contexte de vie réelle ne remplace pas un essai clinique à répartition aléatoire (ECRA) en double aveugle et la qualité des informations colligées ne pourra atteindre le niveau d'un ECRA.
La participation des patients est-elle volontaire? La participation des parents est-elle volontaire? La participation des cliniciens est-elle	La ministre devra déterminer à qui sera confié le mandat de recueillir les

COMMENTAIRE DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSE DE L'ÉQUIPE PROJET
volontaire? Si oui, je perçois un projet de recherche clinique qui nécessite un protocole détaillé, des procédures de consentement éclairé appropriées, un examen éthique et une subvention de financement. Je remarque qu'aucune de ces procédures inhérentes à un projet de recherche n'est considérée à l'heure actuelle.	informations, d'analyser les informations et de présenter les résultats des évaluations de suivi sous la forme de rapports qui préservent l'anonymat des personnes traitées. Si ce mandat devait être confié à l'INESSS, l'Institut pourrait, de par sa loi, requérir d'un organisme public visé au premier alinéa les renseignements personnels nécessaires à la réalisation des études ou évaluations faites en application des articles 5 à 7 de la loi sur l'INESSS pour, notamment, établir des trajectoires de soins et de services, étudier l'évolution de certaines maladies et problèmes de santé ou de services sociaux et en déterminer l'ampleur, connaître le niveau d'utilisation des services, des technologies, des modes d'intervention et des médicaments ou évaluer les impacts sur les différentes ressources impliquées du système de santé et de services sociaux. En conséquence, aucune procédure inhérente à un projet de recherche ne serait nécessaire.
La participation à la collecte de données décrite ci-dessus est-elle une exigence obligatoire pour continuer la couverture pour un patient quelconque? Si la participation est requise, comment cette obligation doit-elle être supervisée? Voir mon Scénario Un ci-dessus. Quelle sanction est possible envers un bénéficiaire peu coopératif, ou un clinicien peu coopératif? Surtout si le bénéficiaire est anonyme?	La participation à la collecte de données n'est pas une exigence pour le renouvellement d'une demande de remboursement pour une personne quelconque. Il n'y a aucune sanction envisagée envers des bénéficiaires ou des professionnels de la santé peu coopératifs.
Quels sont les critères nous permettant de déterminer qu'un tel registre devrait achever? Comment définirions-nous une victoire et comment saurions-nous que nous y sommes parvenus? Comment pourrions-nous définir (et reconnaître) un échec? À quel moment les données devraient-elles être analysées à des fins de révision de politique et dans l'intérêt mondial de publication(s) révisée(s) par des pairs? Je crains que nous ne soyons en train de créer une machine à mouvement perpétuel pour laquelle l'absence de critères prédéfinis paralysera à jamais la décision d'y mettre fin.	Tel que mentionné précédemment, l'Institut a jugé nécessaire de mettre de l'avant, pour des médicaments ciblés, la notion de promesse de valeur quand il en apprécie la valeur thérapeutique, en plus de valoriser les exigences de suivi clinique, et ce, afin d'assurer un accès équitable et raisonnable aux médicaments requis par l'état de santé des Québécois. Les informations colligées lors du suivi clinique, mais aussi les données scientifiques qui seront publiées et expérientielles (ex. : avis d'experts et l'expérience des professionnels de la santé, des personnes et de leurs proches aidants) serviront à la réévaluation du nusinersen par l'INESSS. À la lumière des recommandations de l'INESSS, la ministre exercera sa responsabilité de procéder ou non à une modification de l'inscription de ce médicament.
Observations et commentaires spécifiques : P26: Chez notre établissement, nous savions d'emblée qu'il y aurait un impact majeur sur nos ressources. La population de patients,	Des informations seront colligées au regard de l'administration du médicament et de son impact sur

COMMENTAIRE DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSE DE L'ÉQUIPE PROJET
ainsi que la fréquence et la complexité des visites, en particulier chez les enfants ayant besoin de personnel supplémentaire pour de telles procédures, ont créé toute une charge sans rehaussement de ressources. L'improvisation est toujours en cours pour minimiser l'impact sur toutes nos autres activités, tenant compte de notre couverture difficile en anesthésie pédiatrique et les demandes croissantes dedans et en dehors du bloc opératoire.	l'organisation des services. Différentes recommandations pourraient être élaborées sur ces éléments.
Tableau 5, p29-31: Le « traitement antérieur » appartient lors de l'enregistrement initial; «traitement concomitant » appartient à chaque dose. L'arrêt du traitement et le décès ne sont pas des points de mise à jour «annuels»; ils sont dignes d'entrer au moment où ils sont aperçus.	Il avait été décidé avec les membres du comité consultatif de documenter uniquement l'usage de traitements pharmacologiques reçus lors d'essais cliniques et les services en réadaptation puisque ces derniers peuvent modifier le cours de la maladie. Ces informations ont été regroupées dans traitements antérieurs ou en cours reçus pour modifier le cours de la maladie. Il a été suggéré de colliger cette information à l'amorce du traitement puis aux 12 mois afin de ne pas alourdir le travail des cliniciens. Le moment recommandé pour colliger l'arrêt du traitement et la date de décès ont été modifiés. Ces événements devront être documentés au moment où ils surviendront, s'il y a lieu.
Tableau 5, idem: Une donnée manquante : l'établissement qui soigne le patient. En cas de divergence importante entre les établissements, il est possible d'envisager des variations dans la pratique pouvant avoir un impact sur les résultats. Ou bien il peut y avoir des variations dans la qualité des mesures ou des enregistrements qui devraient inspirer les efforts de normalisation. Sans l'inclusion de l'établissement fournissant les soins, cette source de variabilité serait impossible à apprécier.	L'information permettant d'identifier les établissements de santé sera ajoutée au formulaire standardisé de collecte d'informations. Ce qui est important est de conserver l'anonymat de chacun des personnes à des fins d'analyse.
P35 En effet, un tel projet nécessite des ressources. Selon ma compréhension du projet, il s'agit d'un protocole de recherche; j'exhorte donc à envisager l'octroi d'une subvention pour couvrir correctement toutes les dépenses qui y sont associées et décrites en bref ci-haut.	Le suivi clinique de l'usage du nusinersen n'est pas un projet de recherche, mais plutôt un projet d'évaluation qui aura ses limites comme toutes études descriptives. La ministre devra s'assurer que les ressources seront suffisantes en fonction des demandes faites au réseau
P35 Une revue de la littérature récurrente est recommandée afin de mettre à jour les meilleures pratiques en matière de mesure du fonctionnement moteur et de la qualité de vie. Il n'y a aucune description de la manière dont celle-ci devrait être effectuée ni qui est censée l'exécuter.	Une veille de la littérature sur les outils de mesure pour évaluer la fonction motrice, la qualité de vie ou la capacité fonctionnelle des personnes atteintes de l'AS sera nécessaire puisque les connaissances sur ces outils sont en évolution. Si la ministre confie ce mandat à l'INESSS, une revue systématique sera réalisée conformément aux normes méthodologies de l'INESSS.
P38 Je suis préoccupé par la suggestion d'exiger aux archives médicales l'extraction des informations cliniques pertinentes d'un dossier d'hôpital afin de remplir un formulaire de registre standardisé à une date ultérieure. Inévitablement, les informations non standardisées (ou manquantes) entraîneront une documentation incomplète au registre central.	La collecte des informations pour les personnes ayant commencé le traitement au nusinersen avant la mise en œuvre du formulaire standardisé nécessitera la consultation de dossiers médicaux ou en réadaptation. Puisque, cette collecte d'information sera effectuée rétrospectivement et dans

COMMENTAIRE DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSE DE L'ÉQUIPE PROJET
Les protocoles de recherche résolvent ce dilemme en créant des formulaires de rapport clinique hautement standardisés à l'inscription du participant, à chaque visite programmée ou spéciale, à l'identification des événements indésirables et à l'arrêt du traitement (à la suite d'un retrait ou d'un décès). Cette tâche n'est pas attribuée à l'archiviste bien après le fait. Un clinicien en contact direct avec le patient devrait remplir ces formulaires en temps réel avec l'aide des coordinateurs de l'étude.	certain cas dans plusieurs établissements, il est fort probable que des informations soient manquantes. Ceci représente un enjeu important qui sera ajouté dans la section discussion du présent avis. Toutefois, pour les informations colligées prospectivement la collecte de données devra se faire de manière standardisée dans chacun des établissements de santé afin d'obtenir les données les plus exactes possible. Pour la collecte des informations prospectives, un professionnel de la santé en contact direct avec la personne pourrait remplir le formulaire en temps réel.
3. QUALITÉ SCIENTIFIQUE	
De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la qualité scientifique de ce rapport? 9 / 10 : Pour la qualité de sélection de mesures appropriées pour un suivi clinique 4 / 10 : Pour ma perception de la probabilité d'atteindre un objectif scientifique utile	Modifier autant que possible l'avis pour répondre aux commentaires
4. TRANSFERT DE 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 ce rapport ? Ce rapport me semble adressé principalement aux cliniciens en neurologie pédiatrique et adulte au Québec	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 ? Toutes mesures qui toucheront les professionnels de la santé nommés (voir 4.1). Je prévois une communication destinée aux membres de l'association des neurologues du Québec.	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

ANNEXE G

Évaluation de la fonction neuromusculaire et musculosquelettique

Tableau G-1 Choix des outils d'évaluation de la fonction neuromusculaire et musculosquelettique en fonction du niveau de sévérité de l'amyotrophie spinale [Mercuri *et al.*, 2018b]

Rank	Evaluations		
	Non-Sitters	Sitters	Walkers
More Important  Less Important	CHOP INTEND	Postural Control (including head)	Timed Test of Function
	Postural Control (including head)	HFMSE	6 Minute Walk Test
	Pulmonary Tests	RULM / Upper Limb Function	Mobility / Gait Evaluation
	ROM / Goniometry	ROM / Goniometry	ROM / Goniometry*
	Sitting Tolerance	Sitting Tolerance	Exercise Tolerance
	Caregiver Burden	Pulmonary Tests	HFMSE
	Pain Scales	Strength Tests	
	TIMPSI	Pain Scales	
	Strength Tests	Caregiver Burden	
	RULM / Upper Limb Function	MFM	
	HFMSE	Fatigue Scales	
		Mobility / Gait Evaluation	

* Topics with strong agreement but less than the other topics identified.

*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

