

ÉTAT DES CONNAISSANCES

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

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

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

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

Rédaction

Éric Plante
Sarah-Maude Deschênes

Collaboration

Fatiha Karam
Mélanie Lalancette-Hébert
Isabelle Létourneau

Coordination scientifique

Mélanie Tardif

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque



La méthodologie planifiée pour réaliser ce produit de connaissance a été présentée aux membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en décembre 2020.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Éric Plante, Ph. D.

Sarah-Maude Deschênes, M. Sc.

Collaboratrices internes

Fatiha Karam, Ph. D.

Mélanie Lalancette-Hébert, Ph. D.

Isabelle Létourneau, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Lucy Boothroyd, révision scientifique de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN : 978-2-550-90690-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

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). Efficacité et innocuité de l'onasemnogène abéparvovec, du nusinersen et du risdiplam dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q – Revues systématiques. État des connaissances rédigé par Éric Plante et Sarah-Maude Deschênes. Québec, Qc : INESSS; 2021. 92 p.

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

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

M. Pascal Bédard, B. Pharm., M. Sc., pharmacien, CHU Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal

D^r Bernard Brais, M.D.C.M., M. Phil., Ph. D., FRCPC, neurogénétiicien, professeur titulaire, directeur du Groupe des maladies neurologiques rares, Département de neurologie et de neurochirurgie et Département de génétique humaine, Faculté de médecine, Université McGill

D^{re} Cam-Tu Émilie Nguyen, M.D., neurologue pédiatrique, CHU Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal

D^{re} Maryam Oskoui, M.D., neurologue pédiatrique, Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill, Montréal

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la réalisation des travaux en fournissant soutien, information ou conseils clés :

D^r Nicolas Chrestian, M.D., neurologue pédiatrique, CHU de Québec – Université Laval, CHUL, Québec

D^r Mathieu Desmeules, M.D., pédiatre, Clinique de pédiatrie du Saguenay, Saguenay

D^{re} Annie Dionne, M.D., neurologue, CHU de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec

D^{re} Amaryllis Ferrand, M.D., néonatalogiste, Hôpital général juif de Montréal, Centre universitaire de santé McGill, et candidate au doctorat en éthique pragmatique de la santé, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal

M^{me} Katherine Malo, ergothérapeute, CIUSSS de la Capitale-Nationale – Institut de réadaptation physique de Québec, Québec

D^r Jean-François Soucy, M.D., médecin en génétique médicale, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal

M^{me} Jessica Tardif, conseillère en génétique, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Saguenay

Déclaration d'intérêts

Les auteurs principaux de ce document déclarent 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 participé, à titre de membre de comité-conseil ou de conférencier, à des rencontres sur l'amyotrophie spinale organisées par Biogen et Roche. De plus, il a publié avec plusieurs collègues canadiens deux opinions reliées aux traitements de l'amyotrophie spinale dans la revue *Canadian Journal of Neurology* en 2018 et 2020.

D^{re} Cam-Tu Émilie Nguyen a participé, à titre de chercheure secondaire, à des études cliniques sur le nusinersen. D^{re} Nguyen a été conférencière non rémunérée lors d'une présentation subventionnée par Biogen. Elle est membre du Canadian Neuromuscular Disease Registry (CNDR) et participe à des présentations/conférences non rémunérées du Neuromuscular Disease Network for Canada (NMD4C).

D^{re} Maryam Oskoui est chercheure principale pour le centre de recherche du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) et a participé aux études SUNFISH (Roche) et SHINE (Biogen). De plus, elle est membre (sans honoraires liés) du comité consultatif médical et scientifique de Dystrophie musculaire Canada.

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.....	VI
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VI
GLOSSAIRE.....	XII
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	5
1.1. Question décisionnelle.....	5
1.2. Question d'évaluation.....	5
1.3. Méthode de synthèse des données scientifiques.....	5
1.3.1. Type de revue de la littérature.....	5
1.3.2. Stratégies de repérage de la littérature scientifique.....	5
1.3.3. Critères et processus de sélection des documents.....	6
1.3.4. Évaluation de la qualité méthodologique.....	8
1.3.5. Extraction des données scientifiques.....	8
1.3.6. Analyse et synthèse.....	9
1.4. Validation par les pairs.....	10
1.5. Mise à jour.....	10
2. DESCRIPTION DES ÉTUDES CLINIQUES ET DES DOCUMENTS RETENUS.....	11
3. ONASEMNOGÈNE ABÉPARVOVEC.....	12
3.1. Mécanisme d'action.....	12
3.2. Description des études retenues.....	12
3.3. Résultats.....	18
3.3.1. Personnes présymptomatiques avec un diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q.....	18
3.3.2. Personnes de moins de 6 mois atteintes d'AS 5q de type 1.....	21
4. NUSINERSEN.....	28
4.1. Mécanisme d'action.....	28
4.2. Description des études retenues.....	28
4.3. Résultats.....	41
4.3.1. Personnes présymptomatiques avec un diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q.....	41
4.3.2. Personnes atteintes d'AS 5q avec un traitement amorcé à ≤ 2 ans.....	45
4.3.3. Personnes atteintes d'AS 5q avec un traitement amorcé à > 2 ans.....	53
5. RISDIPLAM.....	62
5.1. Mécanisme d'action.....	62
5.2. Description des études retenues.....	62
5.3. Résultats.....	67

5.3.1. Personnes présymptomatiques	67
5.3.2. Personnes atteintes d'AS 5q de type 1	67
5.3.3. Personnes atteintes d'AS 5q de type 2 ou 3	73
DISCUSSION	77
CONCLUSION	86
RÉFÉRENCES	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion pour la sélection des études et revues systématiques concernant l'efficacité et l'innocuité des traitements d'intérêt	7
Tableau 2 Présentation des études recensées concernant l'onasemnogène abéparavec	14
Tableau 3 Présentation des études enregistrées recensées concernant le nusinersen	29
Tableau 4 Présentation des études analytiques non comparatives recensées concernant le nusinersen	31
Tableau 5 Présentation des études recensées concernant le risdiplam	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Vue d'ensemble des phénotypes d'AS, de l'histoire naturelle de la maladie en comparaison avec le développement moteur normal, ainsi que des traitements disponibles	2
--	---

RÉSUMÉ

Introduction

L'amyotrophie spinale (AS) 5q est une maladie neuromusculaire à transmission autosomique récessive, causée le plus fréquemment par l'absence de l'exon 7 du gène *SMN1* codant pour la protéine de survie des motoneurones, situé sur le chromosome 5q. Bien que les mécanismes moléculaires exacts ne soient pas élucidés, de faibles taux de protéine SMN entraînent 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 paralysie des membres. L'évolution naturelle de la maladie mène à une perte progressive et irréversible des neurones moteurs de la moelle épinière et du tronc cérébral. Cette perte se caractérise cliniquement par une faiblesse et une atrophie musculaire qui affecteront la capacité à se déplacer, à contrôler la tête et même la capacité à avaler et à respirer. La prévalence estimée varierait entre 4 et 10 cas pour 100 000 naissances vivantes. Au Québec, environ 7 à 8 enfants naissent avec l'AS chaque année. L'AS était une des causes génétiques principales de décès chez les nouveau-nés et les enfants au Canada avant l'arrivée des traitements. Un dépistage néonatal de l'AS s'implante dans quelques pays, dont l'Allemagne, l'Australie, la Belgique et Taiwan, depuis que des traitements sont disponibles. Au Canada, l'Ontario a réalisé un projet pilote de dépistage entre janvier et juillet 2020 permettant ainsi d'identifier quatre bébés atteints sur 75 000 dépistés. Depuis, le dépistage de l'AS est inclus dans le programme de dépistage de cette province. Au Québec, présentement, l'établissement d'un diagnostic prénatal peut se faire pendant la grossesse à la demande des parents dont la fratrie a une histoire familiale d'AS.

Afin de soutenir la délibération lors de l'évaluation de la pertinence d'implanter ou non le dépistage néonatal de l'AS pour tous les nouveau-nés au Québec, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a réalisé un état des connaissances scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité de l'onasemnogène abéparvovec (OA), du nusinersen et du risdiplam, trois thérapies novatrices dans le traitement de cette maladie rare qui ont récemment été homologuées par l'une et/ou l'autre des agences réglementaires canadienne, américaine et européenne.

Méthodologie

Conformément aux normes de l'INESSS, trois revues systématiques ont été réalisées pour faire un portrait le plus à jour possible de l'efficacité et de l'innocuité des trois thérapies contre l'AS au moment de la réalisation des travaux sur le dépistage néonatal. La stratégie de recherche et le repérage de la littérature scientifique ont été réalisés par un conseiller en information scientifique. Les bases de données MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews) ont été utilisées. Un repérage des publications scientifiques indexées dans les bases de données a été effectué quatre mois après la mise en place de la stratégie de recherche et une veille a ensuite été instaurée par le biais de la plateforme Inoreader jusqu'au 30 avril 2021. Le site Web ClinicalTrials a aussi été consulté pour repérer les études cliniques en cours

et compléter, s'il y avait lieu, les résultats des résumés de conférence répertoriés par la recherche complémentaire via les moteurs de recherche Google et Google Scholar. La bibliographie des documents sélectionnés a été parcourue pour y repérer d'autres publications non indexées dans les bases de données consultées. La sélection à partir du titre et du résumé des publications repérées, puis la lecture complète ainsi que l'évaluation de la qualité méthodologique des études publiées ont été effectuées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. La qualité méthodologique des résumés de conférence n'a pas été évaluée. L'extraction des caractéristiques des études retenues et des données scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second. L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique pour les paramètres cliniques d'intérêt reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité. Cette appréciation a été faite indépendamment par deux professionnels scientifiques. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle allant d'insuffisant à élevé. Pour ce faire, la nature de la publication, la force du plan d'étude et sa qualité méthodologique ainsi que la présentation de résultats d'analyses intermédiaires ou finales ont été considérées.

Résultats

Trois traitements ont été homologués au Canada, aux États-Unis et en Europe pour l'AS. Un des traitements est une thérapie génique administrée par voie intraveineuse, l'OA, qui introduit un gène *SMN1* complet dans les cellules neuronales motrices avec un vecteur viral. Les deux autres traitements, le nusinersen, administré par voie intrathécale, et le risdiplam, administré par voie orale, augmentent la production de la protéine SMN en accroissant le taux d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'acide ribonucléique messager (ARNm) du gène *SMN2*.

Onasemnogène abéparvovec

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur les résultats d'analyses intermédiaires de l'étude SPR1NT (étude clinique ouverte de phase 3) publiés dans deux résumés de conférence, l'OA pourrait potentiellement apporter des bénéfices pour l'acquisition de nouvelles habiletés motrices, prévenir le recours à une assistance respiratoire ou nutritionnelle et assurer la survie sans assistance respiratoire permanente des personnes présymptomatiques âgées de 42 jours ou moins au moment de l'administration. Considérant la nature parcellaire et préliminaire des résultats actuellement disponibles dans la littérature pour cette population, il faudra attendre la publication des résultats dans un journal révisé par les pairs pour pleinement apprécier les bienfaits et les risques. En attendant, les niveaux de preuve scientifique attribués pour l'ensemble des paramètres ont été jugés, pour le moment, comme étant insuffisants.

Chez des personnes symptomatiques âgées de moins de 6 mois au moment de l'administration, les résultats actuellement disponibles, basés sur deux articles révisés par les pairs qui concernent les études START (étude clinique ouverte de phase 1) et

STR1VE-US (étude clinique ouverte de phase 3) ainsi que sur un résumé de conférence présentant des résultats de l'étude STR1VE-EU (étude clinique ouverte de phase 3) et d'une étude de cohorte comparative (START vs NeuroNEXT), indiquent que l'OA pourrait potentiellement apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice. Il demeure toutefois des incertitudes en raison de la nature préliminaire des résultats, des petites tailles d'échantillon et de l'absence de comparaisons avec un placebo, bien que pour l'AS une telle comparaison aurait probablement été éthiquement impossible à réaliser. Ainsi, des données supplémentaires seront nécessaires pour confirmer un lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention dans les études. Concernant l'acquisition de nouvelles habiletés motrices, la prévention du recours à une assistance respiratoire permanente, le maintien de la fonction oropharyngée et la survie, les résultats sont encourageants et les niveaux de preuve scientifique associés à ces paramètres ont été jugés, pour l'instant, comme étant faibles.

En ce qui a trait à l'innocuité, selon les données des études retenues dans l'analyse, des effets indésirables liés au traitement, notamment une élévation des transaminases hépatiques, peuvent survenir, mais sont rarement graves.

Des essais cliniques sont toujours en cours de réalisation chez les populations présymptomatiques (SPR1NT) et symptomatiques ayant reçu l'OA avant l'âge de 6 mois (STR1VE-AP et AVXS-101-LT-001). En date du 30 avril 2021, les résultats finaux de ces études n'ont pas encore été publiés dans un journal révisé par les pairs.

Nusinersen

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur les résultats d'analyses intermédiaires de l'étude NURTURE, une étude ouverte de phase 2 publiée dans un article révisé par les pairs, le nusinersen pourrait apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice, permettre l'acquisition de nouvelles habiletés motrices selon le développement d'un jeune enfant et prévenir le recours à une assistance respiratoire ou nutritionnelle permanente des personnes présymptomatiques âgées entre 3 et 42 jours au moment de l'amorce du traitement. De plus, il pourrait assurer la survie sans assistance respiratoire permanente. Les niveaux de preuve scientifique assortis à ces paramètres ont été jugés, pour l'instant, comme étant faibles puisqu'il demeure des incertitudes quant au lien entre les effets estimés et les objectifs de l'intervention.

Les personnes symptomatiques ayant amorcé un traitement à 2 ans et moins correspondent à la population la plus étudiée jusqu'à maintenant. Selon l'état actuel des connaissances, basé sur les résultats de l'étude ENDEAR, un ECRA, et de 8 études observationnelles publiées dans 10 articles révisés par les pairs, le nusinersen pourrait apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice globale et pourrait potentiellement permettre l'acquisition de nouvelles habiletés motrices. Le nusinersen permettrait aussi potentiellement d'éviter une détérioration de la fonction respiratoire. Cependant, il ne semble pas apporter de gain pour la fonction respiratoire des personnes qui ont recours à une assistance à l'amorce du traitement. Il n'apporterait pas non plus de gain pour la fonction oropharyngée lorsque les personnes ont recours à une assistance nutritionnelle à l'amorce du traitement, mais permettrait potentiellement

d'éviter une détérioration de cette fonction. Enfin, les données actuellement disponibles indiquent que le nusinersen pourrait augmenter la survie globale avec ou sans assistance respiratoire permanente. Selon l'état actuel des connaissances, les bienfaits du nusinersen sur plusieurs paramètres semblent bien établis alors que, pour d'autres, les avantages demeurent incertains et ne peuvent être déterminés en raison de données limitées ou préliminaires. Ainsi, les niveaux de preuve scientifique associés à ces paramètres varient d'insuffisants à modérés.

Pour les personnes symptomatiques ayant amorcé un traitement avec le nusinersen après l'âge de 2 ans, les données actuelles, basées sur les résultats de l'étude CHERISH, un ECRA, et 11 autres études observationnelles publiées dans 12 articles révisés par les pairs, indiquent que le nusinersen pourrait apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice globale, augmenter potentiellement la motricité des membres supérieurs, améliorer la capacité à marcher plus de deux mètres et augmenter la distance de marche d'au moins 30 mètres en 6 minutes. Il n'apporterait pas de gain pour l'acquisition de nouvelles habiletés motrices et ni pour la fonction respiratoire ou l'assistance nutritionnelle chez les personnes qui ont recours à une assistance respiratoire ou nutritionnelle à l'amorce du traitement. Le manque de données ne permet pas de se prononcer sur l'effet du nusinersen concernant la survie. Ainsi, selon l'état actuel de la littérature, les avantages du nusinersen pour certains paramètres semblent une certitude alors que, pour d'autres, ils demeurent incertains et ne peuvent être déterminés étant donné les données parcellaires ou préliminaires, ou des limites méthodologiques associées aux plans d'études. C'est pourquoi les niveaux de preuve scientifique assortis à ces paramètres varient d'insuffisants à modérés.

Concernant l'innocuité, les données actuellement disponibles indiquent que des effets indésirables peuvent survenir chez des personnes traitées avec ce médicament, bien que le lien avec celui-ci soit indéterminé. Néanmoins, le traitement pourrait potentiellement entraîner des effets indésirables liés au nusinersen sans gravité apparente. Des effets indésirables procéduraux pouvant parfois être graves, bien que non fatals, ont aussi été rapportés dans la littérature analysée.

Des essais cliniques sont toujours en cours de réalisation (NURTURE, SHINE) chez les populations présymptomatiques et symptomatiques. En date du 30 avril 2021, les résultats finaux de ces études publiées dans un journal révisé par les pairs n'ont pas été répertoriés.

Risdiplam

Récemment homologué par les agences réglementaires, le risdiplam offre peu de recul et les données scientifiques publiées sur cette thérapie sont limitées. Néanmoins, l'état actuel des connaissances, basé sur les résultats d'analyses intermédiaires de l'étude FIREFISH, une étude clinique ouverte de phases 2-3, publiés dans un article révisé par les pairs, un résumé de conférence et la page Web de l'étude du site ClinicalTrials ainsi que sur les résultats d'analyses intermédiaires de l'étude SUNFISH, un ECRA, publiés dans deux affiches de conférence, indique que le risdiplam pourrait potentiellement apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice globale et permettre

l'acquisition de nouvelles habiletés motrices pour les personnes symptomatiques âgées de 1 à 7 mois (FIREFISH) ou de 2 à 25 ans (SUNFISH) au moment de l'amorce du traitement. Selon les données de la littérature consultées au moment de la réalisation de la revue systématique, il aurait peu ou pas d'effet sur la fonction respiratoire des personnes ayant recours à une assistance respiratoire à l'amorce du traitement, mais permettrait potentiellement d'éviter une détérioration de cette fonction. Il pourrait potentiellement apporter un gain pour la fonction oropharyngée chez les personnes qui ont recours à une assistance nutritionnelle à l'amorce du traitement, et permettrait aussi potentiellement d'éviter une détérioration de cette fonction. Enfin, les résultats préliminaires indiquent que le risdiplam influencerait favorablement la survie globale avec ou sans assistance respiratoire permanente. Le traitement pourrait potentiellement entraîner des effets indésirables; les effets indésirables constatés ne sont toutefois pas clairement définis comme étant reliés à ce dernier. Considérant la nature parcellaire et préliminaire des résultats actuellement disponibles dans la littérature consultée, il faudra attendre la publication des résultats dans un journal révisé par les pairs pour pleinement apprécier les bienfaits et les risques. En attendant, les niveaux de preuve scientifique attribués pour l'ensemble des paramètres ont été jugés, pour le moment, comme étant insuffisants. Des études sont en cours pour évaluer l'effet du risdiplam chez les personnes présymptomatiques (étude RAINBOWFISH) et âgées de plus de 6 mois (JEWELFISH). En date du 30 avril 2021, les résultats de ces études n'ont pas encore été publiés dans un journal révisé par les pairs.

Conclusions

Les travaux réalisés ont permis de rassembler les données scientifiques disponibles jusqu'en avril 2021 sur l'efficacité et l'innocuité des thérapies novatrices ayant reçu un avis de conformité par Santé Canada pour le traitement de l'AS 5q. Par rapport à une évolution naturelle de la maladie, chacun des traitements semble montrer des bénéfices sur le plan moteur, pour les fonctions respiratoire et oropharyngée ainsi que pour la survie, bien qu'il demeure certaines incertitudes concernant notamment la persistance des bienfaits à long terme. Les thérapies semblent aussi sécuritaires, bien qu'on ne puisse exclure la survenue d'effets indésirables, mais rarement graves. Néanmoins, plusieurs limites inhérentes aux devis d'études et la nature exploratoire ou préliminaire de certains résultats issus d'analyses intermédiaires d'études en cours tempèrent la portée des conclusions. Malgré tout, l'état actuel des connaissances scientifiques tend à montrer que plus les thérapies sont administrées tôt dans l'histoire de la maladie, meilleures sont les probabilités d'en retirer les bienfaits, quoique le maintien des acquis au cours de la croissance et jusqu'à l'âge adulte demeure incertain. C'est pourquoi il demeure important de poursuivre les efforts de recherche et de colliger des données en contexte de vie réelle pour, d'une part, documenter les avantages et les risques à plus long terme des traitements et, d'autre part, consolider les certitudes quant à leur efficacité et à leur innocuité, à court et à moyen terme, chez les personnes atteintes d'AS 5q, qu'elles soient présymptomatiques ou symptomatiques.

SUMMARY

Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec, nusinersen and risdiplam for the treatment of spinal muscular atrophy

Introduction

Spinal muscular atrophy (SMA) 5q is an autosomal recessive neuromuscular disorder most commonly caused by the absence of exon 7 of the *SMN1* gene, which is located on chromosome 5q and codes for the motor neuron survival protein. Although the exact molecular mechanisms involved have not been elucidated, low levels of SMN protein lead to degeneration of the lower motor neurons in the brainstem and spinal cord, which results in skeletal muscle atrophy and limb paralysis. The natural course of the disease leads to a progressive and irreversible loss of motor neurons in the spinal cord and brainstem. Clinically, this loss is characterized by muscle weakness and atrophy, which will affect the ability to move, control head movements and even the ability to swallow and breathe. The estimated prevalence appears to vary between 4 and 10 cases per 100,000 live births. In Québec, approximately 7 to 8 children are born with SMA each year. SMA was one of the leading genetic causes of death in newborns and children in Canada before the advent of treatments. Neonatal SMA screening has been implemented in a few countries, including Germany, Australia, Belgium and Taiwan, once treatments became available. In Canada, a pilot screening project was conducted in Ontario from January to July 2020, which resulted in the identification of four affected infants out of the 75,000 who were screened. Since then, SMA has been part of Ontario's screening program. Currently in Québec, a prenatal diagnosis can be made during pregnancy at the request of parents whose siblings have a family history of SMA.

In order to support deliberation when assessing the relevance of implementing or not implementing neonatal SMA screening for all newborns in Québec, the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS) carried out a state of scientific knowledge review on the efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec (OA), nusinersen and risdiplam, three innovative therapies for the treatment of this rare disease recently approved by one or more of the Canadian, American or European regulatory agencies.

Methodology

In accordance with INESSS's standards, three systematic reviews were conducted to obtain the most up-to-date portrait possible of the efficacy and safety of the three SMA therapies to coincide with work on newborn screening. The search strategy and the retrieval of scientific literature were carried out by a scientific information advisor, using the MEDLINE, Embase, and EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews) databases. The retrieval of scientific publications indexed in these databases was performed four months after the search strategy was put in place. Subsequently, a systematic watch lasting until April 30, 2021 was set up through the Inoreader platform.

In addition, the ClinicalTrials.gov website was queried for ongoing clinical studies and to supplement, if necessary, the results of conference abstracts found during the complementary search via the Google and Google Scholar search engines. The bibliographies of the retained items were checked for additional publications not indexed by the searched databases. Publications were selected on the basis of their title and abstract, retained articles were read in full and methodological quality of the chosen studies was independently assessed by two professional scientists. The methodological quality of the conference abstracts was not assessed. The characteristics of the retained studies and their scientific data were extracted by one professional scientist and validated by a second. The analysis and assessment of the level of scientific evidence for the clinical outcomes of interest were based on the review of all the available scientific data according to four criteria: methodological and scientific limitations, consistency/reliability, clinical impact and generalizability. This assessment was made independently by two professional scientists. A level of scientific evidence for each outcome of interest was assigned according to a scale from insufficient to high. For this purpose, the nature of the publication, the strength of the study design and its methodological quality were considered, as well as the presentation of results of interim or final analyses.

Results

Three treatments for SMA have been approved in Canada, the United States or Europe. One of these is an intravenous gene therapy, OA, which introduces a complete *SMN1* gene into motor neuron cells using a viral vector. The other two treatments, nusinersen, which is administered intrathecally, and risdiplam, which is administered orally, increase SMN protein production by increasing the rate of inclusion of exon 7 into the messenger ribonucleic acid (mRNA) transcripts of the *SMN2 gene*.

Onasemnogene abeparvovec

The current state of knowledge, based on the results of interim analyses of the SPR1NT study (an open-label phase 3 clinical trial) published as two conference abstracts, suggests that OA could potentially provide benefits for the acquisition of new motor skills, obviate the need for ventilatory or nutritional support, and ensure survival without permanent ventilatory support in presymptomatic infants 42 days of age or younger at the time of administration. Given the fragmented and preliminary nature of the results currently available in the literature for this population, it will be necessary to wait until results are published in a peer-reviewed journal before the benefits and risks can be fully assessed. In the meantime, the levels of scientific evidence assigned for all the outcomes are currently considered to be insufficient.

For symptomatic infants under 6 months of age at the time of treatment administration, the currently available results are based on two peer-reviewed articles on START (a phase 1 open-label clinical study) and STR1VE-US (a phase 3 open-label clinical study), and on a conference abstract presenting results from STR1VE-EU (a phase 3 open-label clinical study) and a comparative cohort study (START vs. NeuroNEXT). These indicate

that OA may potentially provide benefits for motor function development. However, some uncertainty remains because of the preliminary nature of the results, the small sample sizes, and the absence of comparisons with a placebo, although such a comparison would likely not have been possible for SMA from an ethical standpoint. Thus, additional data will be needed to confirm a link between the estimated effects and the objectives of the intervention in the studies. As for acquiring new motor skills, obviating the need for permanent ventilatory support, and maintaining oropharyngeal function and survival, the results are encouraging, and the levels of scientific evidence assigned to these outcomes are considered to be low at this time.

Regarding safety, treatment-related adverse effects (particularly elevated liver transaminases) can occur but are rarely serious, based on data from the studies retained for the analysis.

Clinical trials are presently ongoing in the presymptomatic (SPR1NT) and symptomatic populations who received OA before the age of 6 months (STR1VE-AP and AVXS-101-LT-001). As of April 30, 2021, final results of these studies did not appear to have been published in a peer-reviewed journal.

Nusinersen

The current state of knowledge, based on the results of interim analyses of NURTURE, an open-label phase 2 study published as a peer-reviewed article, suggests that nusinersen may provide benefits for motor function development, permit the acquisition of new motor skills in a developmentally appropriate manner for a young child, and obviate the need for permanent ventilatory or nutritional support in presymptomatic infants between 3 and 42 days of age at the start of treatment. In addition, it may ensure survival without permanent ventilatory support. The levels of scientific evidence assigned to these outcomes are considered to be low at this time, because there remains some uncertainty regarding the relationship between the estimated effects and the objectives of the intervention.

Symptomatic individuals who started treatment at the age of 2 years or younger are the most studied population to date. The current state of knowledge, based on the results of the ENDEAR RCT and 8 observational studies published as 10 peer-reviewed articles, suggests that nusinersen may provide benefits for gross motor function development and may potentially permit the acquisition of new motor skills. Nusinersen may also potentially prevent deterioration of lung function but does not appear to provide lung function benefit for those receiving ventilatory support at the start of treatment. It also does not appear to provide oropharyngeal function benefit for those receiving nutritional support at the start of treatment but may potentially prevent the deterioration of such function. Lastly, the currently available data indicate that nusinersen may increase overall survival with or without permanent ventilatory support. Based on the current state of knowledge, the benefits of nusinersen on several outcomes appear to be well established, while for others, benefit remains uncertain and cannot be determined due to limited or preliminary data. Thus, the levels of scientific evidence assigned to these outcomes vary from insufficient to moderate.

For symptomatic individuals who started treatment with nusinersen after the age of 2 years, the current data are based on the results of the CHERISH RCT and 11 observational studies published as 12 peer-reviewed articles. These indicate that nusinersen may provide benefits for gross motor function development, potentially increase upper extremity motor function, improve the ability to walk more than two meters, and increase the 6-minute walk distance by at least 30 meters. It does not appear to provide benefits for new motor skill acquisition nor for lung function or nutritional support in those receiving ventilatory or nutritional support at the start of treatment. The lack of data renders it impossible to rule on the impact of nusinersen on survival. Thus, based on the current state of the literature, the benefits of nusinersen for some outcomes appear to be certain, while for others, uncertainty remains, and benefits cannot be determined because of fragmented or preliminary data or methodological limitations associated with the study designs. Consequently, the levels of scientific evidence for these outcomes vary from insufficient to moderate.

Regarding safety, the currently available data indicate that adverse effects can occur in individuals treated with this drug, although the link to the medication is undetermined. Nevertheless, treatment may potentially cause nusinersen-related adverse effects of no apparent seriousness. Procedural adverse effects, which can sometimes be serious but not fatal, have also been reported in the literature reviewed.

Clinical trials (NURTURE, SHINE) are presently ongoing in presymptomatic and symptomatic populations. As of April 30, 2021, final results of these studies did not appear to have been published in a peer-reviewed journal.

Risdiplam

Since risdiplam has only been recently approved by regulatory agencies, there is limited experience with this drug and the published scientific data on risdiplam are likewise limited. The current state of knowledge is based on the results of interim analyses of FIREFISH (an open-label phase 2/3 clinical trial) published as a peer-reviewed article, as a conference abstract, and on the study's page on the ClinicalTrials.gov website, as well as on the results of interim analyses of the SUNFISH RCT, published as two conference posters. These nevertheless indicate that risdiplam may potentially provide benefits for gross motor function development and permit the acquisition of new motor skills in symptomatic individuals aged 1 to 7 months (FIREFISH) or 2 to 25 years (SUNFISH) at the start of treatment. Based on the data from the literature examined at the time of the present systematic review, risdiplam has little or no effect on lung function in those who require ventilatory support at the start of treatment but may potentially prevent deterioration of lung function. It may potentially provide a benefit for oropharyngeal function for those receiving nutritional support at the start of treatment and may also potentially prevent deterioration of oropharyngeal function. Lastly, preliminary results indicate that risdiplam favourably influences overall survival with or without permanent ventilatory support. The treatment may potentially cause adverse effects, but those observed have not been clearly characterized as being related to this drug. Given the fragmented and preliminary nature of the results currently available in the literature

consulted, it will be necessary to wait until results are published in a peer-reviewed journal before the benefits and risks can be fully assessed. In the meantime, the levels of scientific evidence assigned to the full set of outcomes are currently considered to be insufficient. Studies are underway to evaluate the impact of risdiplam on presymptomatic individuals (RAINBOWFISH study) and individuals over 6 months of age (JEWELFISH). As of April 30, 2021, results of these studies did not appear to have been published in a peer-reviewed journal.

Conclusions

The present work involved gathering the scientific data available up to April 2021 on the efficacy and safety of the innovative therapies that had received a notice of compliance from Health Canada for the treatment of SMA 5q. Compared to the natural course of the disease, each of the therapies appears to show benefits for motor, lung and oropharyngeal function and for survival, although there remains some uncertainty regarding the persistence of benefits in the long term. These therapies also appear to be safe, although one cannot rule out the occurrence of adverse effects, which in this case are rarely serious. Nevertheless, several limitations inherent in the study designs and the exploratory or preliminary nature of certain results from interim analyses of ongoing studies temper the significance of the conclusions drawn. Despite all of these factors, the current state of scientific knowledge tends to show that the earlier the therapies are administered during the course of the disease, the greater the likelihood of deriving benefit from them, although the maintenance of benefits over the course of growth and into adulthood remains uncertain. For this reason, it is important to continue research efforts and to gather real-world data to document the longer-term benefits and risks of the treatments, and to strengthen the evidence regarding their efficacy and safety in the short and medium terms for both presymptomatic and symptomatic SMA 5q patients.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AS	Amyotrophie spinale 5q
BSID-III	<i>Bayley Scales of Infant & Toddler Development</i> , troisième édition
CHOP-INTEND	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
ENCAA	Étude non comparative avant-après
HFMSE	<i>Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded</i>
HINE-2	<i>Hammersmith Infant Neurological Examination 2</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MFM	<i>Motor Function Measure</i>
OA	Onasemnogène abéparvovec
OMS	Organisation mondiale de la Santé
RULM	<i>Revised Upper Limb Module</i>
SMN	<i>Survival Motor Neuron</i>
WHO-CGS	<i>World Health Organization Child Growth Standards</i>
6WMT	<i>6-Minute Walk Test</i>

GLOSSAIRE

Épissage

Phase de transformation par laquelle les régions non codantes des gènes sont retirées des ARN transcrits et les régions codantes sont raccordées ensemble afin de générer un ARN messager mature.

Phénotype

Ensemble de caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux.

INTRODUCTION

Problématique

L'AS se caractérise par une faiblesse et une atrophie musculaire dues à la perte progressive et irréversible des neurones moteurs qui produisent la protéine SMN située dans la moelle épinière et dans le tronc cérébral. Cette perte musculaire affecte la capacité de ramper, de marcher, de contrôler les mouvements du cou et de la tête et ultimement d'avaler et de respirer [Finkel *et al.*, 2014]. Deux gènes sont responsables de la production de cette protéine, soit *SMN1*, qui produit la grande majorité de la protéine SMN, et *SMN2*, qui en produit beaucoup moins. L'AS 5q est une maladie neuromusculaire à transmission autosomique récessive, causée plus fréquemment par une absence de l'exon 7 du gène *SMN1* codant pour la protéine de survie des motoneurones située sur le chromosome 5q13. Bien que les mécanismes moléculaires exacts ne soient pas élucidés, de faibles taux de protéine SMN entraînent 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 paralysie symétrique des membres.

Chez environ 95 % des cas d'AS (entre 92 et 98 %), les deux copies du gène *SMN1* sont manquantes. Des mutations ponctuelles intragéniques empêchant la production de la protéine SMN surviennent chez la faible minorité des cas, souvent en association avec une délétion de l'exon 7 de *SMN1* sur un des allèles [Verhaart *et al.*, 2017; Darras, 2015; Ogino et Wilson, 2002; Wirth, 2000]. La perte de l'exon 7 de *SMN1* est partiellement compensée par le gène *SMN2* puisqu'environ 10 % des ARNm de ce gène contiennent l'exon 7 et peuvent produire une protéine SMN fonctionnelle. Dans la population, entre 0 et 8 copies du gène *SMN2* sont présentes et la sévérité de la maladie est corrélée négativement avec le nombre de ces copies [Kolb et Kissel, 2015; Monani *et al.*, 1999].

Les atteintes motrices observées dans l'AS sont classifiées en cinq types ainsi qu'en sous-types. Cependant, l'AS se définit comme un continuum dans lequel il peut y avoir chevauchement entre les types, en ce qui concerne tant l'âge du début des symptômes, les étapes du développement moteur franchies que le nombre de copies de *SMN2* [Prior *et al.*, 2020]. La classification par types permet de décrire cliniquement les différents phénotypes possibles. La [figure 1](#) montre les différents phénotypes d'AS possibles en comparaison avec le développement moteur chez l'enfant non atteint d'AS, basé sur les jalons moteurs du développement moteur normal de l'OMS.

Figure 1 Vue d'ensemble des phénotypes d'AS, de l'histoire naturelle de la maladie en comparaison avec le développement moteur normal, ainsi que des traitements disponibles

ÂGE (MOIS)	0-2 MOIS				< 6 MOIS				6-18 MOIS				> 18 MOIS				> 21 ANS			
	Sur le dos				2 à 4 mois : sur le ventre 5 à 6 mois : se retourne sur le dos				7 à 9 mois : rampe et s'assoit seul 10 à 12 mois : se déplace en s'agrippant 13 à 18 mois : marche seul				2 à 3 ans : court				Marche et se déplace seul			
Développement normal									   											
HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE																				
Phénotype	AS0				AS1				AS2				AS3				AS4			
Nombre de copies de SMN2 et prévalence	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
	100 %	0 %	0 %	0 %	7 %	73 %	20 %	0 %	0 %	16 %	78 %	5 %	0 %	12 %	50 %	38 %	0 %	0 %	0 %	>80 %
Prévalence selon le phénotype	< 1 %				50 %				30 %				19 %				< 1 %			
	Sur le dos				Incapacité d'être sur le ventre				S'assoit, mais incapable de marcher				Marche seul				Marche et se déplace seul			
Développement moteur									 				 							
Survie sans traitement	Quelques jours à quelques semaines				Moins de 2 ans				Réduite				Réduite à quasi normale				Quasi-normale			
Fonction respiratoire	Assistance respiratoire permanente				Assistance respiratoire permanente probable				Assistance respiratoire permanente ou occasionnelle probable				Assistance respiratoire occasionnelle probable				Fonction respiratoire normale probable			

THERAPIES	TYPE	ADMINISTRATION	INDICATION DE SANTÉ CANADA	DOSAGE
Nusinersen	Oligonucléotide antisens	Intrathécale	- Confirmation génétique d'AS types I, II ou III et être symptomatique ou présymptomatique. - Lors de l'instauration du traitement, la personne symptomatique présente des symptômes de la maladie et ne dépend pas d'une assistance respiratoire invasive permanente ≥16 heures/j et pendant ≥21 jours consécutifs, sauf si épisode aigu réversible.	4 fois les 2 premiers mois de traitement + 3 fois/année à vie
Onasemnogène abéparvovec	Thérapie génique	Intraveineuse	- Confirmation génétique d'AS et porteur 1 à 3 copies du gène de SMN2 et être symptomatique ou présymptomatique. - Être âgé de 180 jours (six mois) et moins et ne pas dépendre d'une assistance nutritionnelle ou respiratoire permanente (méthodes efficaces ou non).	1 fois
Risdiplam	Modificateur d'épissage pré-ARNm de SMN2	Orale	- Confirmation génétique d'AS et être symptomatique - Être âgé de 2 mois et plus	À tous les jours à vie

La prévalence estimée de l'AS varierait entre 4 et 10 cas pour 100 000 naissances vivantes [Prior *et al.*, 2020]. Au Québec, selon l'information colligée, environ 7 à 8 cas principalement symptomatiques d'AS sont recensés annuellement. Cette maladie est une des causes génétiques principales de décès chez les nouveau-nés et les enfants au Canada. Un dépistage néonatal de l'AS s'implante dans quelques pays, dont l'Allemagne, l'Australie, la Belgique et Taiwan, depuis que des traitements sont disponibles. Au Canada, l'Ontario a réalisé un projet pilote de dépistage entre janvier et juillet 2020 permettant ainsi d'identifier quatre bébés atteints sur 75 000 dépistés. Depuis, le dépistage de l'AS est inclus dans le programme de dépistage de cette province. D'autres provinces, comme certaines des Maritimes, l'Alberta et la Colombie-Britannique, sont en réflexion quant à l'implantation d'un dépistage néonatal. Au Québec, présentement, l'établissement d'un diagnostic prénatal peut se faire pendant la grossesse à la demande des parents dont la fratrie a une histoire familiale d'AS.

Issu des connaissances des vingt dernières années en génétique et en biologie cellulaire, le développement des thérapies innovantes ouvre de nouvelles perspectives dans le traitement ou la prévention des maladies rares. La thérapie génique et la thérapie modifiant l'ARN messager défectueux sont deux nouvelles stratégies thérapeutiques pour l'AS. Parmi les traitements modifiant la fonction d'un gène qui ont été homologués par les agences réglementaires américaine, européenne et canadienne, notons l'onasemnogène abéparvovec (OA), le nusinersen et le risdiplam. D'autres thérapies similaires sont présentement à l'étude et pourraient bonifier l'arsenal thérapeutique de l'AS dans les prochaines années. Au Québec, à la suite d'un avis favorable de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), le nusinersen, 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*, a été inscrit en décembre 2018 comme médicament d'exception à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des enfants présymptomatiques atteints d'AS et des personnes atteintes d'AS 5q du type I, II ou III de la maladie. De même, à la suite d'un avis favorable de l'INESSS, l'OA, une thérapie génique remplaçant le gène *SMN1*, a été inscrit en octobre 2021 comme médicament d'exception à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de l'AS chez des enfants âgés de moins de 6 mois, présentant 2 ou 3 copies du gène *SMN2* et ne dépendant pas d'une ventilation permanente ou exclusivement d'une alimentation par voie nasogastrique ou par gastrostomie. D'autre part, l'INESSS a formulé en juin 2021 une recommandation favorable au ministre concernant l'inscription du risdiplam pour le traitement des personnes atteintes d'AS qui présentent deux, trois ou quatre copies du gène *SMN2*. Le risdiplam est une thérapie permettant d'accroître la production de protéine SMN par le gène *SMN2*; le ministre a présentement sursis à sa décision d'inscription aux Listes.

Contexte de l'amorce des travaux

Un dépistage néonatal précoce de l'AS pourrait permettre d'identifier les personnes atteintes avant le développement de leurs symptômes ou avant que la perte neuronale, qui est irréversible, ne soit trop importante. Ces personnes pourraient donc bénéficier des effets optimaux des traitements dont les résultats semblent améliorer la condition de vie. La disponibilité de traitements pour des maladies éventuellement dépistées fait partie des aspects considérés dans le processus délibératif menant à la décision de recommander ou non le dépistage d'une maladie. Ainsi, afin de soutenir la délibération lors de l'évaluation de la pertinence d'implanter ou non le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale (AS) pour tous les nouveau-nés au Québec, l'INESSS a réalisé un état des connaissances scientifiques sur l'efficacité de l'OA, du nusinersen et du risdiplam pour prévenir ou ralentir la perte progressive et irréversible des neurones moteurs situés dans la moelle épinière et le tronc cérébral se traduisant par l'amélioration ou l'acquisition de capacités motrices, respiratoires et de déglutition. L'innocuité de chacune des thérapies a aussi été documentée et analysée.

Livrables

Le présent état des connaissances est complémentaire à l'avis sur l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale.

Aspects exclus

Pour ces travaux, l'INESSS n'a pas effectué de méta-analyses sur les résultats d'efficacité et d'innocuité. Les modalités de remboursement n'ont pas fait l'objet d'une revue puisque les présents travaux ne s'inscrivaient pas dans une optique de soutenir la délibération à des fins d'inscription aux listes de médicaments. Par ailleurs, la littérature scientifique portant sur les aspects organisationnels, économiques et éthiques n'a pas été consultée pour ce document. Ces aspects ont été considérés dans l'avis sur l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale [INESSS, 2021]. Enfin, aucune perspective clinique en lien avec l'utilisation des trois thérapies ni aucun portrait de l'usage de celles-ci n'ont été rapportés dans la section des résultats compte tenu de la nature du livrable.

1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie proposée pour réaliser les travaux respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les aspects à documenter.

1.1. Question décisionnelle

Le traitement de l'AS est-il plus efficace chez les patients présymptomatiques que chez les patients repérés cliniquement?

1.2. Question d'évaluation

Pour répondre en partie à la question décisionnelle, laquelle tente de déterminer indirectement si le dépistage néonatal de l'AS est efficace, la question d'évaluation suivante a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PICO (population, interventions, comparateurs et paramètres d'intérêt [outcomes]).

Pour chacune des thérapies ciblées (onasemnogène abéparvovec, nusinersen, risdiplam), quelle est l'innocuité et l'efficacité chez des personnes atteintes d'amyotrophie spinale 5q, symptomatiques ou présymptomatiques, comparativement ou non à un placebo, à une procédure simulée (sans principes actifs) ou à l'absence de traitement ciblant l'expression de la protéine SMN.

1.3. Méthode de synthèse des données scientifiques

1.3.1. Type de revue de la littérature

Pour chacune des interventions visées, une revue systématique d'études primaires dont le devis est optimal pour répondre à la question d'évaluation a été réalisée.

1.3.2. Stratégies de repérage de la littérature scientifique

Les stratégies de repérage de la littérature scientifique ont été élaborées en collaboration avec un conseiller 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 EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews). La recherche documentaire ne comportait pas de limite concernant la date de publication. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Les bibliographies des publications retenues, de même que les revues systématiques sans méta-analyses qui ont été repérées, ont été utilisées afin de répertorier d'autres données ou études pertinentes qui n'auraient pas été indexées dans les bases de données consultées.

Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée par un professionnel scientifique à partir du site Google Scholar afin de répertorier les études cliniques non publiées dont les données préliminaires ont été présentées lors de conférences ou de communications par les fabricants. Le site Web ClinicalTrials a aussi été consulté pour repérer les études cliniques en cours et compléter, s'il y avait lieu, les résultats des résumés de conférence repérés.

1.3.2.1. Documentation de la recherche de la littérature

Le conseiller en information scientifique affecté au projet a documenté le processus de recherche de la littérature scientifique.

1.3.2.2. Processus de mise à jour de la recherche de la littérature et vigie informationnelle

Puisque de nouvelles études avaient été publiées depuis la mise en place de la stratégie de recherche en novembre 2020, un repérage des publications scientifiques indexées dans les bases de données a été effectué à la fin du mois de février 2021 par le conseiller en information scientifique. Une veille mise en place sur la plateforme Inoreader a aussi été utilisée pour faciliter le repérage des nouvelles études de façon hebdomadaire jusqu'au 30 avril 2021.

1.3.3. Critères et processus de sélection des documents

La première sélection des documents a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Cette sélection était basée sur les titres et les résumés et a été faite en fonction de critères d'inclusion et d'exclusion préétablis présentés ci-dessous. Une deuxième sélection a ensuite été effectuée de façon indépendante par les mêmes professionnels parmi les documents qui n'ont pas été exclus. Celle-ci a été faite en fonction des mêmes critères de sélection, mais elle était basée sur la lecture complète des documents. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et l'avis d'une troisième personne n'a pas été requis. Dans le cas de publications multiples ou de publications incluant des résultats intermédiaires de publications plus anciennes, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion lors de la deuxième sélection sont inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flot selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des documents est présenté en annexe du rapport. Les critères de sélection pour chacune des questions d'évaluation sont présentés dans le [tableau 1](#) (modèle PICO).

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion pour la sélection des études et revues systématiques concernant l'efficacité et l'innocuité des traitements d'intérêt

Critères d'inclusion	
POPULATION	Toute personne atteinte d'amyotrophie spinale (symptomatique ou présymptomatique)
INTERVENTION	• Onasemnogène abéparvovec¹ • Nusinersen² • Risdiplam
COMPARATEUR	• Placébo • Procédure simulée (sans principes actifs) • Absence de traitement ciblant l'expression de la protéine SMN • Aucune comparaison
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT (OUTCOMES)	<u>Efficacité :</u> • Évaluation de la fonction motrice à l'aide d'outils cliniques reconnus – <i>Hammersmith infant neurological exam section 2</i> (HINE-2) chez les enfants âgés de 2 à 24 mois – <i>Children's hospital of Philadelphia infants test of neuromuscular disorders</i> (CHOP-INTEND) chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 24 mois, ou de plus de 24 mois incapables de s'asseoir – <i>Hammersmith fonctionnal motor scale expanded</i> (HFMSE) chez les enfants âgés de plus de 24 mois, capables de s'asseoir ou de marcher – <i>Revised upper limb module</i> (RULM) chez les enfants âgés de plus de 30 mois et les adultes capables de s'asseoir ou de marcher – <i>Children's Hospital of Philadelphia Adult Test of Neuromuscular Disorders</i> (CHOP ATEND) chez les adultes incapables de s'asseoir – <i>6-Minute Walk Test</i> (6MWT) chez les enfants (préférentiellement de plus de 60 mois) et les adultes capables de marcher • Évaluation de la fonction motrice par l'atteinte de nouvelles habiletés motrices (jalons) • Évaluation de la fonction respiratoire • Évaluation de la fonction oropharyngée • Survie <u>Innocuité :</u> • Effets indésirables liés à la thérapie

¹ Concernant les paramètres d'évaluation pour l'efficacité et l'innocuité, seule la voie d'administration intraveineuse a été considérée.

² Concernant les paramètres d'évaluation pour l'efficacité, seule la dose thérapeutique de 12 mg a été considérée, alors que l'utilisation de toutes doses de nusinersen a été considérée pour l'évaluation de l'innocuité.

Critères d'inclusion	
TYPE DE PUBLICATION	Revue systématique avec méta-analyse, essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA), études observationnelles (comparaison entre deux cohortes, cas-témoin, étude non comparative avant-après (ENCAA), descriptive), étude descriptive, résumé de conférence présentant des résultats préliminaires (seulement concernant l'onasemnogène abéparvovec et le risdiplam)
ANNÉE DE PUBLICATION	Aucune limite, jusqu'à février 2021; une recherche manuelle s'est poursuivie concernant les interventions onasemnogène abéparvovec et risdiplam
Critères d'exclusion	
POPULATION	Autre que AS 5q
INTERVENTION	Toute intervention autre qu'onasemnogène abéparvovec, nusinersen ou risdiplam
COMPARATEUR	Toute comparaison entre les interventions ciblées
PARAMÈTRES CLINIQUES (OUTCOMES)	Autres paramètres cliniques non inclus (p. ex. dépistage, performance des outils d'analyse, données pharmacoéconomiques, effets indésirables procéduraux, etc.)
TYPE DE PUBLICATION	Autres devis que ceux inclus (p. ex. série de cas, étude de cas, revue narrative, éditoriaux, mémoires et thèses, lettre d'opinion); résumé de conférence présentant des résultats préliminaires (seulement concernant le nusinersen)

1.3.4. Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. La grille *Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews* (R-AMSTAR) a été utilisée pour évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques avec méta-analyses [Kung et al., 2010]. L'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) a été utilisé pour l'évaluation méthodologique des essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) et des études observationnelles (étude de cohorte, cas-témoins, ENCAA) [ASPC, 2014]. L'outil d'évaluation critique d'une étude descriptive de l'ASPC a été utilisé pour l'évaluation méthodologique des études observationnelles descriptives [ASPC, 2014]. Les évaluations ont ensuite été comparées et les divergences d'opinions ont été réglées par consensus. L'avis d'une troisième personne n'a pas été requis. La qualité méthodologique des résumés de conférence n'a pas été évaluée, ni celle des études cliniques en cours ne comportant que des résultats publiés sur le site ClinicalTrials.

1.3.5. Extraction des données scientifiques

L'extraction des caractéristiques des études et revues systématiques avec méta-analyses retenues, ainsi que des données scientifiques répondant aux questions d'évaluation, a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les informations extraites ont été validées par un deuxième professionnel scientifique. Pour pallier le manque de données pertinentes pour l'analyse dans certaines

publications, l'information enregistrée sur le site ClinicalTrials a été extraite lorsque pertinente. Aucun auteur des publications retenues n'a été contacté.

1.3.6. Analyse et synthèse

Les données scientifiques, les indices d'efficacité calculés par les auteurs et les conclusions ont été extraits des revues systématiques avec méta-analyses et des études primaires retenues, analysés et présentés en fonction des populations et des catégories de paramètres d'intérêt préalablement établies. Une analyse a été effectuée pour identifier les similarités et les différences qui ont ensuite été résumées dans une synthèse narrative.

1.3.6.1. Analyses statistiques complémentaires

Aucune analyse statistique complémentaire n'a été effectuée autre que des calculs de proportion (% , n/N) et de différence par rapport à des données initiales.

1.3.6.2. Appréciation du niveau de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt

L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique pour les paramètres cliniques d'intérêt reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques (p. ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt [communication par le fabricant, résumé de conférence ou affiche, prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs, etc.], force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés *a priori* [paramètre principal, secondaire ou exploratoire], risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai [intermédiaires] ou finales, ajustements statistiques ou non, comparaison directe ou non, précision); la cohérence/fiabilité; l'impact clinique; et la généralisabilité. Cette appréciation a été faite indépendamment par deux professionnels scientifiques. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et parfois l'avis d'une troisième personne a été requis. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé³, modéré⁴, faible⁵ et insuffisant⁶. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats.

³ Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁴ La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive malgré les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

⁵ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁶ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

1.4. Validation par les pairs

L'état des connaissances a été envoyé à quatre lecteurs externes pour qu'ils en évaluent la rigueur et la qualité scientifique globale. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise (pharmacie, neurologie) et de leur implication dans le domaine concerné, et de manière à pouvoir représenter les différents centres universitaires du Québec. Le nom et l'affiliation des lecteurs externes sont présentés dans les pages liminaires du rapport. Leurs commentaires ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés au document final, s'il y avait lieu. Ces commentaires ont été reproduits dans des tableaux récapitulatifs présentés dans les annexes complémentaires.

1.5. Mise à jour

La pertinence de mettre à jour l'état des connaissances sur l'efficacité et l'innocuité des traitements de l'amyotrophie spinale sera évaluée selon l'avancement des données scientifiques et les besoins de l'Institut au regard de travaux futurs.

2. DESCRIPTION DES ÉTUDES CLINIQUES ET DES DOCUMENTS RETENUS

À la suite de la recherche systématique de l'information scientifique, 2 084 publications ont été repérées. De ce nombre, 7 publications pour l'OA, 24 pour le nusinersen et 3 pour le risdiplam ont été retenues. Il est à noter qu'aucune revue systématique avec méta-analyse répondant aux questions d'évaluation et présentant les résultats par population et paramètres d'intérêt ciblés n'a été repérée pour chaque traitement.

3. ONASEMNOGÈNE ABÉPARVOVEC

3.1. Mécanisme d'action

L'onasemnogène abéparvovec est une thérapie génique visant l'introduction du gène complet *SMN1* à l'aide d'un vecteur viral (VAA9) au sein des cellules neuronales motrices. L'introduction du gène *SMN1* entraîne une transduction cellulaire puis l'expression de la protéine SMN. Ce traitement injecté par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes est indiqué pour le traitement des enfants atteints d'AS avec mutations bi-alléliques dans le gène *SMN1* et porteurs de trois copies et moins du gène *SMN2* ou atteints d'AS infantile [Novartis Pharma Canada, 2021]. L'injection permet une distribution du vecteur viral principalement au foie, bien qu'il ait été également détecté dans d'autres organes tels que la rate, le cœur, le pancréas, les ganglions, les muscles, les reins, les intestins, la moelle épinière, le cerveau et le thymus après une autopsie de personnes décédées 5,7 mois et 1,7 mois après une injection [Novartis Pharma Canada, 2021]. L'expression de la protéine SMN semble se faire dans les neurones moteurs, les cellules neuronales et gliales du cerveau, dans le cœur, le foie, les muscles et d'autres tissus [Novartis Pharma Canada, 2021]. L'administration répétée du traitement ainsi qu'une utilisation chez des personnes plus âgées que 8 mois ne sont pas recommandées en raison d'une réponse immunitaire au VAA9 acquise à la suite d'une première infusion du traitement ou probable chez des enfants plus âgés. La monographie du produit indique que son efficacité et son innocuité n'ont pas encore été établies dans les études cliniques pour ces indications. Le traitement se donne en une dose unique, la dose recommandée étant de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. L'excrétion du vecteur viral se fait via la salive, l'urine et les selles; il semble détectable durant 3 semaines dans la salive puis durant 1 à 2 mois dans l'urine après l'injection. Selon la monographie, l'OA n'a pas de contre-indication absolue à son administration [Novartis Pharma Canada, 2021].

3.2. Description des études retenues

En date du 30 avril 2021, cinq études cliniques portant sur l'OA par administration intraveineuse étaient enregistrées sur le site ClinicalTrials.gov (START, AVXS-101-LT-001, SPR1NT, STR1VE-US et STR1VE-EU). Ces études avaient toutes pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'OA chez des personnes atteintes d'AS, soit présymptomatique ou diagnostiqué avant l'âge de six mois. Selon l'information disponible, deux études sont en cours (START avec suivi à long terme, SPR1NT) et les trois autres ont un statut complété. Sept publications découlant de ces études répondaient aux critères d'inclusion des questions d'évaluation et ont été repérées par la recherche systématique de la littérature. De ce nombre, aucune revue systématique avec méta-analyse répondant aux questions d'évaluation et présentant les résultats par population et paramètres d'intérêt ciblés n'a été repérée. Trois des publications incluses sont des articles scientifiques revus par des pairs et quatre sont des résumés de conférence. Une description sommaire des études enregistrées et des publications retenues est présentée dans le [tableau 2](#). Seules les caractéristiques des publications

issues d'articles scientifiques sont présentées dans les tableaux D-1 à D-3 de l'annexe D et l'ensemble des résultats de ces publications sont présentés dans les tableaux E-1 à E-7 de l'annexe E.

Tableau 2 Présentation des études recensées concernant l'onasemnogène abéparvovec

N° NCT	Nom	Devis	Nombre de copies SMN2	Intervention	Voie d'administration	Comparateur	Paramètres d'évaluation primaires	Population : âge (n ^{bre})	Durée	Statut	Résultats disponibles
NCT03505099	SPRINT	Étude ouverte de phase 3	2 ou 3	OA	Perfusion veineuse	Aucun	Habilité à s'asseoir de façon indépendante pendant 30 secondes à 14 mois (2 copies SMN2) et acquisition de l'habileté à se tenir debout sans assistance pendant au moins 3 secondes à 18 mois (3 copies SMN2)	42 jours et moins (30)	3 ans	En cours, recrutement terminé	2 résumés de conférence [Strauss <i>et al.</i> , 2021a; Strauss <i>et al.</i> , 2021b]
NCT02122952	START	Étude ouverte de phase 1	2	OA	Perfusion veineuse	Aucun	EI de grade 3 ou plus, liés au traitement sur une période de 24 mois	6 mois et moins (15)	3 ans	Terminée	1 article [Mendell <i>et al.</i> , 2017]
NCT03421977	AVXS-101-LT-001	Étude observationnelle prospective	2	OA	Perfusion veineuse	Aucun	EI sévères ou inattendus sur une période de 15 ans	n.d. (13)	15 ans	En cours, recrutement terminé	1 résumé de conférence [Mendell <i>et al.</i> , 2019]
NCT03306277	STRIVE-US	Étude ouverte de phase 3	1 ou 2	OA	Perfusion veineuse	Aucun	Habilité à s'asseoir seul pendant 30 secondes à 18 mois (BSID-III) et survie sans assistance respiratoire permanente à 14 mois	6 mois et moins (22)	2 ans	Terminée	1 article [Day <i>et al.</i> , 2021]
NCT03461289	STRIVE-EU	Étude ouverte de phase 3	2	OA	Perfusion veineuse	Aucun	Habilité à s'asseoir de façon indépendante pendant 10 secondes à 18 mois selon le WHO-MGRS	6 mois et moins (33)	2 ans	Terminée	1 résumé de conférence [Mercuri <i>et al.</i> , 2020a]
Autre devis											
Auteurs		Devis	Nombre de copies SMN2	Intervention	Voie d'administration	Comparateur	Paramètres d'évaluation primaires	Population : âge (n ^{bre})	Durée	Statut	Résultats disponibles
Al-Zaidy <i>et al.</i>		Étude analytique comparant 2 études cliniques	2	OA dans étude START (NCT02122952)	Perfusion veineuse	Cohorte naturelle dans étude NeuroNEXT (NCT01736553)	Survie, fonction motrice (CHOP-INTEND), atteinte de jalons moteurs (BSID-III et WHO-MGRS) et effets indésirables à 24 mois	6 mois et moins (START = 12; NeuroNEXT = 16)	2 ans	Terminée	1 article [Al-Zaidy <i>et al.</i> , 2019]

L'étude SPR1NT (NCT03505099) est une étude clinique ouverte de phase 3 sans groupe comparateur dont les résultats ont été publiés dans deux résumés de conférence présentés lors de la MDA Virtual Clinical & Scientific Conference [Strauss *et al.*, 2021a; Strauss *et al.*, 2021b]. L'étude a actuellement terminé son recrutement et est toujours active. Elle est réalisée avec un seul assignement de traitement à dose unique d'OA par perfusion intraveineuse ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). La population incluse correspond à des personnes présymptomatiques, âgées de 42 jours ou moins, génétiquement atteintes d'AS définie par un gène *SMN1* non fonctionnel et la présence de 2 ou 3 copies du gène *SMN2*. Deux paramètres d'évaluation principaux sont étudiés, soit la capacité à s'asseoir de façon indépendante pendant 30 secondes chez les personnes ayant 2 copies du gène *SMN2* et la capacité à se tenir debout sans assistance pendant au moins 3 secondes chez les personnes ayant 3 copies du gène *SMN2*. L'étude comprend également des paramètres d'évaluation secondaires, soit la survie sans assistance respiratoire permanente et la capacité à maintenir un poids corporel égal ou supérieur au troisième percentile sans assistance nutritionnelle, mais uniquement chez les participants ayant deux copies du gène *SMN2*. Pour les personnes ayant trois copies du gène *SMN2*, l'acquisition de l'habileté à marcher seul est aussi évaluée. De plus, des données sur l'innocuité en date du 11 juin 2020 sont présentées. Le suivi médian des paramètres rapportés dans les publications est de 14,5 (intervalle : 2-20 mois). Les résultats présentés proviennent de l'évaluation de 29 participants recrutés dans 29 centres localisés dans 12 pays. L'étude est parrainée par Novartis Pharmaceuticals. Puisque les données scientifiques ne reposent présentement que sur la publication de résumés de conférence, aucune évaluation de la qualité méthodologique de l'étude n'a été effectuée. Néanmoins, quelques limites ont été notées comme la nature ouverte du devis, l'absence de groupe comparateur et la petite taille de l'échantillon. Certaines de ces limites sont attendues dans les études sur les maladies rares où des comparaisons avec un placebo sont souvent éthiquement impossibles à réaliser. De plus, les données rapportées sont parcellaires et préliminaires puisqu'elles proviennent de résumés de conférence. Ainsi, il est possible que certains participants aient acquis de nouveaux jalons moteurs ou qu'ils se soient détériorés au terme du protocole. D'autre part, selon les données actuellement disponibles, le lien temporel lors de l'atteinte de jalons moteurs ou de la survenue d'effets indésirables est vague. Seules des statistiques descriptives sont présentées.

L'étude START (NCT02122952) est une étude clinique ouverte de phase 1 sans groupe comparateur dont les résultats ont fait l'objet d'une publication dans un article révisé par des pairs [Mendell *et al.*, 2017]. L'étude est actuellement terminée. L'étude START est bâtie avec l'assignement en parallèle de deux doses différentes d'OA en administration unique par perfusion intraveineuse ($6,7 \times 10^{13}$ vg/kg pour la cohorte 1 et $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg pour la cohorte 2). Les participants inclus étaient âgés de 6 mois et moins et atteints d'AS de type 1 génétiquement définie par un gène *SMN1* non fonctionnel et la présence de 2 copies du gène *SMN2*. Le paramètre d'évaluation principal étudié était la survenue d'effets indésirables, de grade 3 ou plus, liés au traitement sur une période de 24 mois. L'étude comprenait également des paramètres d'évaluation secondaires tels le recours à une assistance respiratoire permanente et la survie sur une période de 24 mois. Les changements du score de développement moteur mesurés à l'aide de l'échelle

CHOP-INTEND et l'acquisition d'habiletés motrices faisaient partie des paramètres d'évaluation exploratoires de l'étude. Le suivi s'est fait sur une période de 24 mois. Pour réaliser cette étude, 15 participants ont été recrutés dans 1 seul centre aux États-Unis. L'étude est parrainée par AveXis. La qualité méthodologique de l'étude START a été évaluée comme étant faible. La nature ouverte du devis, l'absence de groupe comparateur et la petite taille de l'échantillon étaient des limites à considérer bien que des comparaisons avec un placebo soient souvent éthiquement impossibles à réaliser lors d'études sur les maladies rares. De plus, une variabilité considérable des scores interparticipants concernant les capacités motrices en début d'étude était présente.

L'article d'Al-Zaidy et ses collaborateurs [2019] est une étude analytique comparant deux études cliniques. Les auteurs ont fait des comparaisons indirectes entre les sujets de la cohorte 2 de l'étude START, ayant reçu une dose thérapeutique d'OA avant l'âge de six mois, et une cohorte historique provenant de l'étude NeuroNEXT (NCT01736553). Pour être inclus dans les analyses, les participants devaient avoir un diagnostic génétiquement confirmé d'AS par un gène *SMN1* non fonctionnel et la présence de 2 copies du gène *SMN2*. De plus, les participants devaient avoir une apparition des symptômes avant l'âge de six mois. Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité de l'OA en comparaison avec une cohorte d'histoire naturelle. Les paramètres d'évaluation sont la survie sans assistance respiratoire à l'âge de 20 mois, la variation de score pour la fonction motrice, mesurée à l'aide de l'échelle CHOP-INTEND, l'atteinte d'habiletés motrices selon les critères du *Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition* (BSID-III) et du WHO-MGRS ainsi que l'innocuité après 24 mois.

Onze participants de l'étude START et seize participants de l'étude NeuroNEXT ont été inclus dans les analyses. L'étude NeuroNext a été financée par NINDS (U01NS079163), Cure SMA, Muscular Dystrophy Association et SMA Foundation alors que l'étude AVXS-101 était commanditée par AveXis. La qualité méthodologique a été jugée faible. Il n'y a pas eu d'appariement entre les participants des deux cohortes pour des facteurs propres aux individus qui sont importants à considérer dans une telle analyse (p. ex. âge, atteinte de jalons moteurs, score CHOP-INTEND). Les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets étaient quelque peu différents entre les études. Des comparaisons avec une cohorte historique ont permis d'apprécier de façon relative l'ampleur des résultats bien que ces dernières représentaient un biais en faveur du groupe recevant le traitement. Il existe aussi un biais potentiel concernant l'approche des soins de soutien pouvant influencer les besoins cliniques et la survie.

L'étude AVXS-101-LT-001 (NCT03421977) est une étude clinique observationnelle prospective, toujours en cours, dont les résultats en date du 27 septembre 2018 ont été publiés dans un résumé de conférence présenté lors du 71st Annual Meeting of the American Academy of Neurology [Mendell *et al.*, 2019]. Elle constitue la poursuite de l'étude ouverte de phase 1 (NCT02122952) avec les participants qui ont reçu une dose d'OA par perfusion IV de $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg pour la cohorte 1 ou de $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg pour la cohorte 2. Pour être inclus, les participants devaient être âgés de 6 mois et moins et être atteints d'AS de type 1 génétiquement définie par un gène *SMN1* non fonctionnel et la présence de 2 copies du gène *SMN2*. Le paramètre d'évaluation principal est la survenue d'effets indésirables graves ou inattendus sur une période de 15 ans. L'étude

comprend également des paramètres d'évaluation exploratoires tels le recours à une assistance respiratoire permanente et l'acquisition d'habiletés motrices durant cette même période. Pour réaliser cette étude, 3 enfants de la cohorte 1 et 12 enfants de la cohorte 2 de l'étude NCT02122952, recrutés dans 1 seul centre aux États-Unis, continuent d'être suivis. L'étude est parrainée par Novartis Pharmaceuticals. La qualité méthodologique de cette étude n'a pu être évaluée avec uniquement un résumé de conférence disponible dont les résultats sont préliminaires et incomplets. À partir des informations disponibles sur le site ClinicalTrials, certaines limites ont été notées. L'absence de groupe comparateur et la petite taille de l'échantillon sont des limites à considérer. Comme les outils de mesure comprennent des critères d'évaluation subjectifs, le devis ouvert peut poser un enjeu. De plus, un biais de sélection semble présent étant donné d'importantes différences concernant l'âge (0,9 à 7,9 mois) et le score CHOP-INTEND (12 à 50 points) au moment d'amorcer le traitement.

L'étude STR1VE-US (NCT03306277) est une étude clinique ouverte de phase 3 sans groupe comparateur dont les résultats ont fait l'objet d'une publication dans un article révisé par des pairs [Day *et al.*, 2021]. Cette étude, actuellement complétée, avait un seul assignement de traitement à dose unique d'OA par perfusion intraveineuse. Pour être inclus, les participants devaient être âgés de moins de 6 mois et être atteints d'AS de type 1 génétiquement définie par un gène *SMN1* non fonctionnel et la présence de 1 ou 2 copies du gène *SMN2*. Deux paramètres d'évaluation principaux ont été étudiés, soit l'acquisition de l'habileté à s'asseoir de façon indépendante pendant 30 secondes à l'âge de 18 mois selon le BSID-III et la survie sans assistance respiratoire permanente à l'âge de 14 mois. L'étude avait aussi comme objectif secondaire d'étudier la croissance à 18 mois, comprenant l'absence d'assistance nutritionnelle, l'habileté de déglutition et le maintien du poids corporel ainsi que l'indépendance d'assistance respiratoire à 18 mois. Également, des paramètres exploratoires ont été étudiés, comme la survenue d'effets indésirables liés à l'intervention jusqu'à l'âge de 18 mois et l'amélioration de la fonction motrice, à l'aide de l'échelle CHOP-INTEND après 6 mois. L'atteinte d'habiletés motrices à l'âge de 18 mois, telles que le contrôle de la tête, rouler du dos au côté, s'asseoir sans assistance plus de 10 secondes, ramper, tirer pour se tenir debout, se tenir debout avec assistance, se tenir debout seul, marcher avec assistance et marcher seul, était aussi un paramètre exploratoire. À l'exception de l'habileté à s'asseoir seul au moins 10 secondes, qui est un critère de jalon moteur selon WHO MGRS, toutes les autres habiletés étaient évaluées selon des critères du BSID-III. Pour réaliser cette étude, 22 participants ont été recrutés dans 16 centres aux États-Unis. Des comparaisons avec la cohorte d'enfants non traités du Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCR) ont été faites pour les paramètres primaires et le besoin d'assistance respiratoire. L'étude est parrainée par AveXis. La qualité méthodologique de cette étude a été évaluée comme étant faible. Le devis ouvert de l'étude et la petite taille d'échantillon sont des limites à considérer. De plus, au moment d'analyser les résultats, il semble que tous les sujets aient atteint l'âge de 18 mois, bien que les analyses n'aient pas toutes été rapportées à cet âge (p. ex. variation du score CHOP-INTEND). Les comparaisons indirectes avec la cohorte naturelle ont été faites avec des différences importantes entre les groupes, notamment en ce qui concerne l'âge des sujets.

Des comparaisons avec une cohorte historique ont permis d'apprécier de façon relative l'ampleur des résultats bien que ces dernières représentaient un biais en faveur du groupe recevant le traitement.

L'étude STR1VE-EU (NCT03461289) est une étude clinique ouverte de phase 3 dont les résultats sont publiés dans un résumé de conférence présenté lors du 25th International Congress of the World Muscle Society [Mercuri *et al.*, 2020a]. Actuellement, le statut de l'étude est à l'état de complété. L'étude avait un seul assignement de traitement à dose unique d'OA par perfusion intraveineuse. Pour être inclus, les participants devaient être âgés de moins de 6 mois et être atteints d'amyotrophie spinale de type 1 génétiquement définie par un gène *SMN1* non fonctionnel et la présence de 2 copies du gène *SMN2*. Le paramètre d'évaluation principal étudié était l'acquisition de l'habileté à s'asseoir de façon indépendante pendant 10 secondes à l'âge de 18 mois selon le WHO-MGRS et l'objectif secondaire était la survie à 14 mois. Pour réaliser cette étude, 33 participants ont été recrutés dans 10 centres d'études situés en Belgique, en France, en Italie et au Royaume-Uni. L'étude est parrainée par AveXis. La qualité méthodologique de cette étude n'a pu être évaluée avec uniquement un résumé de conférence disponible dont les résultats sont préliminaires et incomplets où seulement 4 sujets avaient atteint l'âge de 18 mois. Le devis ouvert, la petite taille de l'échantillon et l'absence de comparateur sont les principales limites notées.

3.3. Résultats

3.3.1. Personnes présymptomatiques avec un diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q

Les résultats concernant l'efficacité et l'innocuité de l'OA chez des personnes ayant un diagnostic génétique d'AS 5q dont le stade de la maladie est présymptomatique sont rassemblés dans cette section.

3.3.1.1. Développement moteur

Des résultats préliminaires concernant l'effet d'une dose unique d'OA sur le développement moteur de personnes présymptomatiques, âgées de 42 jours ou moins et génétiquement atteintes d'AS définie par un gène *SMN1* non fonctionnel sont présentés dans deux résumés de conférence de l'étude SPR1NT, pour une population ayant 2 copies du gène *SMN2* [Strauss *et al.*, 2021b] et une population ayant 3 copies du gène *SMN2* [Strauss *et al.*, 2021a]. La fonction motrice a été évaluée à l'aide de l'outil CHOP-INTEND chez les personnes présentant 2 copies du gène *SMN2* et l'atteinte de certains jalons moteurs a été évaluée chez tous les participants de l'étude SPR1NT.

Fonction motrice

Dans l'étude SPRINT, la fonction motrice a été évaluée à l'aide de l'outil CHOP-INTEND en tant que paramètre exploratoire [Strauss *et al.*, 2021b]. Chez les 14 participants atteints d'AS 5q ayant 2 copies du gène *SMN2*, tous (14/14) ont atteint un score d'au

moins 50 points sur un total de 64 points en date de la dernière évaluation, après un suivi médian de 14,5 mois (intervalle : 2-20 mois) [Strauss *et al.*, 2021b].

Acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons)

L'évaluation de l'habileté à s'asseoir 30 secondes chez des personnes ayant 2 copies du gène *SMN2* et à se tenir debout 3 secondes chez des personnes ayant 3 copies du gène *SMN2* sont deux paramètres d'évaluation principaux étudiés dans l'étude SPR1NT dont les résultats ont été rapportés dans des résumés de conférence [Strauss *et al.*, 2021a; Strauss *et al.*, 2021b]. Selon les résultats préliminaires présentés, parmi les 14 participants atteints d'AS 5q présymptomatiques et ayant 2 copies du gène *SMN2*, une proportion de 79 % (11/14) ont atteint l'habileté à s'asseoir 30 secondes [Strauss 2021a]. Parmi les 15 participants atteints d'AS 5q présymptomatiques et ayant 3 copies du gène *SMN2*, une proportion de 53 % (8/15) ont atteint l'habileté à se tenir debout 3 secondes. Dans l'étude SPR1NT, l'atteinte de l'habileté à marcher seul a également servi de paramètre secondaire pour évaluer la fonction motrice chez les participants ayant 3 copies du gène *SMN2*, atteignant une proportion de 40 % (6/15) après un suivi médian de 14,5 mois (intervalle : 2-20 mois) [Strauss *et al.*, 2021a].

3.3.1.2. Fonction respiratoire

Dans l'étude SPRINT, l'effet de l'OA sur le recours à une assistance respiratoire a été évalué en tant que paramètre secondaire. Selon les résultats présentés dans deux résumés de conférence [Strauss *et al.*, 2021a; Strauss *et al.*, 2021b], parmi 29 sujets atteints d'AS 5q présymptomatiques ayant 2 ou 3 copies du gène *SMN2*, aucun n'a eu recours à une assistance respiratoire à la suite de la thérapie génique avec l'OA après un suivi médian de 14,5 mois (intervalle : 2-20 mois).

3.3.1.3. Fonction oropharyngée

L'effet de l'OA sur le recours à une assistance nutritionnelle a été évalué en tant que paramètre secondaire dans l'étude SPRINT. À la date de tombée des résultats préliminaires publiés dans deux résumés de conférence [Strauss *et al.*, 2021a; Strauss *et al.*, 2021b], aucun des 29 participants atteints d'AS 5q présymptomatique ayant 2 ou 3 copies du gène *SMN2* n'avait eu recours à une assistance nutritionnelle à la suite de la thérapie génique avec l'OA après un suivi médian de 14,5 mois (intervalle : 2-20 mois).

3.3.1.4. Survie

Dans l'étude SPR1NT, la survie sans assistance respiratoire permanente de personnes atteintes d'AS présymptomatique 5q est rapportée en tant que paramètre secondaire. À la date de tombée des derniers résultats préliminaires, tous les participants étaient en vie sans assistance respiratoire permanente, soit 14 personnes ayant 2 copies du gène *SMN2* et 15 personnes ayant 3 copies du gène *SMN2* après un suivi médian de 14,5 mois (intervalle : 2-20 mois) [Strauss *et al.*, 2021a; Strauss *et al.*, 2021b].

3.3.1.5. Innocuité

Deux résumés de conférence rapportant des données exploratoires sur l'innocuité de l'OA dans l'étude SPR1NT [Strauss *et al.*, 2021a; Strauss *et al.*, 2021b] montrent que, dans la population étudiée composée de personnes présymptomatiques atteintes d'AS 5q ayant reçu une dose d'OA de $1,1 \times 10^{14}$ vg, 71 % (10/14) des participants ayant 2 copies du gène *SMN2* et 47 % (7/15) des participants ayant 3 copies du gène *SMN2* ont eu des effets indésirables liés au traitement. Aucun participant n'a eu d'effets indésirables graves liés au traitement et aucun n'a eu un effet indésirable menant à la mort ou à l'interruption de la participation à l'étude. La liste des effets indésirables survenus chez les participants n'est pas disponible dans les résumés de conférence.

EN BREF

Dans un contexte de maladie rare, telle l'AS, les plans d'études possibles sont limités et des comparaisons avec un placebo sont souvent éthiquement impossibles à réaliser, surtout s'il existe un traitement. Bien que ces limites soient considérées dans l'appréciation des niveaux de preuve scientifique, d'autres facteurs influencent aussi celle-ci tels que ceux définis précédemment dans la section sur la méthodologie. Rappelons qu'ici l'appréciation des niveaux de preuve scientifique par paramètre d'intérêt se base uniquement sur les données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux, sans considérer les savoirs expérientiels ou d'autres dimensions définissant la valeur thérapeutique (populationnelle, socioculturelle, clinique [qualité de vie et expérience de soins]), laquelle guide généralement les recommandations cliniques ou d'inscription aux listes de médicaments. La valeur thérapeutique de l'OA a été appréciée lors de l'évaluation à des fins de remboursement par l'INESSS en décembre 2020 et elle le sera à nouveau lors de la réévaluation du médicament en 2023 à la lumière des nouvelles données scientifiques.

Personnes présymptomatiques avec un diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur deux résumés de conférence présentant des résultats intermédiaires et incomplets de 29 participants âgés de 432 jours ou moins de l'étude SPR1NT, laquelle est une étude clinique ouverte de phase 3, multicentrique et sans groupe comparateur toujours active et dont la qualité méthodologique est pour l'instant impossible à évaluer, l'OA pourrait :

- potentiellement apporter des bénéfices pour l'acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons) telles que l'habileté à s'asseoir 30 secondes ou à se tenir debout 3 secondes, selon des résultats à un suivi médian de 14,5 mois après l'administration;

- potentiellement prévenir le recours à une assistance respiratoire ou nutritionnelle et assurer la survie sans assistance respiratoire permanente, selon des résultats à un suivi médian de 14,5 mois après l'amorce du traitement;
- entraîner des effets indésirables non graves liés au traitement, selon des résultats après un suivi médian de 14,5 mois.

Considérant la nature parcellaire et préliminaire des résultats actuellement disponibles dans la littérature, il faudra attendre la publication des résultats dans un journal révisé par les pairs pour pleinement apprécier les bienfaits et les risques. En attendant, les niveaux de preuve scientifique attribués pour l'ensemble des paramètres ont été jugés, pour le moment, comme étant insuffisants.

Le détail de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt est disponible dans les annexes complémentaires au tableau F-2.

Les données actuellement disponibles confirment toutefois l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche pour documenter les avantages et les risques à moyen et à long terme de l'OA pour cette population. Un essai clinique est toujours en cours de réalisation (SPR1NT) et les résultats finaux de l'étude complétée sont encore en attente d'être publiés dans un journal révisé par les pairs. Ces résultats permettront de mieux apprécier les effets de l'OA et d'augmenter le niveau de preuve scientifique pour l'ensemble des paramètres cliniques d'intérêt.

3.3.2. Personnes de moins de 6 mois atteintes d'AS 5q de type 1

Les résultats concernant l'efficacité et l'innocuité de l'OA chez des personnes ayant un diagnostic génétique d'AS 5q de type 1 âgées de moins de 6 mois sont rassemblés dans cette section.

3.3.2.1. Développement moteur

Des résultats concernant l'effet de l'OA sur le développement moteur chez des personnes atteintes d'AS 5q de type 1, obtenus en utilisant l'outil CHOP-INTEND ainsi que l'évaluation de l'atteinte de certaines habiletés motrices, sont présentés dans deux articles, l'un concernant l'étude START [Mendell *et al.*, 2017] et l'autre concernant l'étude STR1VE-US [Day *et al.*, 2021], ainsi que dans un résumé de conférence concernant l'étude STR1VE-EU [Mercuri *et al.*, 2020a]. Une quatrième publication compare les participants de l'étude START recevant une dose thérapeutique d'OA à des participants non traités de l'étude NeuroNEXT [Al-Zaidy *et al.*, 2019].

Fonction motrice

L'effet de l'OA sur l'évolution du score CHOP-INTEND a été mesuré en tant que paramètre exploratoire à différents temps de suivi allant de 1 mois à 24 mois dans les publications des études START [Mendell *et al.*, 2017], STR1VE-US [Day *et al.*, 2021] et STR1VE-EU [Mercuri *et al.*, 2020a]. Il en résulte une augmentation du nombre de points du score CHOP-INTEND en fonction du temps de suivi. Ainsi, à la suite du premier mois après la thérapie génique à l'aide de l'OA à une dose thérapeutique, le score CHOP-INTEND a augmenté en moyenne de 9,8 ($p < 0,001$) dans l'étude START, de $6,9 \pm 5,35$ dans l'étude STR1VE-US et de 5,9 points dans l'étude STR1VE-EU. Après 3 mois suivant le traitement, les études START, STR1VE-US et STR1VE-EU ont montré que la thérapie génique permettait une augmentation moyenne du score CHOP-INTEND respectivement de 15,4 ($p < 0,001$), $11,7 \pm 6,40$ et 10,1 points. Après 6 mois suivant l'administration de l'OA, les participants des études STR1VE-US et STR1VE-EU obtiennent respectivement une augmentation moyenne de $14,6 \pm 7,04$ et 13,3 points au score CHOP-INTEND. Finalement, au moment de la publication de l'étude START [Mendell *et al.*, 2017] qui présentait des résultats avec un temps de suivi variable, le changement moyen du score CHOP-INTEND montrait une augmentation de 24,6 points. Seule l'étude START présentait des analyses statistiques, qui s'avéraient significatives par rapport au score initial, bien que ces résultats demeurent exploratoires. Il est à noter que les résultats présentés concernant les études STR1VE-US et STR1VE-EU sont issus d'analyses intermédiaires et que les données de certains participants étaient manquantes dans les résultats de 3 mois et plus suivant l'intervention. D'autre part, les auteurs de la publication de l'étude START [Mendell *et al.*, 2017] ont montré que 92 % (11/12) des sujets recevant une dose thérapeutique d'OA avaient, au moment de l'analyse, un score CHOP-INTEND de 40 points et plus.

Al-Zaidy et ses collaborateurs [2019] ont comparé différents domaines de l'outil d'évaluation CHOP-INTEND des participants de l'étude START traités avec la dose thérapeutique d'OA de $2,0 \times 10^{14}$ vg / kg à ceux de l'étude NeuroNEXT (AS sans traitement), les sujets étant appariés selon l'âge, le genre, le poids à la naissance et la taille. Il s'est avéré que les scores moyens CHOP-INTEND, après 24 mois de suivi, étaient de 56,5 points chez les sujets traités et de 5,3 points chez les sujets non traités. Tous les participants de l'étude START avaient obtenu, après 24 mois, une augmentation d'au moins 4 points au score CHOP-INTEND, alors qu'aucun des sujets non traités n'a obtenu un tel gain. Comme il a été mentionné précédemment, 92 % des participants de l'étude START avaient atteint après 24 mois un score CHOP-INTEND de 40 points et plus alors que personne de l'étude NeuroNEXT n'a atteint ce score. L'analyse de la variation du score CHOP-INTEND (moyenne des moindres carrés) a montré une différence statistiquement significative entre les sujets traités et ceux non traités ($+2,81$ vs $-2,15$; $p < 0,0001$).

Acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons)

Les études START [Mendell *et al.*, 2017], STR1VE-US [Day *et al.*, 2021] et STR1VE-EU [Mercuri *et al.*, 2020a] ont toutes évalué la fonction motrice de participants de moins de 6 mois atteints d'AS 5q et traités à l'aide de l'OA à une dose thérapeutique en appréciant l'atteinte de nouvelles fonctions motrices. Les études STR1VE-US et STR1VE-EU avaient comme paramètre primaire l'évaluation de l'habileté à s'asseoir à 18 mois, soit pendant une durée de 30 secondes (STR1VE-US) ou de 10 secondes (STR1VE-EU). Les résultats présentés dans l'article de l'étude STR1VE-US montrent que 59 % (IC 97,5 % : 36-100) des 22 sujets ont acquis cette habileté pendant 30 secondes à 18 mois [Day *et al.*, 2021]. Quant à l'étude STR1VE-EU, les données préliminaires du résumé de conférence publié [Mercuri *et al.*, 2020a] ne permettent pas d'apprécier l'habileté à s'asseoir pendant 10 secondes puisque seulement 4 des sujets avaient atteint l'âge de 18 mois au moment de la tombée des résultats. L'acquisition de l'habileté à s'asseoir a également été étudiée comme paramètre exploratoire. Dans l'étude START, à différents temps de suivi (17,9 – 25,6 mois) chez des enfants ayant atteint un âge de 20,6 à 32,4 mois, l'évaluation de ce paramètre exploratoire montrait que l'habileté à s'asseoir pendant 5 secondes a été acquise chez 92 % (11/12) des sujets, pendant 10 secondes chez 83 % (10/12) des sujets et pendant 30 secondes chez 75 % (9/12) des sujets [Mendell *et al.*, 2017]. Dans l'étude STR1VE-EU, 24 % des participants (8/33) après une durée de temps variable de 18 mois ou moins ont acquis l'habileté à s'asseoir sans aide pendant 30 secondes [Mercuri *et al.*, 2020a]. Les études START, STR1VE-US et STR1VE-EU ont également évalué comme paramètre exploratoire l'atteinte de diverses autres fonctions motrices. Le contrôle de la tête était atteint chez 92 % (11/12) des sujets de l'étude START après un suivi allant de 17,9 à 25,6 mois [Mendell *et al.*, 2017], chez 63 % des sujets (20/32) de l'étude STR1VE-EU après un suivi de 18 mois ou moins [Mercuri *et al.*, 2020a] et chez 85 % (17/20) des participants de l'étude STR1VE-US après un suivi de 18 mois [Day *et al.*, 2021]. La capacité de se retourner était atteinte chez 75 % (9/12) des sujets de l'étude START après un suivi allant de 17,9 à 25,6 mois [Mendell *et al.*, 2017], chez 25 % (8/32) des sujets de l'étude STR1VE-EU après 18 mois ou moins [Mercuri *et al.*, 2020a] et chez 59 % (13/22) des participants de l'étude STR1VE-US après un suivi de 18 mois [Day *et al.*, 2021]. Finalement, concernant d'autres habiletés moins souvent acquises, l'étude START a montré que 2/12 sujets pouvaient ramper, se tenir debout et marcher seuls après un suivi allant de 17,9 à 25,6 mois [Mendell *et al.*, 2017], l'étude STR1VE-US a évalué que 1/22 sujet pouvait se tenir debout et marcher seul après un suivi de 18 mois [Day *et al.*, 2021], et l'étude STR1VE a évalué que 1/32 sujet pouvait marcher seul après un suivi de 18 mois ou moins [Mercuri *et al.*, 2020a].

D'autre part, la publication d'Al-Zaidy [2019], qui a comparé les sujets de l'étude START traités avec la dose thérapeutique d'OA de $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg à ceux de l'étude NeuroNEXT (participants sans traitement appariés selon l'âge, le genre, le poids à la naissance et la taille) en ce qui a trait à l'atteinte des habiletés à s'asseoir 5, 10 et 30 secondes ainsi qu'à se tenir debout et marcher sans assistance, a mis en lumière que seuls certains patients traités avec l'OA atteignaient ces nouvelles habiletés motrices et aucun chez les patients sans traitement.

3.3.2.2. Fonction respiratoire

Des résultats préliminaires concernant l'effet de l'OA à une dose thérapeutique sur le recours à des besoins cliniques associés à la fonction respiratoire chez des sujets atteints d'AS 5q de type 1 sont présentés dans 4 publications rapportant les données de 3 études cliniques, soit 2 articles, l'un concernant l'étude START [Mendell *et al.*, 2017] et l'autre l'étude STR1VE-US [Day *et al.*, 2021], ainsi que 2 résumés de conférence, l'un concernant les études START à long terme [Mercuri *et al.*, 2020a] et l'autre l'étude STR1VE-EU [Mercuri *et al.*, 2020a].

Dans l'étude START de phase 1, le besoin d'assistance respiratoire était un paramètre d'évaluation secondaire. Les résultats de cette étude montrent que 58 % des 12 sujets ayant reçu l'OA à une dose thérapeutique avaient recours à une assistance respiratoire après un suivi allant de 17,9 à 25,6 mois, ce qui représente 25 % plus de sujets qu'au moment de l'amorce du traitement. Toutefois, aucun des 12 sujets n'a eu besoin d'une assistance respiratoire permanente (≥ 16 heures par jour pendant ≥ 14 jours consécutifs) à l'âge de 20 mois [Mendell *et al.*, 2017]. Près de 1 an plus tard, des données d'analyses intermédiaires de l'étude START à long terme (environ 3 ans suivant le début de l'étude), publiées dans un résumé de conférence montrent que ces mêmes sujets demeurent exempts d'assistance respiratoire permanente [Mendell *et al.*, 2019]. L'étude STR1VE-US avait également comme paramètre secondaire l'évaluation du besoin d'assistance respiratoire. Les résultats présentés dans un résumé de conférence montrent que, chez les 22 sujets à l'étude, 82 % (IC 97,5 % : 59,7-100) n'avaient pas besoin d'assistance respiratoire à l'âge de 18 mois alors que toutes les personnes atteintes d'AS et faisant partie d'une cohorte d'histoire naturelle y avaient eu recours ($p < 0,0001$) [Day *et al.*, 2021]. Dans l'étude STR1VE-EU, le besoin d'assistance respiratoire était un paramètre d'évaluation exploratoire et seulement 1 des 32 sujets en vie a eu besoin d'une assistance respiratoire permanente à la date de tombée des résultats pour la publication du résumé de conférence, soit 18 mois ou moins après l'administration de l'OA [Mercuri *et al.*, 2020a].

3.3.2.3. Fonction oropharyngée

L'évaluation du recours à une assistance nutritionnelle a été étudiée dans l'étude STR1VE-US comme paramètre secondaire. Dans l'article, les auteurs rapportent que 32 % (7/22) des sujets ont eu recours à une assistance nutritionnelle, que, parmi ceux ayant effectué un test de déglutition, 89 % (17/19) se nourrissaient exclusivement par la bouche et que 55 % (12/22) avaient la capacité de tolérer des liquides clairs [Day *et al.*, 2021]. Dans l'étude START, le recours à une assistance nutritionnelle a été étudié comme paramètre exploratoire après un suivi allant de 17,9 à 25,6 mois. Les auteurs montrent que 50 % (6/12) des sujets de la cohorte 2 ont eu besoin d'une telle assistance à la fin du protocole. Cette proportion représente une augmentation de 8 % pour le besoin d'assistance nutritionnelle comparativement au début de l'étude. Il est aussi rapporté que 92 % (11/12) des sujets ont acquis la capacité à avaler et à parler à la fin du protocole [Mendell *et al.*, 2017].

3.3.2.4. Survie

L'effet de l'OA à une dose thérapeutique sur la survie, chez des participants de moins de 6 mois atteints d'AS 5q de type 1, a été rapporté comme résultat principal dans l'étude STRIVE-US [Day *et al.*, 2021] et exploratoire dans 2 études cliniques (START et STRIVE-EU). Dans l'étude STRIVE-US, le taux de survie sans ventilation permanente à l'âge de 14 mois était de 91 % (IC 95 % : 79-100) comparativement à 26 % (IC 95 % : 8-44) pour une cohorte d'histoire naturelle ($p < 0,0001$) [Day *et al.*, 2021]. Dans l'étude START, la survie après un suivi allant de 17,9 à 25,6 mois de traitement était de 100 % [Mendell *et al.*, 2017]. En comparaison, chez des participants de l'étude NeuroNEXT ayant des caractéristiques analogues à celles des participants de l'étude START, le taux de survie sans traitement était de 19 % [Al-Zaidy *et al.*, 2019]. Finalement, le taux de survie sans ventilation permanente publié dans un résumé de conférence présentant des résultats intérimaires de l'étude STRIVE-EU était de 97 % (32/33) après 18 mois ou moins de traitement [Mercuri *et al.*, 2020a].

3.3.2.5. Innocuité

Un article présente comme paramètre d'évaluation principal des résultats intermédiaires concernant les effets indésirables liés à l'OA survenus chez les participants de l'étude START [Mendell *et al.*, 2017]. Selon ces résultats, 1 des 3 sujets de cette étude ayant reçu une dose de $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg d'OA et 3 des 12 sujets ayant reçu une dose de $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg ont subi des effets indésirables liés au traitement, qui s'avéraient pour chacun des cas être un niveau élevé d'aminotransférases. Les auteurs rapportent que des effets indésirables liés au traitement de grade 4 ont été observés chez 2 des 15 sujets. Un article présente également des résultats exploratoires concernant les effets indésirables liés au traitement pour les participants de l'étude STRIVE-US [Day *et al.*, 2021]. On dénombre que 55 % (12/22) des participants ont eu un effet indésirable lié au traitement, principalement de la pyrexie (55 %, 12/22). Pour les effets indésirables graves liés au traitement, 14 % des participants (3/22) en ont eu, principalement un niveau d'aminotransférases hépatiques élevé (9 %, 2/22). Pour l'étude STRIVE-EU, les auteurs rapportent que les EI rapportés concordent avec ceux observés dans le programme de développement de l'OA.

EN BREF

Dans un contexte de maladie rare, telle l'AS, les plans d'études possibles sont limités et des comparaisons avec un placebo sont souvent éthiquement impossibles à réaliser, surtout s'il existe un traitement. Bien que ces limites soient considérées dans l'appréciation des niveaux de preuve scientifique, d'autres facteurs influencent aussi celle-ci tels que ceux définis précédemment dans la section sur la méthodologie. Rappelons qu'ici l'appréciation des niveaux de preuve scientifique par paramètre d'intérêt se base uniquement sur les données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux, sans considérer les savoirs expérientiels ou d'autres dimensions définissant la valeur

thérapeutique (populationnelle, socioculturelle, clinique [qualité de vie et expérience de soins]), laquelle guide généralement les recommandations cliniques ou d'inscription aux listes de médicaments. La valeur thérapeutique de l'OA a été appréciée lors de l'évaluation à des fins de remboursement par l'INESSS en décembre 2020 et elle le sera à nouveau lors de la réévaluation du médicament en 2023 à la lumière des nouvelles données scientifiques.

Personnes avec un diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1 âgées de moins de 6 mois

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur deux articles dont la qualité méthodologique, selon la grille de l'ASPC, a été jugée faible, qui concernent les études START (étude clinique ouverte de phase 1, 15 participants) et STR1VE-US (étude clinique ouverte de phase 3, 22 participants), sur un résumé de conférence présentant des résultats de l'étude STR1VE-EU (étude clinique ouverte de phase 3, 33 participants) dont la qualité méthodologique était impossible à évaluer et sur une étude de cohorte comparative (START vs NeuroNEXT, 28 participants) dont la qualité méthodologique a été jugée faible, l'OA pourrait :

- potentiellement apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice, notamment en augmentant de plus de 10 points, sur un suivi de six mois, le score moyen CHOP-INTEND, bien que les résultats soient de nature exploratoire. Des incertitudes demeurent pour établir un lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention et des données supplémentaires sont nécessaires. C'est pourquoi le niveau de preuve scientifique pour ce paramètre a été jugé, pour le moment, comme étant insuffisant;
- apporter des bénéfices pour l'acquisition de nouvelles habiletés motrices telles que l'habileté à s'asseoir 30 secondes, paramètre d'évaluation primaire de l'étude STR1VE-US. Les résultats montrent que 59 % des 22 sujets ont acquis cette habileté pendant 30 secondes à 18 mois (59 %, intervalle de confiance (IC) à 97,5 % : 36-100) comparativement à 0 % pour une cohorte provenant de données de recherche clinique neuromusculaire pédiatrique (DRCNP) ($p < 0,0001$). Le niveau de preuve scientifique associé à ce paramètre est jugé, pour l'heure, comme étant faible;
- apporter des bienfaits relatifs à la diminution du recours à une assistance respiratoire permanente, paramètre d'évaluation secondaire pour les études START et STR1VE-US. Dans l'étude START, 58 % des 12 sujets ayant reçu l'OA à une dose thérapeutique ont eu recours à une assistance respiratoire après 24 mois, ce qui représente 25 % plus de sujets qu'au moment de l'amorce du traitement. De plus, l'étude STR1VE-US montre que

chez les 22 participants à l'étude, 82 % (18) n'avaient pas besoin d'une assistance respiratoire à l'âge de 18 mois (82 %, IC 97.5 % : 59,7-100). Dans la cohorte provenant de DRCNP, tous les participants ont eu recours à une assistance respiratoire ($p < 0,0001$). Le niveau de preuve scientifique pour ce paramètre a été jugé, pour le moment, comme étant faible;

- potentiellement aider la fonction oropharyngée, paramètre secondaire de l'étude STR1VE-US. Selon cette étude, 32 % des 22 sujets ont eu recours à une assistance nutritionnelle 18 mois ou moins après l'administration de l'OA, 86 % (19) se nourrissaient exclusivement par la bouche et 55 % (12) avaient la capacité de tolérer des liquides clairs. Ces résultats semblent être corroborés par les données exploratoires de l'étude START. Le niveau de preuve scientifique pour ce paramètre est jugé, pour l'instant, comme étant faible;
- assurer la survie, à l'intérieur d'une période de suivi entre 18 et 24 mois. Le taux de survie sans ventilation permanente à l'âge de 14 mois a été de 91 % (91 %, IC 97,5 % : 79-100) dans l'étude STR1VE-US comparativement à 26 % (26 %, IC 97,5 % : 8-44) pour la cohorte provenant de DRCNP ($p < 0,0001$). Dans l'étude START, la survie générale est de 100 %, après 24 mois de traitement. En comparaison, chez des participants de l'étude NeuroNEXT ayant des caractéristiques analogues à celles des participants de l'étude START, le taux de survie sans traitement était de 19 %. Le niveau de preuve scientifique pour ce paramètre a été jugé, selon les données actuellement disponibles, comme étant faible;
- entraîner des effets indésirables liés au traitement, mais rarement considérés comme étant graves selon les résultats des études START, STR1VE-US et STR1VE-EU. Le niveau de preuve scientifique associé à l'innocuité a été jugé comme étant faible.

Le détail de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt est disponible dans les annexes complémentaires au tableau F-2.

Les données actuellement disponibles confirment toutefois l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche pour documenter les avantages et les risques à moyen et à long terme de l'OA pour cette population. Des essais cliniques sont toujours en cours de réalisation (START) et les résultats finaux d'études complétées sont encore en attente d'être publiés dans un journal révisé par les pairs. Ces résultats permettront de mieux apprécier les effets de l'OA et d'augmenter le niveau de preuve scientifique pour l'ensemble des paramètres cliniques d'intérêt.

4. NUSINERSEN

4.1. Mécanisme d'action

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 une production de la protéine SMN de pleine longueur et fonctionnelle. Cette protéine joue un rôle important pour le bon fonctionnement du système neuromusculaire. Chez les personnes atteintes d'AS, le gène *SMN1* a une absence d'exon 7, ce qui entraîne un faible taux de protéine SMN. Seul le gène *SMN2* produira alors la protéine SMN, dont le taux sera influencé par le nombre de copies de *SMN2* présentes chez la personne atteinte d'AS. Cependant, seulement 5 à 10 % des ARNm de *SMN2* possèdent l'exon 7 et peuvent produire une protéine SMN fonctionnelle [Mercuri *et al.*, 2018]. Ce médicament, sous forme liquide, est injecté dans le liquide céphalorachidien par voie intrathécale, car il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Les personnes traitées avec ce médicament reçoivent trois doses d'attaque à 14 jours d'intervalle, une quatrième dose d'attaque environ 30 jours après, suivie par une dose d'entretien tous les 4 mois. Le dosage indiqué est de 12 mg par injection.

L'injection intrathécale permet une distribution du médicament aux tissus du système nerveux central [Biogen Canada, 2020]. Les valeurs médianes de temps pour atteindre une concentration maximale plasmatique varient entre 1,7 et 6 heures. La demi-vie du nusinersen est de 135 à 177 jours dans le liquide céphalorachidien et de 63 à 87 jours dans le plasma [Biogen Canada, 2020]. L'excrétion du médicament se fait principalement par voie urinaire. Selon l'information disponible dans la monographie, le nusinersen n'a pas de contre-indication absolue à son administration [Biogen Canada, 2020].

4.2. Description des études retenues

En date du 1^{er} mai 2021, 11 études cliniques portant sur le nusinersen par administration intrathécale et traitant de l'efficacité et de l'innocuité étaient enregistrées sur le site ClinicalTrials.gov (CS1, NCT01494701, NCT01839656, ENDEAR, CHERISH, CS2, CS12, NURTURE, DRK00015702, EMBRACE, SHINE). Selon l'information disponible, deux études sont en cours (NURTURE et SHINE) et les neuf autres ont un statut complété. Huit publications d'articles découlant de ces études enregistrées et répondant aux critères d'inclusion relatifs aux questions d'évaluation ont été retenues. De plus, 16 autres publications d'articles ont été repérées par la recherche systématique (études non enregistrées), pour un total de 24 articles retenus concernant le nusinersen. Aucune revue systématique avec méta-analyse répondant aux questions d'évaluation et présentant des résultats par population et paramètres d'intérêt ciblés n'a été repérée. Une description sommaire de l'ensemble des études enregistrées et des publications retenues est présentée dans les tableaux 3 et 4, suivie par une description narrative des publications retenues.

Les caractéristiques détaillées et les résultats d'intérêt des articles publiés sont présentés dans les tableaux D-4 à D-27 de l'annexe D et les tableaux E-8 à E-31 de l'annexe E.

Tableau 3 Présentation des études enregistrées recensées concernant le nusinersen

N° NCT	Nom	Devis	Nombre de copies SMN2	Intervention	Voie d'administration	Comparateur	Paramètres d'évaluation primaires	Population : âge (n ^{bre})	Durée	Statut	Résultats disponibles
NCT01494701	CS1	Étude ouverte de phase 1	n.d.	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Innocuité et tolérance au nusinersen à 7 ou 28 jours post-injection	2 à 14 ans (28)	2 ans	Terminée	1 article [Chiriboga <i>et al.</i> , 2016]
NCT01780246	n.d.	Étude ouverte de phase 1	n.d.	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Innocuité du nusinersen à 9 et 14 mois post-injection	2 à 14 ans (28)	1 an	Terminée	
NCT01839656	n.d.	Étude ouverte de phase 2	n.d.	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Amélioration du score de développement moteur et atteinte d'habiletés motrices mesurés avec l'échelle HINE-2 à 18 mois post-injection	3 semaines à 7 mois (20)	4 ans	Terminée	1 article [Finkel <i>et al.</i> , 2016]
NCT02193074	ENDEAR	ECRA de phase 3	2	nusinersen	Injections intrathécales	Placébo	Atteinte de jalons moteurs et survie sans événement à 6 mois post-injection	1 à 7 mois (122)	2 ans	Terminée	1 article [Finkel <i>et al.</i> , 2017]
NCT02292537	CHERISH	ECRA de phase 3	n.d.	nusinersen	Injections intrathécales	Placébo	Amélioration du score de développement moteur à l'aide de l'échelle HFMSE à 15 mois post-injection	2 à 12 ans (126)	3 ans	Terminée	1 article [Mercuri <i>et al.</i> , 2018]
NCT01703988	CS2	Étude ouverte de phases 1 et 2	n.d.	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Variations de score de développement moteur avec 3 échelles différentes (HFSME, ULM et 6MWT) et innocuité aux jours 1 150	2 et 15 ans	3 ans	Terminée	1 article [Darras <i>et al.</i> , 2019a]

N° NCT	Nom	Devis	Nombre de copies SMN2	Intervention	Voie d'administration	Comparateur	Paramètres d'évaluation primaires	Population : âge (n ^{bre})	Durée	Statut	Résultats disponibles
NCT02052791	CS12	Étude ouverte de phase 1	n.d.	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Variations de score de développement moteur avec 3 échelles différentes (HFSME, ULM et 6MWT) et innocuité aux jours 1 150	2 et 15 ans	3 ans	Terminée	
NCT02386553	NURTURE	Étude ouverte de phase 2	2 ou 3	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Incidence de décès ou d'intervention respiratoire après environ 3 ans	3 à 42 jours	10 ans	En cours, recrutement terminé	1 article [De Vivo <i>et al.</i> , 2019]
DRK00015702	n.d.	ENCAA	n.d.	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Variation de score de développement moteur avec l'échelle HFMSE après 14 mois	16 à 65 ans	14 mois	Terminée	1 article [Hagenacker <i>et al.</i> , 2020].
NCT02462759	EMBRACE	ECRA ouvert de phase 2	2 ou 3	nusinersen	Injections intrathécales	Placébo (pour partie 1)	Innocuité et tolérance au nusinersen mesurées tout au long de l'étude jusqu'à la dernière visite au jour 183, 302 ou 422	0 et 18 mois	3 ans	Terminée	1 article [Acsadi <i>et al.</i> , 2021]
NCT02594124	SHINE	Étude ouverte à l'aveugle de phase 3	n.d.	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Innocuité; anomalies des signes vitaux; anomalies du poids; anomalies neurologiques; anomalies des analyses de laboratoire; anomalies dans la coagulation; anomalies dans l'ECG; changement de médication	Tout âge	1814 jours	En cours, recrutement terminé	Aucun, seulement des résumés de conférence (rejetés)

L'étude enregistrée présentée sur fond gris n'a aucun résultat publié dans un journal révisé par les pairs.

Tableau 4 Présentation des études analytiques non comparatives recensées concernant le nusinersen

Auteurs	Devis	Nombre de copies SMN2	Intervention	Voie d'administration	Comparateur	Outcomes primaires	Population : âge (n ^{bre})	Durée	Statut	Résultats disponibles
Aragon-Gawinska <i>et al.</i>	ENCAA	n.d.	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Survie; besoin d'assistance respiratoire; besoin d'assistance nutritionnelle Score total au HINE-2, au CHOP-INTEND, au MFM 20 ou au MFM 32 après 2 mois et 6 mois	8,3 à 113,1 mois (33)	6 mois	Terminée	1 article [Aragon-Gawinska <i>et al.</i> , 2018]
Audic <i>et al.</i>	ENCAA	2, 3 ou 4	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Différence au score total au HINE-2 ou au MFM; besoin d'assistance nutritionnelle et respiratoire après 1 an	2 à 17 ans (204)	1 an	Terminée	1 article [Audic <i>et al.</i> , 2020]
Chan <i>et al.</i>	ENCAA	1, 2 ou 3	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Survie; augmentation de 5 points et plus au HINE-1; augmentation de 4 points et plus au CHOP-INTEND; atteinte de jalons moteurs; besoin de ventilation après 10 mois	0,35 à 294 mois (40)	10 mois	Terminée	1 article [Chan <i>et al.</i> , 2021]
Chen <i>et al.</i>	Descriptif	2 ou 3	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Besoin d'assistance respiratoire; assistance nutritionnelle; fonction bulbaire après 2 ans	2,7 à 178,6 mois (15)	24 mois	Terminée	1 article [Chen <i>et al.</i> , 2021]
De Wel <i>et al.</i>	ENCAA	3, 4 ou 5	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Score au 6MWT, au HFMSE, au RULM après 14 mois	35,11 ± 11,72 ans (16)	14 mois	Terminée	1 article [De Wel <i>et al.</i> , 2021]
Gomez-Garcia <i>et al.</i>	Cohorte	n.d.	nusinersen	Injections intrathécales	Les patients atteints d'AS de type 2 ont été comparés à des contrôles de nos centres non traités avec le nusinersen	Performance des muscles respiratoires; fonction pulmonaire; score au MFM et au HINE-2 après 14 mois	3,5 à 11,5 ans pour groupe traitement 9,3 ± 1,9 ans pour la cohorte contrôle (30)	14 mois	Terminée	1 article [Gomez-Garcia de la Banda <i>et al.</i> , 2021]
Konersman <i>et al.</i>	ENCAA	1, 2, 3, 4 ou plus	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Score au HFMSE, au HINE-2, au RULM, au CHOP-INTEND après 22 mois	5 à 58 ans (35)	22 mois	Terminée	1 article [Konersman <i>et al.</i> , 2021]
Lavie <i>et al.</i>	Descriptif	2, 3 ou inconnu	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Utilisation de ventilation assistée (partielle ou permanente) après 2 ans	1 à 184 mois (20)	2 ans	Terminée	1 article [Lavie <i>et al.</i> , 2021]
Maggi <i>et al.</i>	ENCAA	2, 3, 4 ou inconnu	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Score au HFMSE, au RULM, au 6MWT; innocuité après 14 mois	18 à 72 ans (116)	14 mois	Terminée	1 article [Maggi <i>et al.</i> , 2020]

Auteurs	Devis	Nombre de copies SMN2	Intervention	Voie d'administration	Comparateur	Outcomes primaires	Population : âge (n ^{bre})	Durée	Statut	Résultats disponibles
Mendonça <i>et al.</i>	Cohorte	2, 3 ou 4	nusinersen	Injections intrathécales	Contrôle sans nusinersen	Score au HFMSE et au CHOP-INTEND après 24 mois	Nusinersen : 10,6 ans Contrôle : 10,2 ans (67)	24 mois	Terminée	1 article [Mendonça <i>et al.</i> , 2021]
Olsson <i>et al.</i>	ENCAA	2	nusinersen	n.d.	Aucun	Changement de score du CHOP-INTEND à 6 mois	14,4 ± 24,0 mois (12)	2 à 6 mois	Terminée	1 article [Olsson <i>et al.</i> , 2019]
Osredkar <i>et al.</i>	ENCAA	2, 3 ou 4	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Score au CHOP-INTEND, au HFMSE, au HFMS et au MFM après 14 mois	0,2 à 18,8 ans (61)	14 mois	Terminée	1 article [Osredkar <i>et al.</i> , 2021]
Pane <i>et al.</i>	ENCAA	1, 2, 3 ou 4	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Score total au CHOP-INTEND et au HINE-2 à T1 (12 mois) et T2 (24 mois)	0,2 à 15,92 mois (68)	24 mois	Terminée	1 article [Pane <i>et al.</i> , 2021]
Pechmann <i>et al.</i>	ENCAA	2 ou moins, 3 ou plus ou inconnu	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Changement de score du CHOP-INTEND à 6 mois	1 à 93 mois (61)	6 mois	Terminée	1 article [Pechmann <i>et al.</i> , 2018]
Szabo <i>et al.</i>	ENCAA	2, 3 ou 4	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Score total du CHOP-INTEND, au HFMSE, au RULM et au 6MWT aux jours 63, 185, 307, 429 et 551	0,4 à 17,9 ans (54)	551 jours	Terminée	1 article [Szabo <i>et al.</i> , 2020]
Walter <i>et al.</i>	ENCAA	3 ou 4	nusinersen	Injections intrathécales	Aucun	Score au HFMSE, au 6MWT, au RULM; évaluation de la fonction pulmonaire; innocuité à 300 jours	35,11 ± 11,72 ans (15)	300 jours	Terminée	1 article [Walter <i>et al.</i> , 2019]

L'étude CS1 (NCT01494701) et son extension (NCT01780246) sont des études ouvertes de phase 1 dont les résultats ont été publiés dans un article scientifique [Chiriboga *et al.*, 2016]. Le statut actuel des études est à l'état de complété. L'intervention s'est réalisée avec 4 doses différentes de nusinersen (1, 3, 6 ou 9 mg) par injections intrathécales, chez des personnes âgées de 2 à 14 ans avec une anomalie documentée du gène SMN1, des signes cliniques d'AS et une espérance de vie de plus de 2 ans au moment de l'entrée dans l'étude. Les paramètres d'évaluation principaux étudiés étaient l'innocuité et la tolérance au nusinersen à 7 ou 28 jours puis entre 9 et 14 mois après le début du traitement. Les paramètres d'évaluation exploratoires étaient la variation du score de développement moteur à l'aide de l'échelle HFMSE et la qualité de vie aux jours 1, 29, 85 et entre 9 et 14 mois après le début du traitement. Pour cette étude, 28 personnes ont été recrutées dans 4 centres aux États-Unis. L'étude a été financée par Biogen et Ionis Pharmaceuticals, Inc. Le devis ouvert et l'absence de comparateur peuvent poser un enjeu selon les paramètres d'évaluation ciblés par les auteurs. Par ailleurs, au-delà des limites associées au plan d'étude, notons également la petite taille de l'échantillon et la courte période de suivi. La qualité méthodologique de la publication découlant de ces études cliniques a été jugée comme étant faible.

L'étude NCT01839656 est une étude ouverte de phase 2 sans groupe comparateur dont les résultats ont été publiés dans un article scientifique [Finkel *et al.*, 2016]. Le statut actuel de l'étude est à l'état de complété. L'intervention consistait en des injections intrathécales de nusinersen avec des dosages de 6 mg ou 12 mg aux jours 1, 15, 85 et 12 mg au jour 253 puis tous les 4 mois. Les personnes incluses dans cette étude étaient âgées de 3 semaines à 7 mois avec un diagnostic génétique d'AS, avaient des symptômes cliniques apparus entre 3 semaines et 6 mois, devaient recevoir une hydratation et une nutrition adéquate et avaient un âge gestationnel entre 35 et 42 semaines. Les paramètres d'évaluation principaux étaient l'innocuité, l'amélioration du score de développement moteur avec l'échelle HINE-2 et l'atteinte d'habiletés motrices. Les paramètres secondaires étaient le développement moteur évalué à l'aide de l'échelle CHOP-INTEND, la survie, le besoin d'assistance respiratoire et la concentration du nusinersen plasmatique et dans le liquide cébrospinal. L'étude a inclus 20 personnes recrutées dans 4 centres aux États-Unis et au Canada. L'étude a été financée par Biogen et Ionis Pharmaceuticals, Inc. Le devis ouvert, l'absence de comparateur et la petite taille de l'échantillon peuvent poser un enjeu selon les paramètres d'évaluation ciblés par les auteurs. De plus, les comparaisons avec une cohorte historique [Finkel *et al.*, 2014] doivent être interprétées avec prudence, car un biais en faveur du groupe recevant le traitement est possible. La qualité méthodologie a été jugée comme étant faible.

L'étude ENDEAR (NCT02193074) est un ECRA de phase 3 dont les résultats des analyses intermédiaires sont présentés dans un article scientifique [Finkel *et al.*, 2017]. Le statut actuel de l'étude est à l'état de terminé à la suite d'analyses intermédiaires favorables à l'intervention. En effet, une décision a été prise afin de permettre aux personnes incluses d'être admises dans une autre étude à devis ouvert (SHINE; NCT02594124). L'intervention consistait en des injections intrathécales de nusinersen avec une dose de 12 mg aux jours 1, 15, 29, 64 puis une maintenance aux jours 183 et 302. Pour le groupe contrôle, le traitement placebo consistait en des injections

intrathécales simulées aux mêmes jours que pour le groupe traitement. Les participants inclus étaient âgés de 1 à 7 mois avec un diagnostic génétique d'AS, deux copies de *SMN2* et des symptômes et signes cliniques à six mois ou moins de vie. Les paramètres d'évaluation principaux étaient l'augmentation ≥ 1 de jalons moteurs avec l'outil d'évaluation HINE-2 et la survie sans événement (décès ou besoin d'assistance respiratoire) six mois après l'inclusion du dernier participant en date du 15 juin 2016 (résultats intermédiaires) et lors de la dernière visite du dernier participant en date du 21 novembre 2016 (soit aux jours 183, 302 ou 394). Les paramètres d'évaluation secondaires étaient l'amélioration de ≥ 4 points au score de développement moteur de l'échelle CHOP-INTEND, la survie, le besoin d'assistance respiratoire et l'innocuité lors de la dernière visite du dernier participant, également en date du 21 novembre 2016. Dans cette étude, 122 participants ont été recrutés dans 31 centres de 13 pays. L'étude a été financée par Biogen et Ionis Pharmaceuticals, Inc. En dépit de la force du plan d'étude, certaines limites et incertitudes ont été notées. Premièrement, les participants du groupe traitement ont eu une apparition des symptômes et un diagnostic à un âge plus jeune que ceux du groupe contrôle (12,6 vs 17,5 semaines et 7,6 vs 9,6 respectivement) et avaient recours à une assistance respiratoire en plus grande proportion que ceux du groupe contrôle en début d'étude (26 % vs 15 %). De plus, les auteurs rapportent ne pas avoir fait de comparaisons pour quantifier les différences. Deuxièmement, le suivi de l'étude a été interrompu après des résultats intermédiaires satisfaisants, de sorte que la période de suivi a été plus courte que celle initialement prévue. La qualité méthodologique de l'étude a été jugée comme étant moyenne à la suite de son évaluation avec la grille de l'ASPC. Cette grille indique qu'une qualité méthodologique jugée élevée doit avoir obtenu un classement fort pour la plupart des éléments à évaluer, voire tous. Or, pour cette étude, parmi les 14 éléments à évaluer, 7 ont obtenu un classement moyen ou faible. Ces éléments concernaient les critères suivants : évaluation de la population à l'étude et de la méthode d'échantillonnage, validité interne, contrôle de la confusion et évaluation de l'applicabilité.

L'étude CHERISH (NCT02292537) est un ECRA de phase 3 dont les résultats d'analyses intermédiaires et finaux sont présentés dans un article scientifique révisé par les pairs [Mercuri *et al.*, 2018]. Le statut actuel de l'étude est à l'état de complété. L'intervention consistait en des injections intrathécales de nusinersen avec un dosage de 12 mg aux jours 1, 29, 85 puis une maintenance à partir du jour 274. Pour le groupe contrôle, le traitement placebo consistait en des injections intrathécales simulées aux mêmes jours que pour le groupe traitement. Les participants inclus étaient âgés de 2 à 12 ans avec un diagnostic génétique d'AS, une apparition de symptômes après l'âge de 6 mois, une espérance de vie de plus de 2 ans lors de la sélection et la capacité de s'asseoir sans assistance, mais ils étaient incapables de marcher seuls. Le paramètre d'évaluation principal était l'amélioration du score de développement moteur à l'aide de l'échelle HFMSE à 15 mois. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient l'atteinte d'au moins une nouvelle habileté motrice, la variation du score de développement moteur à l'aide de l'outil d'évaluation RULM et de l'échelle *WHO motor milestone*, l'atteinte de nouvelles habiletés motrices et l'innocuité à 15 mois. Dans cette étude, 126 participants ont été recrutés dans 24 centres de 10 pays, y compris le Canada et les États-Unis.

L'étude a été financée par Biogen et Ionis Pharmaceuticals, Inc. En dépit de la force du plan d'étude, certaines limites et incertitudes ont été notées. Premièrement, il y avait un déséquilibre dans la proportion de patients ayant déjà atteint la capacité de se tenir debout sans soutien (13 % des patients du groupe nusinersen et 29 % du groupe contrôle), de se tenir debout avec assistance (11 % des patients du groupe nusinersen et 19 % du groupe contrôle) ou de marcher avec soutien (24 % de patients dans le groupe nusinersen et 33 % dans le groupe contrôle). Ensuite, parce que la valeur P pour le paramètre principal mesuré était statistiquement significative à une étape intermédiaire du protocole, l'évaluation statistique à l'étape finale (à plus long terme) n'a pas été présentée. À l'étape finale, les analyses concernant la fonction motrice évaluée par les outils HFMSE et RULM ont été réalisées à l'aide de la méthode d'imputation multiple de données manquantes. Le nombre d'enfants avec des données observées pour l'évaluation de 15 mois (étape finale) était de 66/84 dans le groupe nusinersen et 34/42 dans le groupe témoin, et le nombre d'enfants avec des données imputées était de 18 dans le groupe nusinersen et 8 dans le groupe témoin. Les autres analyses n'ont été effectuées qu'avec les sujets dont des données ont été observées. L'étude est de courte durée et l'efficacité à long terme du nusinersen n'est pas démontrée. La qualité méthodologique de l'étude a été jugée comme étant moyenne à la suite de son évaluation avec la grille de l'ASPC. Pour cette étude, parmi les 14 éléments à évaluer, cinq ont obtenu un classement moyen dont l'élément 11 qui, lorsqu'il est jugé moyen, est un barème pour une qualité méthodologique moyenne. Ces éléments jugés moyens concernaient les critères suivants : évaluation de la population à l'étude et de la méthode d'échantillonnage, contrôle de la confusion, évaluation de l'analyse (comprend l'élément 11) et évaluation de l'applicabilité.

Les études CS2 (NCT01703988) et CS12 (NCT02052791) sont des études ouvertes observationnelles dont les résultats sont présentés dans un article scientifique révisé par les pairs [Darras *et al.*, 2019a]. Le statut actuel des études est à l'état de complété. Dans l'étude CS2, l'intervention consistait en des injections intrathécales avec 4 doses différentes (3 mg, 6 mg, 9 mg et 12 mg), données aux jours 1, 29, 85. Les personnes participant à l'étude CS12 recevaient 4 injections de 12 mg aux jours 1, 169, 351 et 533. Pour être incluses, les personnes devaient être âgées de 2 à 15 ans, avoir un diagnostic d'AS accompagné de symptômes et signes cliniques (pour l'étude CS2) et devaient avoir reçu les doses d'attaque de nusinersen lors de l'étude CS2 (pour l'étude CS12). Les paramètres d'évaluation primaires étaient les variations du score de développement moteur avec 3 échelles différentes (HFSME, ULM et 6MWT) et l'innocuité au jour 1 150. L'étude CS2 avait également la mesure motrice et électrophysiologique comme paramètre principal au jour 1 150. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient les données cliniques et biochimiques au jour 1 150. Dans cette étude, 28 personnes ont été recrutées dans 9 centres aux États-Unis. L'étude a été financée par Biogen et Ionis Pharmaceuticals, Inc. Le devis ouvert et l'absence de comparateur peuvent poser un enjeu selon les paramètres d'évaluation ciblés par les auteurs. Par ailleurs, d'autres limites méritent d'être rapportées en plus de celles associées au plan d'étude. Les auteurs rapportent qu'étant donné la petite taille de la population à l'étude, la considération des covariables dans les analyses statistiques n'a pas été possible.

De plus, étant donné que certains participants de CS2 ont reçu une dose plus faible avant de recevoir une dose standard de 12 mg, il se peut que cette situation ait influencé l'ampleur de leurs améliorations sur le plan moteur. La qualité méthodologique de l'étude a été jugée comme étant faible.

L'étude NURTURE (NCT02386553) est une étude ouverte, sans groupe comparateur, de phase 2 dont les résultats intermédiaires sont présentés dans un article scientifique [De Vivo *et al.*, 2019]. Le statut actuel de l'étude est en cours, mais le recrutement est terminé. L'intervention consistait en des injections intrathécales de nusinersen à des doses de 12 mg aux jours 1, 15, 29 et 64 suivies de doses de maintenance à tous les 119 jours pour toute la durée de l'étude qui est d'environ dix ans. Pour pouvoir participer à l'étude, les personnes devaient être âgées entre 3 et 42 jours, avoir un âge gestationnel de 37 à 42 semaines pour les naissances uniques et de 34 à 42 semaines pour les naissances multiples, avoir un diagnostic génétique d'AS, avoir 2 ou 3 copies du gène *SMN2* et avoir initialement un potentiel d'action musculaire composé (CMAP) ulnaire ≥ 1 mV. Les paramètres d'évaluation primaires étaient l'incidence de décès ou d'intervention respiratoire en date du 29 mars 2019, soit à la suite d'un suivi d'environ 3 ans. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient la survie, l'atteinte de jalons moteurs ainsi que la variation du score de développement moteur à l'aide de trois échelles différentes (CHOP-INTEND, HINE-2 et *WHO motor milestones*), la proportion de personnes ayant développé des symptômes ou ayant besoin d'une assistance nutritionnelle et l'incapacité à maîtriser des habiletés motrices à 13 mois. Cette étude rapporte les résultats de 25 personnes recrutées dans 15 centres de 8 pays, y compris le Canada et les États-Unis. Biogen a offert un soutien financier pour cette publication. Le devis ouvert et l'absence de comparateur peuvent poser un enjeu selon les paramètres d'évaluation ciblés par les auteurs. Par ailleurs, d'autres limites méritent d'être rapportées en plus de celles associées au plan d'étude. En effet, la taille de la population était petite et une variabilité en début d'étude était présente entre les sujets en ce qui a trait au score CHOP-INTEND et à l'âge au moment du premier traitement. De plus, bien que les mesures motrices aient été effectuées par des professionnels de la santé et des cliniciens, l'âge d'atteinte des jalons moteurs de l'OMS a été rapporté par les proches aidants, ce qui pourrait induire un biais de collecte de données. La qualité méthodologique de l'étude a été jugée comme étant faible.

L'étude DRK00015702 est une étude observationnelle sans comparateur dont les résultats sont présentés dans un article scientifique [Hagenacker *et al.*, 2020]. Le statut actuel de l'étude est à l'état de terminé. L'intervention consistait en des injections intrathécales de nusinersen avec des doses de 12 mg aux jours 1, 15, 28 et 63 suivies de doses de maintenance tous les 4 mois. Les personnes incluses étaient âgées de 16 à 65 ans et devaient avoir un diagnostic génétique d'AS avec délétion homozygote des exons 7 ou 8 ou avec mutation hétérozygote du gène *SMN1*. De plus, pour participer à l'étude, les personnes devaient avoir reçu un traitement de nusinersen administré en continu conformément à la prescription durant au moins 6 mois. Le paramètre d'évaluation principal était la variation du score de développement moteur avec l'échelle HFMSE après 14 mois de traitement. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient les variations du score de développement moteur de deux échelles différentes (RULM et

6MWT) et l'innocuité après 14 mois de traitement. Dans cette étude, 124 personnes ont été recrutées dans 10 centres en Allemagne. Les auteurs mentionnent que l'étude n'a reçu aucun financement. La qualité méthodologique de l'étude a été évaluée comme étant faible. En plus des limites associées au plan d'étude (devis ouvert sans comparateur), d'autres limites ont été notées. Premièrement, des données sont manquantes dans les résultats. De plus, la rétention des personnes au fil du temps (14 mois) a été de moins de 80 %. Finalement, la période de suivi de 14 mois est plutôt courte.

L'étude EMBRACE (NCT02462759) est un ECRA ouvert de phase 2 pour la partie 1 de l'étude, et une étude de cohorte pour la partie 2. Les résultats des deux parties sont présentés dans un article scientifique [Acsadi *et al.*, 2021]. Le statut de l'étude est actuellement à l'état de complété. Les personnes admises ont été ajoutées dans une étude ouverte se voulant être l'extension de la présente étude (étude SHINE, NCT02594124). L'intervention, pour la partie 1, consistait en des injections intrathécales de nusinersen avec des doses de 12 mg aux jours 1, 15, 29, 64 puis avec des doses de maintenance aux jours 183 et 302. Pour le groupe contrôle, un traitement placebo consistait en des injections intrathécales simulées aux mêmes jours que pour le groupe traitement. Lors de la partie 2, des injections intrathécales de 12 mg de nusinersen étaient administrées tous les 4 mois. Pour être inclus dans l'étude, les participants devaient être âgés de 0 à 18 mois, avoir un diagnostic génétique d'AS, avoir été exclus des études ENDEAR et CHERISH et avoir 2 ou 3 copies du gène *SMN2*. Les paramètres d'évaluation principaux étaient l'innocuité et la tolérance au nusinersen mesurées tout au long de l'étude jusqu'à la dernière visite, soit aux jours 183, 302 ou 422. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient l'atteinte de jalons moteurs, la concentration de nusinersen plasmatique et dans le liquide cérébro-spinal, la présence d'anticorps anti-nusinersen et le niveau de chaîne lourde de neurofilament phosphorylé plasmatique. Dans cette étude, 21 participants ont été recrutés dans 7 centres aux États-Unis et en Allemagne. L'étude a été financée par Biogen et Ionis Pharmaceuticals, Inc. La qualité méthodologique a été jugée comme étant moyenne. En dépit de la force du plan d'étude pour la partie 1, certaines limites et incertitudes ont été notées. Le temps de mesure final différait entre les groupes, car des participants ont fait la partie 1 avant d'entrer dans la partie 2. De plus, la taille de l'échantillon était petite et le suivi était de courte durée.

En plus des études enregistrées décrites précédemment, la présente revue systématique concernant le nusinersen a permis de repérer 13 autres études analytiques non comparatives [Chan *et al.*, 2021; De Wel *et al.*, 2021; Gomez-Garcia de la Banda *et al.*, 2021; Konersman *et al.*, 2021; Mendonça *et al.*, 2021; Osredkar *et al.*, 2021; Pane *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020; Maggi *et al.*, 2020; Szabo *et al.*, 2020; Olsson *et al.*, 2019; Walter *et al.*, 2019; Aragon-Gawinska *et al.*, 2018] ainsi que 3 études descriptives [Chen *et al.*, 2021; Lavie *et al.*, 2021; Pechmann *et al.*, 2018] répondant aux critères d'évaluation du présent travail. Parmi ces études, cinq n'ont reçu aucun financement [Chen *et al.*, 2021; Konersman *et al.*, 2021; Mendonça *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020; Maggi *et al.*, 2020] et trois ne font pas mention de leur financement [Gomez-Garcia de la Banda *et al.*, 2021; Szabo *et al.*, 2020; Walter *et al.*, 2019]. En ce qui concerne les autres études, elles ont été financées par l'Association Institute of Myology et l'AFM-Telethon [Aragon-Gawinska *et al.*, 2018], partiellement par Biogen [De Wel *et al.*, 2021; Lavie *et*

al., 2021], par une bourse du fonds pour le diagnostic et le développement de thérapies de maladies neurologiques et maladies neuromusculaires [Chan *et al.*, 2021], par une bourse de recherche de Ljubljana [Osredkar *et al.*, 2021], par différents fonds de soutien suédois [Olsson *et al.*, 2019], par Famiglie SMA [Pane *et al.*, 2021] et par l'initiative SMA [Pechmann *et al.*, 2018].

Plusieurs de ces études ont décrit l'intervention comme celle recommandée dans la monographie du fabricant, soit une administration intrathécale de 12 mg de nusinersen en trois doses d'attaque à 14 jours d'intervalle, une quatrième dose d'attaque environ 30 jours après, suivie par une dose d'entretien tous les 4 mois. Dans les études de Lavie, Aragon-Gawinska, Maggi, Mendonça, et Walter, l'intervention consistait en une injection intrathécale de 12 mg de nusinersen à deux semaines d'intervalle (3 doses) puis à 1 mois d'intervalle (1 dose) et ensuite tous les quatre mois [Chen *et al.*, 2021; Konersman *et al.*, 2021; Lavie *et al.*, 2021; Mendonça *et al.*, 2021; Osredkar *et al.*, 2021; Maggi *et al.*, 2020; Walter *et al.*, 2019; Aragon-Gawinska *et al.*, 2018]. Les autres études ont détaillé un plan d'intervention similaire, mais avec de légères différences ou en omettant certaines informations. L'intervention décrite dans l'étude de Pechmann était comparable aux interventions décrites précédemment à la différence que les sujets recevaient un dosage en fonction de l'âge durant quelque temps en attendant l'approbation du nusinersen par les autorités [Pechmann *et al.*, 2018]. L'intervention décrite dans l'étude de De Wel, quant à elle, était une injection intrathécale de nusinersen selon une fréquence de soins standards sans mention de la fréquence exacte des injections [De Wel *et al.*, 2021]. Cinq études n'ont pas fait mention du dosage de nusinersen que les sujets ont reçu [Chen *et al.*, 2021; Pane *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020; Szabo *et al.*, 2020; Olsson *et al.*, 2019].

L'étude d'Audic incluait des sujets qui devaient être traités avec le nusinersen dans un centre hospitalier depuis 1 an $\pm$ 2 mois [Audic *et al.*, 2020]. L'étude de Chen incluait des sujets récemment diagnostiqués avec une AS qui commençaient un traitement avec le nusinersen selon des doses aux jours 1, 15, 30 et 60 puis une dose de maintenance tous les 4 mois [Chen *et al.*, 2021]. L'étude de Pane incluait des patients faisant partie d'un programme d'accès élargi italien incluant des centres précédemment impliqués dans des études cliniques avec le nusinersen [Pane *et al.*, 2021]. L'étude d'Olsson incluait des sujets qui ont reçu 8 doses de nusinersen depuis son approbation en 2016 en Suède dans le même centre [Olsson *et al.*, 2019]. L'étude de Szabo incluait des sujets ayant reçu une première dose de nusinersen entre avril 2018 et décembre 2019 en Hongrie [Szabo *et al.*, 2020]. Les suivis pour les mesures se faisaient avant la première dose puis au jour 63 (4^e dose) et par la suite tous les 4 mois.

Pour être inclus dans les études, les participants des études de Chen, Lavie, Audic, Olsson, De Wel, Pechmann, Maggi, Mendonça, et Walter devaient avoir un diagnostic génétique d'AS et avoir eu une apparition des symptômes avant l'âge de six mois pour les études de Chen, Lavie, et Pechmann [Chen *et al.*, 2021; De Wel *et al.*, 2021; Lavie *et al.*, 2021; Mendonça *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020; Maggi *et al.*, 2020; Pechmann *et al.*, 2020; Olsson *et al.*, 2019; Walter *et al.*, 2019]. Les études de Chen, Lavie, Pane, et Olsson incluaient des personnes avec une AS de type 1 [Chan *et al.*, 2021; Chen *et al.*,

2021; Lavie *et al.*, 2021; Pane *et al.*, 2021; Olsson *et al.*, 2019]. L'étude de Gomez-Garcia incluait des participants avec un diagnostic d'AS de type 1c, c'est-à-dire des personnes ayant une apparition des symptômes entre 3 et 6 mois, qui sont capables de tenir leur tête sans aide et qui avaient reçu six injections de nusinersen entre janvier 2019 et juin 2019 [Gomez-Garcia de la Banda *et al.*, 2021]. Les études d'Audic incluait des personnes avec AS de type 1 ou 2 tandis que l'étude de Maggi incluait des personnes de type 2 ou 3 [Audic *et al.*, 2020; Maggi *et al.*, 2020]. L'étude de Walter incluait, quant à elle, des personnes avec AS de type 3 et l'étude de De Wel incluait des personnes de type 3 ou 4 [De Wel *et al.*, 2021; Walter *et al.*, 2019]. L'étude de Szabo incluait des personnes avec AS de type 1, 2 ou 3 [Szabo *et al.*, 2020]. Les études de Chen, Walter ainsi qu'Olsson incluait des personnes avec un nombre défini de copies du gène SMN2, qui est spécifié à 2 pour l'étude d'Olsson [Chen *et al.*, 2021; Olsson *et al.*, 2019; Walter *et al.*, 2019]. Les études de Chen et de Lavie incluait des sujets ayant une incapacité de s'asseoir [Chen *et al.*, 2021; Lavie *et al.*, 2021]. L'étude d'Aragon-Gawinska incluait des personnes qui recevaient des soins standards avant le début de l'étude, âgées de 7 mois ou plus et qui ne devaient pas avoir de trachéotomie [Aragon-Gawinska *et al.*, 2018]. L'étude de Konersman incluait des personnes ayant reçu un traitement avec le nusinersen sans faire mention d'autres critères d'inclusion [Konersman *et al.*, 2021]. L'étude d'Osredkar incluait des personnes ayant eu un diagnostic génétique et clinique d'AS avant 19 ans et qui devaient être traitées avec le nusinersen entre mars 2017 et juin 2020 pour le centre en Slovénie et avant novembre 2018 pour le centre en République tchèque [Osredkar *et al.*, 2021]. L'étude de Mendonça incluait des personnes ayant accès au nusinersen ou pas [Mendonça *et al.*, 2021]. L'étude de Szabo incluait des sujets qui ne devaient pas avoir besoin d'une ventilation permanente (16 h ou plus par jour) [Szabo *et al.*, 2020]. Les paramètres d'intérêt principaux sont variables d'une étude à l'autre, mais la fonction respiratoire, la fonction oropharyngée, la fonction motrice, la survie, les développements moteurs et l'innocuité étaient généralement des paramètres communs ayant été mesurés.

Pour l'ensemble des études, un nombre variable de personnes provenant de différents pays ont été recrutées. L'étude d'Aragon-Gawinska a été réalisée dans un centre avec 33 personnes faisant partie du programme d'accès élargi répertorié avec le numéro d'essai NCT02865109 qui regroupe 6 pays [Aragon-Gawinska *et al.*, 2018]. Les études de Szabo et d'Olsson ont été réalisées avec 54 personnes dans 2 centres en Hongrie et 12 personnes dans un centre en Suède respectivement [Szabo *et al.*, 2020; Olsson *et al.*, 2019]. Les études de Chen et de Lavie ont été réalisées avec 9 personnes dans un centre en Australie [Chen *et al.*, 2021] et avec 20 personnes en Israël [Lavie *et al.*, 2021] respectivement. Les études de De Wel, Mendonça, et Walter ont recruté 16 personnes, 78 personnes et 19 personnes dans un seul centre en Belgique, au Brésil et en Allemagne respectivement [De Wel *et al.*, 2021; Mendonça *et al.*, 2021; Walter *et al.*, 2019]. L'étude de Pechmann a recruté 61 sujets dans 7 centres en Allemagne tandis que l'étude de Maggi a recruté 116 personnes dans 18 centres en Italie [Maggi *et al.*, 2020; Pechmann *et al.*, 2018]. L'étude de Gomez-Garcia a été réalisée avec 30 personnes provenant de deux centres en France [Gomez-Garcia de la Banda *et al.*, 2021]. L'étude de Konersman a été réalisée avec 35 personnes provenant d'un centre aux États-Unis

[Konersman *et al.*, 2021]. L'étude d'Osredkar a été réalisée avec 61 personnes dans un centre en Slovénie et un centre en République tchèque [Osredkar *et al.*, 2021]. Finalement, les études d'Audic et de Pane ont été réalisées avec 123 personnes dans 23 centres en France [Audic *et al.*, 2020] et avec 68 personnes dans 5 centres en Italie [Pane *et al.*, 2021].

Des limites étaient présentes dans les études retenues. Tout d'abord, la majorité des études avait une qualité méthodologique faible due principalement au fait que ces études avaient un devis expérimental de faible qualité étant donné l'absence de groupe comparateur. Dans l'étude de Chan, la petite taille de l'échantillon et le manque de détails sur le traitement reçu sont les principales limites [Chan *et al.*, 2021]. La qualité méthodologique est modérée. Dans l'étude de Chen, le devis de l'étude était ouvert, l'échantillon était de petite taille (N = 9) et il y avait absence d'information sur le dosage de nusinersen reçu par les sujets [Chen *et al.*, 2021]. La qualité méthodologique de l'étude était faible. Dans l'étude de Gomez-Garcia, il manque de détails concernant l'appariement entre les participants et ceux de la cohorte historique, sauf une mention d'appariement pour l'âge. De plus, la taille de l'échantillon est petite et il y avait hétérogénéité entre les sujets au départ notamment pour l'âge au début du traitement [Gomez-Garcia de la Banda *et al.*, 2021]. La qualité méthodologique de l'étude est faible. Dans l'étude de Lavie, les sujets possédaient une variabilité quant à l'âge et au soutien respiratoire au début du traitement. De plus, il s'agit d'un devis ouvert ne comportant pas de groupe comparateur [Lavie *et al.*, 2021]. La qualité méthodologique était faible. Dans l'étude d'Aragon-Gawinska, il existait une hétérogénéité dans l'âge au début du traitement chez les sujets et la période de suivi était courte (6 mois) considérant l'étendue des doses de traitement. De plus, cette étude ne comporte pas de groupe comparateur [Aragon-Gawinska *et al.*, 2018]. La qualité méthodologique a été évaluée comme faible. Pour l'étude de Pechmann, la présence d'un dosage variable chez les personnes est une limite qui fait en sorte que les résultats liés à l'efficacité ne seront pas considérés étant donné qu'à l'heure actuelle une dose de 12 mg est indiquée. De plus, il y avait un déséquilibre quant aux caractéristiques des sujets en début d'étude concernant notamment l'âge au début du traitement et le besoin de soutien respiratoire, sans compter l'absence de groupe comparateur [Pechmann *et al.*, 2018]. La qualité méthodologique a été évaluée comme faible. Dans l'étude d'Audic, la récolte des données a été faite rétrospectivement, il manque d'information sur le dosage de nusinersen reçu par les sujets et il n'y pas de groupe comparateur [Audic *et al.*, 2020]. La qualité méthodologique a été évaluée comme faible. Dans l'étude de Pane, il manque d'information sur le dosage et le nombre de doses de nusinersen reçu par les sujets et, de plus, il n'y a pas de groupe comparateur [Pane *et al.*, 2021]. La qualité méthodologique a été évaluée comme faible. Dans l'étude d'Olsson, la taille de l'échantillon était petite, le suivi variait entre 2 et 6 mois entre les sujets et il y avait absence de groupe comparateur [Olsson *et al.*, 2019]. La qualité méthodologique a été évaluée comme faible. Dans l'étude de Szabo, un contrôle des variables confusionnelles dans les analyses statistiques semblait faible. De plus, on note un petit échantillon de personnes par analyse et une absence de groupe comparateur [Szabo *et al.*, 2020]. La qualité méthodologique de l'étude a été évaluée comme faible. Pour l'étude de De Wel,

la taille de l'échantillon était relativement petite (N = 16) et le suivi de 14 mois était limité [De Wel *et al.*, 2021]. De plus, la majorité (81 %) des sujets avait 3 copies de *SMN2* et leur moyenne d'âge au début du traitement était de 35,11 ans (EC = 11,72 ans), ce qui pourrait avoir influencé la réponse au traitement. La qualité méthodologique a été évaluée comme faible. Pour l'étude de Maggi, l'étude était rétrospective et la taille de l'échantillon, particulièrement pour la population atteinte d'AS de type 2, était relativement petite (N = 13). De plus, le suivi de 14 mois était limité et il n'y avait pas de groupe comparateur [Maggi *et al.*, 2020]. La qualité méthodologique a été évaluée comme faible. Pour l'étude de Konersman, le devis rétrospectif, l'absence de groupe comparateur, l'hétérogénéité interindividus concernant la variable de l'âge au début du traitement et l'utilisation du HINE-2 avec une population de plus de 5 ans sont les principales limites [Konersman *et al.*, 2021]. La qualité méthodologique de cette étude est faible. Pour l'étude d'Osredkar, les principales limites sont le petit échantillon venant de deux centres, l'absence de groupe comparateur et l'utilisation de différentes échelles comparées entre elles avec moyenne géométrique [Osredkar *et al.*, 2021]. Pour l'étude de Mendonça, les principales limites étaient sa nature observationnelle monocentrique ouverte et le petit nombre de sujets (N = 78). De plus, les résultats liés à la fonction motrice mesurés avec l'échelle CHOP-INTEND n'ont pas été comparés à ceux d'un groupe contrôle et n'étaient pas accompagnés de statistiques [Mendonça *et al.*, 2021]. La qualité méthodologique a été évaluée comme moyenne. Pour l'étude de Walter, la taille de l'échantillon (N = 19) était petite et la durée du traitement (300 jours) était courte pour évaluer l'efficacité et la durabilité du traitement chez cette population. De plus, la présence de phénotypes hétérogènes (ambulant et non ambulant avec une grande différence concernant la durée de la maladie) a pu influencer l'interprétation des données [Walter *et al.*, 2019]. La qualité méthodologique a été évaluée comme faible.

4.3. Résultats

4.3.1. Personnes présymptomatiques avec un diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q

Les résultats pour l'efficacité et l'innocuité du nusinersen concernant les personnes âgées entre 3 et 42 jours au moment de l'amorce du traitement et ayant un diagnostic génétique d'AS 5q au stade présymptomatique de la maladie sont rassemblés dans cette section.

4.3.1.1. Développement moteur

Des résultats concernant l'effet du nusinersen sur le développement moteur chez des sujets présymptomatiques, obtenus en utilisant les outils d'analyse CHOP INTEND et HINE-2 ainsi que l'évaluation de l'atteinte de certaines habiletés motrices, sont présentés dans une publication qui inclut des résultats d'analyses intermédiaires de l'étude NURTURE, une étude observationnelle toujours active. [De Vivo *et al.*, 2019].

Fonction motrice

Dans l'étude NURTURE, l'effet du nusinersen sur la fonction motrice est un paramètre d'évaluation secondaire. Au moment de la publication des résultats d'analyses intermédiaires, les participants avaient atteint l'âge médian de 34,8 (25,7 – 45,4) mois [De Vivo *et al.*, 2019]. Les résultats rapportés montrent que, chez les 15 participants atteints d'AS 5q ayant 2 copies du gène *SMN2*, le score CHOP INTEND moyen atteint est de 62,1 points (intervalle : 48-64), soit une augmentation de 15,1 points par rapport au score moyen initial. Pour ce qui est des 10 participants à l'étude ayant 3 copies du gène *SMN2*, le score CHOP INTEND moyen atteint est de 63,4 (intervalle : 58-64), ce qui représente en moyenne 11,5 points de plus que le score initial. Parmi les participants à l'étude ayant 2 copies du gène *SMN2*, 67 % (10/15) ont atteint le score maximal de 64, alors que tous les sujets ayant 3 copies de ce gène ont atteint ce score maximal (10/10).

L'échelle HINE-2 a été utilisée pour donner un score global de développement moteur. Chez les 15 participants atteints d'AS 5q ayant 2 copies du gène *SMN2*, le score moyen atteint a été de 23,9 (intervalle : 16-26), soit une augmentation de 21,2 points par rapport au score moyen initial. Chez les 10 participants à l'étude ayant 3 copies du gène *SMN2*, le score moyen atteint est de 26,0 (intervalle : 26-26), ce qui représente en moyenne 22,8 points de plus que le score initial.

Acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons)

L'acquisition de nouvelles habiletés motrices à la suite du traitement avec le nusinersen chez des nourrissons atteints d'AS 5q présymptomatiques a été évalué comme paramètre secondaire dans l'étude NURTURE. La publication de De Vivo et ses collaborateurs rapporte des résultats d'analyses intermédiaires à ce sujet chez des enfants ayant atteint l'âge médian de 34,8 (25,7 – 45,4) mois. Parmi les 15 participants ayant 2 copies du gène *SMN2*, 100 % (15/15) possédaient l'habileté à s'asseoir sans aide, 87 % (13/15) pouvaient ramper, 100 % (15/15) pouvaient se tenir debout avec assistance, 87 % (13/15) marchaient avec assistance, 80 % (12/15) pouvaient se tenir debout seuls et 80 % (12/15) marchaient seuls. Parmi les 10 personnes ayant 3 copies du gène *SMN2*, 100 % (10/10) étaient en mesure de maîtriser toutes ces habiletés motrices [De Vivo *et al.*, 2019].

4.3.1.2. Fonction respiratoire

Des résultats tirés d'analyses intermédiaires de l'étude NURTURE concernant l'effet du nusinersen sur la fonction respiratoire chez des personnes atteintes d'AS 5q présymptomatiques sont présentés dans la publication de De Vivo [2019]. La proportion de participants ayant recours à une assistance respiratoire permanente (≥ 16 h par jour pour 21 jours et plus) ou non permanente a été évaluée comme paramètre principal. Parmi les 15 personnes ayant 2 copies du gène *SMN2*, aucune (0/15) n'a eu recours à une assistance respiratoire permanente et 27 % (4/15) ont eu besoin d'une assistance respiratoire non permanente. Parmi les personnes ayant 3 copies du gène *SMN2*, aucune (0/10) n'a eu recours à une assistance respiratoire permanente ou non après un suivi qui a une durée médiane de 2,9 ans.

4.3.1.3. Fonction oropharyngée

De Vivo et ses collaborateurs présentent des résultats tirés d'analyses intermédiaires concernant l'effet du nusinersen sur le recours à une assistance nutritionnelle chez des personnes atteintes d'AS 5q présymptomatiques de l'étude NURTURE, un paramètre d'évaluation principal de cette étude [De Vivo *et al.*, 2019]. Parmi les 15 personnes ayant 2 copies du gène *SMN2*, 20 % (3/15) ont eu recours à une assistance nutritionnelle. Parmi les personnes ayant 3 copies du gène *SMN2*, aucune (0/10) n'a eu recours à une assistance nutritionnelle après un suivi qui avait une durée médiane de 2,9 ans. D'autre part, cette même publication rapporte des résultats concernant l'outil HINE-1 évaluant les capacités à sucer et à avaler à la suite du même temps de suivi. Il s'avère que 80 % (12/15) des participants ayant 2 copies du gène *SMN2* ont obtenu un score de 3/3 lors de l'évaluation de ces habiletés et 20 % (3/15) ont obtenu un score de 1/3. Chez les participants ayant 3 copies du gène *SMN2*, tous (10/10) ont obtenu un score de 3/3 au test HINE-1.

4.3.1.4. Survie

Des résultats descriptifs concernant l'effet du nusinersen sur la survie sans assistance respiratoire permanente chez des participants atteints d'AS 5q présymptomatiques sont présentés dans une publication d'analyses intermédiaires de l'étude NURTURE [De Vivo *et al.*, 2019]. Le taux de survie sans assistance respiratoire permanente a été évalué comme paramètre d'évaluation principal. Parmi les 15 personnes ayant 2 copies du gène *SMN2* et les 10 personnes ayant 3 copies du gène *SMN2*, 100 % étaient en vie sans assistance respiratoire permanente après un suivi qui avait une durée médiane de 2,9 ans.

4.3.1.5. Innocuité

Des résultats d'analyses intermédiaires sur une période médiane de 2,9 ans concernant la survenue d'effets indésirables liés au nusinersen chez des sujets présymptomatiques sont présentés dans une publication concernant l'étude NURTURE [De Vivo *et al.*, 2019]. Les effets indésirables ont été évalués comme paramètre d'évaluation secondaire. Parmi tous les participants de l'étude, aucun (0/25) n'a eu un effet indésirable lié avec certitude au traitement, 32 % (8/25) ont eu des effets indésirables pouvant possiblement être liés au traitement et aucun (0/25) n'a eu d'effet indésirable grave pouvant possiblement être lié au traitement.

EN BREF

Dans un contexte de maladie rare, telle l'AS, les plans d'études possibles sont limités et des comparaisons avec un placebo sont souvent éthiquement impossibles à réaliser, surtout s'il existe un traitement. Bien que ces limites soient considérées dans l'appréciation des niveaux de preuve scientifique, d'autres facteurs influencent aussi celle-ci tels que ceux définis précédemment dans la section sur la méthodologie. Rappelons qu'ici l'appréciation des niveaux de preuve scientifique par paramètre d'intérêt se base uniquement sur les données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux, sans considérer les savoirs expérientiels ou d'autres dimensions définissant la valeur thérapeutique (populationnelle, socioculturelle, clinique [qualité de vie et expérience de soins]), laquelle guide généralement les recommandations cliniques ou d'inscription aux listes de médicaments. La valeur thérapeutique du nusinersen a été appréciée lors de l'évaluation à des fins de remboursement par l'INESSS en décembre 2018 et elle le sera à nouveau lors de la réévaluation du médicament à la lumière des données disponibles.

Personnes présymptomatiques avec un diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur une publication présentant des résultats d'analyses intermédiaires de 25 participants présymptomatiques de l'étude NURTURE dont la qualité méthodologique, selon la grille de l'ASPC, a été jugée faible, le nusinersen pourrait :

- apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice en augmentant de plus de 10 points le score moyen CHOP-INTEND chez les participants ayant 2 ou 3 copies du gène SMN2, dont 67 % et 100 % respectivement ont obtenu le score maximal au terme du suivi médian de 2,9 ans. Cette tendance s'est aussi reproduite avec l'échelle HINE-2, laquelle est un indicateur global du développement moteur. Le niveau de preuve scientifique concernant ces paramètres est jugé, pour l'instant, comme étant faible;
- permettre l'acquisition de nouvelles habiletés motrices (marcher, ramper, se tenir debout et marcher) selon le développement d'un jeune enfant (jalons) chez plus de 80 % des participants ayant 2 copies du gène SMN2 et 100 % de ceux en ayant 3. Le niveau de preuve scientifique concernant ce paramètre est jugé, pour le moment, comme étant faible;

- prévenir le recours à une assistance respiratoire ou nutritionnelle et assurer la survie sans assistance respiratoire permanente, au terme d'un suivi médian de 2,9 ans. Le niveau de preuve scientifique concernant ces paramètres est jugé, présentement, comme étant faible;
- potentiellement entraîner des effets indésirables liés au traitement sans gravité apparente. Le niveau de preuve scientifique associé à l'innocuité a été jugé comme étant faible pour cette population.

Le détail de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt est disponible dans les annexes complémentaires au tableau F-3.

Les données actuellement disponibles confirment toutefois l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche pour documenter les avantages et les risques à moyen et à long terme du nusinersen pour cette population. Un essai clinique est toujours en cours de réalisation (NURTURE) et les résultats finaux de l'étude complétée sont encore en attente d'être publiés dans un journal révisé par les pairs. Ces résultats permettront de mieux apprécier les effets du nusinersen à moyen et à long terme chez cette population et d'augmenter le niveau de preuve scientifique pour l'ensemble des paramètres cliniques d'intérêt.

4.3.2. Personnes atteintes d'AS 5q avec un traitement amorcé à ≤ 2 ans

Les résultats pour l'efficacité et l'innocuité du nusinersen concernant les personnes ayant amorcé un traitement à l'âge de 2 ans ou moins sont rassemblés dans cette section.

4.3.2.1. Développement moteur

Des résultats concernant l'effet du nusinersen sur le développement moteur chez des personnes atteintes d'AS 5q ayant eu une manifestation à 2 ans ou moins de la maladie, obtenus en utilisant l'outil d'analyse CHOP-INTEND, l'outil HINE-2 ou en évaluant l'atteinte de différentes habiletés motrices, sont présentés dans dix publications (2 ECRA de qualité méthodologique moyenne [Finkel *et al.*, 2017; Acsadi *et al.*, 2021], 7 ENCAA de qualité méthodologique moyenne [Chan *et al.*, 2021] ou faible [Pane *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020; Szabo *et al.*, 2020; Olsson *et al.*, 2019; Aragon-Gawinska *et al.*, 2018; Finkel *et al.*, 2016] et 1 étude descriptive de qualité méthodologique faible [Chen *et al.*, 2021]).

Fonction motrice

CHOP-INTEND

L'effet du nusinersen sur l'évolution du score CHOP-INTEND a été étudié dans 1 ECRA [Finkel *et al.*, 2017] comme paramètre d'évaluation secondaire, dans 6 ENCAA [Chan *et al.*, 2021; Pane *et al.*, 2021; Szabo *et al.*, 2020; Olsson *et al.*, 2019; Aragon-Gawinska *et al.*, 2018; Finkel *et al.*, 2016] et dans 1 étude descriptive [Chen *et al.*, 2021]. Dans ces 8 études, le temps de suivi pour ce paramètre variait de 6 à 36 mois.

D'abord, les résultats concernant ce paramètre qui sont présentés dans le seul ECRA répertorié ont été évalués après un suivi de 13 mois. Il est rapporté que 71 % (52/73) des participants du groupe traité avec le nusinersen avaient une augmentation d'au moins 4 points au score CHOP INTEND depuis le début du traitement comparativement à 3 % (1/37) des sujets du groupe contrôle ($p < 0,001$) [Finkel *et al.*, 2017]. Une variation de 4 points et plus au score CHOP INTEND est considérée comme ayant un impact clinique significatif [Finkel *et al.*, 2017]. Ce paramètre a également été évalué dans une étude descriptive après 24 mois de suivi et les résultats montraient qu'une proportion de 89 % des participants (8/9) avait obtenu un score de 4 points ou plus par rapport à leur évaluation initiale [Chen *et al.*, 2021].

L'amélioration du score moyen CHOP-INTEND dans les autres études évaluant ce paramètre variait d'un gain de 4 à 27,7 points. Plus précisément, après 6 mois de traitement, une étude a obtenu un gain moyen de 4 points (intervalle : -2 - +14; $p = 0,001$) [Aragon-Gawinska *et al.*, 2018] et une autre, un gain médian représentant 13 points (intervalle 3 – 30; $p < 0,0001$) [Olsson *et al.*, 2019]. Après 12 mois de traitement, une étude rapporte une variation moyenne positive de 11 points (intervalle : 1 – 49; $p = 0,014$) [Chan *et al.*, 2021]. Après 14 et 18 mois de traitement, le score CHOP-INTEND augmentait respectivement en moyenne de 20 points ($p = 0,031$) et de 27,7 points [Szabo *et al.*, 2020]. Après 24 mois, deux études ont montré des gains moyens de 15,9 [Chen *et al.*, 2021] et de $8,66 \pm 9,35$ ($p < 0,001$) [Pane *et al.*, 2021]. Finalement, après 36 mois de suivi, une étude a montré un gain moyen de 15,2 ($p = 0,0013$, en comparaison avec une cohorte d'histoire naturelle) [Finkel *et al.*, 2016].

Un autre paramètre d'intérêt concernant l'outil CHOP-INTEND était l'obtention d'un score ≥ 40 points. À la suite de 36 mois de traitement, il a été rapporté dans une étude que 54 % (7/13) des participants ont eu un score total de plus de 40 points, ce qui représente une hausse de 7 % comparativement à la valeur initiale [Finkel *et al.*, 2016].

HINE-2

L'effet du nusinersen sur l'évolution du score HINE-2 a été mesuré dans 5 études observationnelles [Chan *et al.*, 2021; Pane *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020; Aragon-Gawinska *et al.*, 2018; Finkel *et al.*, 2016]. Les différents temps de suivi variaient de 6 à 36 mois.

Après 6 mois de suivi, une des études rapportait une variation moyenne positive du score HINE-2 de 1,5 point (intervalle : -1 à 9 points, $p = 0,000$) [Chan *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020]. Après 12 mois de traitement, deux études ont rapporté la même variation moyenne du score HINE-2, soit une augmentation statistiquement significative de 7,5 points par rapport au score initial ($p < 0,001$) [Pane *et al.*, 2021]. Après ce même temps de suivi, l'étude de Chan rapportait également qu'une proportion de 61 % (11/18) des participants avaient augmenté leur score HINE-2 de 5 points ou plus. Dans une autre étude, une augmentation statistiquement significative de 2,6 ($p < 0,001$) a été constatée à la suite de 24 mois [Pane *et al.*, 2021]. Finalement, après 36 mois, tous les participants d'une étude (15/15) ont eu une amélioration de score au HINE-2, un résultat rapporté comme étant statistiquement significatif ($p < 0,0001$) [Finkel *et al.*, 2016].

Acquisition ou amélioration des habiletés motrices (jalons)

L'effet du nusinersen sur l'acquisition ou l'amélioration des habiletés motrices a été évalué dans deux ECRA comme paramètre d'évaluation principal [Finkel *et al.*, 2017] et comme paramètre d'évaluation secondaire [Acsadi *et al.*, 2021] ainsi que dans deux études observationnelles (ENCAA) [Chan *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020]. Dans ces quatre études, le temps de suivi pour ce paramètre variait de 6 à 14 mois.

Dans la publication rapportant les résultats de l'ECRA ENDEAR, des analyses intermédiaires après 6 mois de traitement montrent que 41 % (21/51) des participants ayant été traités avec le nusinersen ont atteint au moins un jalon moteur comparativement à aucun participant du groupe contrôle ($p = 0,001$). Au terme de 13 mois, les résultats finaux rapportent, quant à eux, que 51 % (37/73) des participants du groupe recevant le nusinersen atteignent au moins un jalon moteur comparativement à aucun sujet du groupe contrôle [Acsadi *et al.*, 2021; Chan *et al.*, 2021; Finkel *et al.*, 2017; Finkel *et al.*, 2016]. Dans la publication d'Acsadi [2021] montrant des résultats d'analyses de l'étude EMBRACE, des résultats concernant la réponse des participants à différentes catégories de l'outil d'évaluation HINE-2 sont rapportés en fonction d'une échelle de pointage après 14 mois de suivi. Il s'est avéré que 14 % (2/14) des participants du groupe ayant reçu du nusinersen ont augmenté d'au moins 2 points l'habileté à donner des coups de pied ainsi qu'à toucher ses orteils (le jalon le plus élevé de cette catégorie), ce qui n'eut lieu chez aucun des participants du groupe contrôle. De plus, chez certains participants traités avec le nusinersen, une augmentation d'au moins un point a été rapportée dans les différentes catégories HINE-2 étudiées, soit dans une proportion de 36 % (5/14) pour le contrôle de la tête, 64 % (9/14) pour l'habileté à se retourner, 64 % (9/14) pour l'habileté à s'asseoir, 21 % (3/14) pour l'habileté à ramper, 14 % (2/14) pour l'habileté à se tenir debout et 7 % (1/14) pour l'habileté à marcher. En comparaison, dans le groupe contrôle, une amélioration d'au moins un point n'a été observée chez aucun des participants pour ce qui est du contrôle de la tête, de l'habileté à se retourner et de l'habileté à marcher. Parmi les sept participants contrôlés, un seul a augmenté d'au moins un point l'habileté à s'asseoir et à ramper et deux ont amélioré l'habileté à se tenir debout [Acsadi *et al.*, 2021].

Une étude observationnelle rapporte la variation moyenne de points de différentes habiletés motrices selon l'échelle HINE-2. À la suite d'un an de traitement, on rapporte des variations positives de 0,7 point pour le contrôle de la tête ($p = 0,008$), de 1,4 point pour l'habileté à s'asseoir ($p < 0,001$), de 0,6 point pour l'habileté à s'agripper ($p = 0,008$), de 1,2 point pour l'habileté à se retourner ($p = 0,001$), de 0,5 point pour l'habileté à ramper ($p = 0,008$), de 0,2 point pour l'habileté à se tenir debout ($p = 0,016$) et de 0,2 point pour l'habileté à marcher ($p = 0,25$) [Acsadi *et al.*, 2021]. Également après un an de traitement, l'étude de Chan [2021] rapporte que 36,4 % (8/22) des participants qui étaient âgés de 2 ans et moins lors de l'amorce du traitement réussissaient à s'asseoir sans aide et que 13,6 % (3/22) étaient capables de se tenir debout sans aide [Finkel *et al.*, 2016].

4.3.2.2. Fonction respiratoire

Des résultats concernant l'effet du nusinersen sur la fonction respiratoire chez des personnes atteintes d'AS 5q ayant amorcé un traitement à 2 ans ou moins sont présentés dans sept publications (1 ECRA [Finkel *et al.*, 2017], 4 ENCAA [Chan *et al.*, 2021; Pane *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020; Aragon-Gawinska *et al.*, 2018] et 2 études descriptives [Chen *et al.*, 2021; Lavie *et al.*, 2021]). Dans ces sept études, le temps de suivi variait de 6 à 24 mois.

D'abord, les résultats rapportés par le seul ECRA ayant évalué cet aspect comme paramètre secondaire montrent qu'après 13 mois de suivi, 23 % (18/80) des participants ont besoin d'assistance respiratoire permanente comparativement à 32 % (13/41) pour le groupe contrôle, une différence relative de 34 % entre les groupes qui est statistiquement non significative (RRI = 0,66, IC 95 % = 0,32-1,37, $p = 0,13$). Le taux de participants ayant des besoins permanents d'assistance respiratoire a également été étudié dans une étude observationnelle où 50 % (10/20) avaient ce besoin clinique à la suite de 24 mois de traitement, ce qui représentait une diminution de 10 % par rapport au taux initial [Lavie *et al.*, 2021].

D'autre part, plusieurs études observationnelles rapportent des résultats concernant les taux de personnes ayant recours à une forme d'assistance respiratoire (de façon permanente ou non) à la suite de différents temps de suivi. Après 6 mois de traitement, une étude montrait que 69 % (23/33) des participants avaient besoin d'assistance respiratoire, ce qui représentait une augmentation de 18 % par rapport à la proportion initiale [Aragon-Gawinska *et al.*, 2018]. À la suite de 12 mois de traitement, une étude montrait qu'un besoin d'assistance respiratoire était présent chez 27 % (8/30) des sujets, ce qui représentait une augmentation de 10 % par rapport à la proportion initiale [Audic *et al.*, 2020]. Après 24 mois de traitement, trois études montraient qu'un certain taux de leurs participants avaient des besoins d'assistance respiratoire, soit 67 % (6/9) [Chen *et al.*, 2021], 85 % (17/20) [Lavie *et al.*, 2021] et 46 % (31/68) [Pane *et al.*, 2021], ce qui représentait respectivement des augmentations de 44 %, 5 % et 6 % par rapport aux proportions initiales de chacune des populations. Pour l'ensemble des résultats rapportés concernant les besoins d'assistance respiratoire, aucune variation statistiquement significative n'a été démontrée.

Par ailleurs, une étude observationnelle rapporte la proportion de participants dont les besoins cliniques d'assistance respiratoire ont changé (besoins durant la nuit ou changement des réglages) après 12 mois de traitement. Il s'est avéré que 21 % (8/38) des participants ont vu leurs besoins d'assistance respiratoire augmenter, et chez 21 % (8/38) ce besoin a diminué [Chan *et al.*, 2021].

4.3.2.3. Fonction oropharyngée

Des résultats concernant l'effet du nusinersen sur le recours à une assistance nutritionnelle chez des personnes atteintes d'AS 5q ayant amorcé un traitement à 2 ans ou moins sont présentés dans cinq publications (3 ENCAA [Pane *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020; Aragon-Gawinska *et al.*, 2018] et 2 études descriptives [Chen *et al.*, 2021; Lavie *et al.*, 2021]). Dans ces cinq études, le temps de suivi variait de 6 à 24 mois.

Dans la publication d'Aragon-Gawinska, le besoin d'assistance nutritionnelle après un suivi de 6 mois de traitement était présent chez 36 % (12/33) des sujets, ce qui constituait une augmentation non statistiquement significative de 9 % ($p = 0,12$) par rapport à la proportion des participants ayant initialement eu recours à ce type de soutien [Aragon-Gawinska *et al.*, 2018]. Dans la publication d'Audic, le besoin d'assistance nutritionnelle était présent chez 17 % (5/30) des participants après 12 mois de traitement, ce qui constituait une augmentation non statistiquement significative de 6 % par rapport à la proportion initiale [Audic *et al.*, 2020]. Finalement, dans les publications présentant des résultats après un suivi de 24 mois, le besoin d'assistance nutritionnelle était présent chez 67 % (6/9) [Chen *et al.*, 2021], 95 % (19/20) [Lavie *et al.*, 2021] et 65 % (44/68) [Pane *et al.*, 2021] des participants, soit des augmentations respectives de 44 %, 30 % et 12 % dont aucune n'a été présentée comme étant statistiquement significative.

4.3.2.4. Survie

Des résultats concernant l'effet du nusinersen sur la survie des personnes atteintes d'AS 5q ayant eu une manifestation de la maladie et commencé un traitement à 2 ans ou moins sont présentés dans sept publications (1 ECRA [Finkel *et al.*, 2017], 4 ENCAA [Chen *et al.*, 2021; Pane *et al.*, 2021; Aragon-Gawinska *et al.*, 2018; Finkel *et al.*, 2016] et 2 études descriptives [Chen *et al.*, 2021; Lavie *et al.*, 2021]). Dans ces sept études, le temps de suivi variait de 6 à 36 mois.

D'abord, le seul ECRA répertorié concernant ce paramètre pour la population décrite rapporte, après 13 mois de suivi, des résultats sur la survie sans événement (c'est-à-dire sans assistance respiratoire permanente) comme paramètre principal et des résultats sur la survie en général comme paramètre secondaire [Finkel *et al.*, 2017]. Il s'avère que le taux de survie sans événement représente une proportion de 61 % (49/80) des participants à l'étude ayant été traités avec le nusinersen comparativement à 32 % (13/41) pour le groupe contrôle, une différence relative de 47 % qui est statistiquement significative (RRI de 0,53 [IC à 95 % : 0,32-0,89]; $p = 0,005$). Le taux de survie générale était de 84 % (67/80) dans le groupe recevant le nusinersen et de 61 % (25/41) pour le groupe contrôle, ce qui constituait une différence relative de 63 % qui est statistiquement significative (RRI de 0,37 [IC à 95 % : 0,18-0,77]; $p = 0,004$).

D'autre part, plusieurs études observationnelles rapportent des résultats concernant les taux de survie pour la population décrite à la suite de différents temps de suivi. Une étude montre un taux de survie des participants après 6 mois de traitement de 100 % (23/33) [Aragon-Gawinska *et al.*, 2018] et une autre étude, un taux de survie après 12 mois de traitement de 97,5 % (39/40) des participants (cette dernière étude incluant aussi des

personnes ayant amorcé le traitement après 2 ans) [Chan *et al.*, 2021]. Trois études ont analysé la survie des participants après 24 mois de traitement, rapportant des résultats de 94,4 % (118/125) [Lavie *et al.*, 2021], 90 % (18/20) [Pane *et al.*, 2021] et 100 % (9/9) [Chen *et al.*, 2021]. Finalement, une étude a évalué la survie après 36 mois de traitement, obtenant un taux de 81,3 % (13/16) [Finkel *et al.*, 2016].

4.3.2.5. Innocuité

Chez des personnes atteintes d'AS 5q ayant eu une manifestation de la maladie à 2 ans ou moins, quatre études rapportent des résultats concernant la survenue d'effets indésirables à la suite du traitement avec le nusinersen, soit deux ECRA [Acsadi *et al.*, 2021; Finkel *et al.*, 2017] et deux études observationnelles [Pechmann *et al.*, 2018; Finkel *et al.*, 2016]. Dans ces quatre études, les effets indésirables étaient rapportés sur un suivi entre 6 et 36 mois.

L'ECRA EMBRACE rapporte des résultats d'innocuité comme paramètre d'évaluation principal [Acsadi *et al.*, 2021]. Il s'est avéré que 100 % des 14 participants du groupe traitement ont eu des effets indésirables comparativement à 86 % (6/7) des participants du groupe contrôle après un suivi de 28 mois. Une proportion de 57 % (8/14) des participants ayant reçu du nusinersen ont eu des effets indésirables sévères et 64 %, (9/14) des effets indésirables sérieux, alors que dans le groupe contrôle, les effets indésirables graves ou sérieux étaient, dans les deux cas, observés chez 43 % (3/7) des participants. Aucun participant du groupe traitement n'a dû abandonner l'étude ou en être exclu en raison d'un effet indésirable comparativement à 14 % (1/7) de ceux du groupe contrôle. Finkel et ses collaborateurs rapportent aussi comme paramètre d'évaluation principal dans une étude ouverte que 100 % (20/20) des participants ont eu des effets indésirables et que 80 % (16/20) des participants ont eu des effets indésirables sérieux après un suivi de 36 mois [Finkel *et al.*, 2016]. Dans l'ECRA ENDEAR [Finkel *et al.*, 2017], il est rapporté comme paramètre secondaire que 96 % (77/80) des participants ayant reçu du nusinersen ont eu au moins un effet indésirable comparativement à 98 % (40/41) de ceux du groupe contrôle au terme du suivi de 13 mois. Une proportion de 16 % (13/80) des participants du groupe traitement ont eu un effet indésirable menant à l'arrêt comparativement à 39 % (16/41) de ceux du groupe contrôle. Pour ce qui est des effets indésirables sévères, définis comme des symptômes provoquant une gêne sévère, une incapacité ou un effet important sur la vie quotidienne, ils sont survenus chez 56 % (45/80) des participants du groupe traitement et chez 80 % (33/41) du groupe contrôle. Concernant les effets indésirables sérieux, définis comme tout événement médical indésirable qui entraîne la mort ou un risque de décès, d'hospitalisation ou d'hospitalisation prolongée, une incapacité ou une incapacité persistante ou importante, ou une anomalie congénitale ou une malformation, ils sont survenus chez 76 % (61/80) des participants du groupe traitement et chez 95 % (39/41) du groupe contrôle. Les auteurs ont rapporté qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes. Les effets indésirables communs recensés parmi les études ont été la pyrexie, l'infection respiratoire, la constipation, le vomissement, la pneumonie, la scoliose et la détresse respiratoire. La lecture de ces résultats laisse entrevoir que les effets

pourraient être liés à la maladie et non au traitement. D'ailleurs, les auteurs ne font pas mention que ceux-ci sont liés au médicament.

EN BREF

Dans un contexte de maladie rare, telle l'AS, les plans d'études possibles sont limités et des comparaisons avec un placebo sont souvent éthiquement impossibles à réaliser, surtout s'il existe un traitement. Bien que ces limites soient considérées dans l'appréciation des niveaux de preuve scientifique, d'autres facteurs influencent aussi celle-ci tels que ceux définis précédemment dans la section sur la méthodologie. Rappelons qu'ici l'appréciation des niveaux de preuve scientifique par paramètre d'intérêt se base uniquement sur les données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux, sans considérer les savoirs expérientiels ou d'autres dimensions définissant la valeur thérapeutique (populationnelle, socioculturelle, clinique [qualité de vie et expérience de soins]), laquelle guide généralement les recommandations cliniques ou d'inscription aux listes de médicaments. La valeur thérapeutique du nusinersen a été appréciée lors de l'évaluation à des fins de remboursement par l'INESSS en décembre 2018 et elle le sera à nouveau lors de la réévaluation du médicament à la lumière des données disponibles.

Personnes âgées de 2 ans et moins avec un diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q et un traitement amorcé à 2 ans ou moins

Fonction motrice

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur 346 participants issus de 8 publications, soit 1 ECRA, 6 ENCAA et 1 étude descriptive, dont la qualité méthodologique a été jugée comme étant faible à moyenne, selon la grille ASPC, le nusinersen pourrait apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice globale chez des personnes ayant un diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q et âgées de 2 ans et moins au début du traitement. Les résultats issus d'études observationnelles montrent un gain variant de 4 à 27,7 points au score CHOP INTEND (augmentation d'au moins 4 points - score CHOP INTEND et d'au moins 1,5 point – score HINE-2) environ un an à trois ans après l'amorce du traitement. Le niveau de preuve scientifique concernant ce paramètre est jugé modéré.

Acquisition de nouvelles habiletés motrices

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur 215 participants de 5 études, soit 2 ECRA et 3 ENCAA, dont la qualité méthodologique a été jugée faible à moyenne, selon la grille de l'ASPC, le nusinersen pourrait potentiellement permettre l'acquisition de nouvelles habiletés motrices au

terme d'environ un an après l'amorce du traitement. Le niveau de preuve scientifique concernant ce paramètre est jugé modéré.

Fonction respiratoire

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur 304 participants de 7 études, soit 1 ECRA, 2 études descriptives avant-après et 4 ENCAA, dont la qualité méthodologique a été jugée faible à moyenne, selon la grille de l'ASPC, le nusinersen ne semble pas apporter de gain pour la fonction respiratoire chez certaines personnes qui ont recours à une assistance respiratoire à l'amorce du traitement. Cependant, le nusinersen pourrait potentiellement permettre d'éviter une détérioration de la fonction respiratoire jusqu'à un an après l'amorce du traitement. Le niveau de preuve scientifique concernant ce paramètre est jugé comme étant faible.

Fonction oropharyngée

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur 160 participants de 5 études, soit 2 études descriptives avant-après et 3 ENCAA, dont la qualité méthodologique a été jugée faible, selon la grille de l'ASPC, le nusinersen n'apporterait pas de gain chez les personnes qui ont recours à une assistance nutritionnelle à l'amorce du traitement, mais pourrait potentiellement permettre d'éviter une détérioration de cette fonction jusqu'à un an après l'amorce du traitement. Concernant le niveau de preuve scientifique, il manque de données pour confirmer un lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention. En attendant la publication d'autres études, le niveau de preuve scientifique pour ce paramètre a été jugé, pour l'instant, comme étant insuffisant.

Survie

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur 300 participants de 7 publications, soit 1 ECRA, 4 ENCAA et 2 études descriptives avant-après, dont la qualité méthodologique a été jugée comme étant faible à moyenne, selon la grille ASPC, le nusinersen pourrait augmenter la survie globale avec ou sans assistance respiratoire permanente sur environ un an à trois ans après l'amorce du traitement. Le niveau de preuve scientifique concernant ce paramètre est jugé modéré.

Innocuité

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur 224 participants de 4 études, soit 2 ECRA et 2 ENCAA, dont la qualité méthodologique a été jugée comme étant faible à modérée, des effets indésirables, parfois graves, au terme d'un suivi de 6 à 36 mois, ont été recensés, mais sans lien clair avec le traitement. Le niveau de preuve scientifique associé à l'innocuité a été jugé comme étant faible pour cette population.

Le détail de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt est disponible dans les annexes complémentaires au tableau F-3.

Les données actuellement disponibles confirment toutefois l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche pour documenter les avantages et les risques à moyen et à long terme du nusinersen pour cette population. Un essai clinique est toujours en cours de réalisation (SHINE) et les résultats finaux de l'étude complétée sont encore en attente d'être publiés dans un journal révisé par les pairs. Ces résultats permettront de mieux apprécier les effets du nusinersen à moyen et à long terme pour cette population et d'augmenter le niveau de preuve scientifique pour l'ensemble des paramètres cliniques d'intérêt.

4.3.3. Personnes atteintes d'AS 5q avec un traitement amorcé à > 2 ans

Les résultats pour l'efficacité et l'innocuité du nusinersen pour les personnes ayant eu une manifestation de la maladie à plus de 2 ans ou chez qui le traitement avec le nusinersen a débuté après l'âge de 2 ans sont rassemblés dans cette section.

4.3.3.1. Développement moteur

Des résultats concernant l'effet du nusinersen sur le développement moteur chez des personnes atteintes d'AS 5q d'apparition tardive ou chez qui le traitement au nusinersen a débuté après l'âge de 2 ans sont présentés dans 12 publications (1 ECRA [Mercuri *et al.*, 2018] et 11 ENCAA [Chan *et al.*, 2021; De Wel *et al.*, 2021; Gomez-Garcia de la Banda *et al.*, 2021; Konersman *et al.*, 2021; Mendonça *et al.*, 2021; Osredkar *et al.*, 2021; Hagenacker *et al.*, 2020; Maggi *et al.*, 2020; Szabo *et al.*, 2020; Darras *et al.*, 2019a; Walter *et al.*, 2019]). Dans ces études, le développement moteur a été évalué en utilisant les outils HFMSE, RULM, 6MWT, MFM et HINE-2 ainsi qu'en déterminant l'atteinte de certaines habiletés motrices.

Fonction motrice

HFMSE

L'effet du nusinersen sur l'évolution du score HFMSE chez des participants atteints d'AS 5q d'apparition tardive, c'est-à-dire à plus de 2 ans, ou chez qui le traitement avec le nusinersen a débuté après l'âge de 2 ans a été étudié dans 8 publications, soit 1 ECRA [Mercuri *et al.*, 2018] et 7 études observationnelles correspondant à 6 ENCAA [De Wel *et al.*, 2021; Hagenacker *et al.*, 2020; Maggi *et al.*, 2020; Szabo *et al.*, 2020; Darras *et al.*, 2019a; Walter *et al.*, 2019] et 1 étude de cohorte [Mendonça *et al.*, 2021]. Le score HFMSE a été mesuré à différents temps de suivi allant de 300 jours à 1 150 jours.

D'abord, les auteurs du seul ECRA répertorié concernant ce paramètre après 15 mois de suivi, pour la population décrite, mais spécifiquement avec une AS de type 2 ou 3, rapportent des résultats relatifs à la variation du score HFMSE comme paramètre principal [Mercuri *et al.*, 2018]. Il s'avère que la variation du score HFMSE est de 4,0 chez les participants traités avec le nusinersen comparativement à -1,9 pour le groupe contrôle, une différence qui est statistiquement significative ($p < 0,001$). L'étude de cohorte de Mendonça [2021] a également montré une variation plus importante et statistiquement significative du score HFMSE des participants avec une AS de types 2 ou 3 traités avec le nusinersen en comparaison avec le groupe contrôle (1,6 vs -3,93; $p < 0,001$). Dans cette même étude, lorsque rapportées séparément selon le type, les différences entre les groupes traitement et contrôle demeurent statistiquement significatives bien que les participants avec une AS de type 3 traités avec le nusinersen aient montré une variation du score HFMSE négative (type 2 : 4,5 vs -3,4; $p < 0,001$ et type 3 : -1 vs -4,7; $p < 0,001$) [Mendonça *et al.*, 2021]. Parmi les études observationnelles répertoriées, trois ENCAA [Maggi *et al.*, 2020; Szabo *et al.*, 2020; Darras *et al.*, 2019a] ont rapporté, chez des personnes avec une AS spécifiquement de type 2, une variation positive du score HFMSE allant de 1,2 à 10,8, dont une étude qui montrait une variation statistiquement significative [Szabo *et al.*, 2020] et une étude qui montrait une variation non statistiquement significative [Maggi *et al.*, 2020] par rapport à la valeur initiale. De plus, quatre ENCAA [Maggi *et al.*, 2020; Szabo *et al.*, 2020; Darras *et al.*, 2019a; Walter *et al.*, 2019] ont rapporté, chez des personnes avec une AS spécifiquement de type 3, une variation positive du score HFMSE allant de 1,8 à 5,3, dont deux études qui montraient une variation statistiquement significative par rapport à la valeur initiale [Maggi *et al.*, 2020] et une étude qui montrait une variation non statistiquement significative [Walter *et al.*, 2019]. Une autre étude incluant des participants de type 2 ou 3 a rapporté une variation de 3,12 qui s'avérait être une augmentation statistiquement significative par rapport à la valeur initiale ($p < 0,0001$). Finalement, une autre étude observationnelle (ENCAA) a rapporté des résultats chez des participants qui avaient une AS de type 3 ou 4 où une variation non statistiquement significative de 2,1 avait été observée [De Wel *et al.*, 2021].

D'autre part, dans l'ECRA répertorié, une augmentation d'au moins 3 points du score de HFMSE (augmentation ayant un impact clinique significatif [Swoboda *et al.*, 2010]) a été évaluée comme paramètre secondaire. Cette augmentation de 3 points au score HFMSE pouvait être observée chez 57 % (48/84) (IC 95 % : 46-68) des participants de types 2 et 3 du groupe traité comparativement à 26 % (11/42) (IC 95 % : 12-40) du groupe contrôle [Mercuri *et al.*, 2018]. Deux études observationnelles (ENCAA) ont rapporté que cette augmentation de 3 points au score HFMSE était observée chez 20 % (1/5) et 78 % (7/9) des participants avec une AS de type 2 et chez 52 % (22/46) et 36 % (4/11) des participants avec une AS de type 3 [Maggi *et al.*, 2020; Darras *et al.*, 2019a]. Les auteurs d'une autre étude observationnelle ont rapporté une augmentation de 3 points au score HFMSE chez 31 % (5/16) des participants ayant une AS de type 3 ou 4 [De Wel *et al.*, 2021].

RULM

La performance motrice des membres supérieurs chez des personnes atteintes d'AS 5q traitées avec du nusinersen à plus de 2 ans a été évaluée à l'aide de l'outil RULM dans 5 publications, soit 1 ECRA [Mercuri *et al.*, 2018] et 4 études observationnelles (ENCAA) [De Wel *et al.*, 2021; Hagenacker *et al.*, 2020; Maggi *et al.*, 2020; Walter *et al.*, 2019]. Ce paramètre a été mesuré à différents temps de suivi allant de 300 jours à 15 mois.

D'abord, les auteurs du seul ECRA répertorié concernant ce paramètre, après 15 mois de suivi de la population décrite, mais spécifiquement avec une AS de type 2 ou 3, rapportent des résultats relatifs à la variation du score RULM comme paramètre secondaire [Mercuri *et al.*, 2018]. Il s'avère que la variation du score RULM était de 4,2 chez les participants traités avec le nusinersen comparativement à 0,5 pour le groupe contrôle, une différence qui n'est pas statistiquement significative ($p = 0,08$). Parmi les études observationnelles répertoriées, les auteurs de trois ENCAA [Hagenacker *et al.*, 2020; Maggi *et al.*, 2020; Walter *et al.*, 2019] ont également rapporté des résultats de variation du score RULM chez des personnes avec une AS de type 2 ou 3, soit une variation statistiquement significative de 1,09 chez un groupe de participants incluant des types 2 et 3 ($< 0,0001$) [Hagenacker *et al.*, 2020], des variations non significatives de 1,6 chez des personnes atteintes du type 2 [Maggi *et al.*, 2020] et des variations de 0,86 et 0,48 chez des personnes atteintes du type 3 [Maggi *et al.*, 2020; Walter *et al.*, 2019]. Dans une autre étude de type ENCAA, une variation non statistiquement significative de 1,06 sur l'échelle RULM a été observée chez un groupe de participants qui avaient une AS de type 3 ou 4.

D'autre part, une augmentation d'au moins 2 points du score RULM (augmentation ayant un impact clinique significatif [Pera *et al.*, 2019]) a été évaluée dans trois études observationnelles de type ENCAA. L'étude de Maggi et ses collaborateurs a rapporté une augmentation du score RULM d'au moins 2 points après 14 mois chez 60 % (3/5) des participants atteints d'AS de type 2 et 32 % (14/44) de ceux atteints du type 3 [Maggi *et al.*, 2020]. Hagenacker et ses collaborateurs ont rapporté, dans une population atteinte d'AS de types 2 et 3 sans distinction, une augmentation du score RULM d'au moins 2 points chez 23 % (28/120) des participants après 14 mois. [Hagenacker *et al.*, 2020]. Finalement, De Wel et ses collaborateurs ont rapporté qu'après 14 mois, chez des personnes de types 3 et 4 sans distinction, une proportion de 50 % (8/16) d'entre elles ont vu leur score RULM augmenter de 2 points ou plus [De Wel *et al.*, 2021].

Test de marche

À la suite de l'administration du nusinersen, la variation de la distance de marche parcourue par des personnes atteintes d'AS 5q de type 3 ou 4, âgées de 8,9 à 65 ans, a été évaluée à l'aide de l'outil d'analyse 6MWT dans 6 ENCAA dont le temps de suivi variait de 300 jours à 1 150 jours [De Wel *et al.*, 2021; Hagenacker *et al.*, 2020; Maggi *et al.*, 2020; Szabo *et al.*, 2020; Darras *et al.*, 2019a; Walter *et al.*, 2019]. Cinq des six études présentaient une augmentation de la distance parcourue statistiquement significative après l'administration du nusinersen, allant de 2,2 mètres à 92 mètres. Une seule étude a rapporté une différence non statistiquement significative, bien que la

distance moyenne parcourue ait été de 7 mètres de plus qu'initialement [De Wel *et al.*, 2021]. Deux études ont rapporté la proportion de personnes atteintes d'AS 5q de type 3 qui ont augmenté leur distance de marche d'au moins 30 mètres (jugée cliniquement significative [Dunaway Young *et al.*, 2016]) lors du test 6MWT, soit 42 % (10/24) après 14 mois [Maggi *et al.*, 2020] et 100 % (8/8) après 1 150 jours [Darras *et al.*, 2019a].

Motor Function Measure (MFM)

L'effet du nusinersen sur l'évolution du score MFM chez des participants atteints d'AS 5q de type 1 ou 2 ayant amorcé le traitement à plus de 2 ans a été étudié dans une étude observationnelle [Gomez-Garcia de la Banda *et al.*, 2021]. Cette étude a montré une variation moyenne positive statistiquement significative de 9 points pour la valeur du MFM total ($p = 0.030$), des variations non significatives de 5 points pour la valeur du MFM-20 ($p = 0,146$) et de 9 points pour la valeur du MFM-32 ($p = 0,110$).

HINE-2

L'effet du nusinersen sur l'évolution du score HINE-2 chez des participants atteints d'AS 5q de type 1 ou 2 ayant amorcé le traitement à plus de 2 ans a été étudié dans 2 études observationnelles [Chan *et al.*, 2021; Gomez-Garcia de la Banda *et al.*, 2021]. Après un suivi de 12 et 14 mois, ces études rapportaient des augmentations du score HINE-2 par rapport à sa valeur initiale, soit de 0,5 point (étendue : 0,0-5; $p = 0.013$) [Chan *et al.*, 2021] et de 1 point ($p < 0,001$) [Gomez-Garcia de la Banda *et al.*, 2021].

Atteinte de nouvelles habiletés motrices (jalons moteurs)

L'effet du nusinersen sur l'atteinte de nouvelles habiletés motrices chez des participants atteints d'AS 5q d'apparition tardive, c'est-à-dire à plus de 2 ans, ou chez qui le traitement avec le nusinersen a débuté après l'âge de 2 ans a été étudié dans 1 ECRA et 2 études observationnelles (ENCAA) [Chan *et al.*, 2021; Gomez-Garcia de la Banda *et al.*, 2021] à la suite d'un temps de suivi allant de 300 jours à 1 150 jours.

Mercuri et ses collaborateurs rapportent des résultats concernant l'atteinte de nouvelles habiletés motrices comme paramètre secondaire chez la population décrite, mais spécifiquement avec une AS de type 2 ou 3 [Mercuri *et al.*, 2018]. Parmi les 84 participants de l'ECRA, 20 % (IC 95 % : 11-31) ont acquis au moins une nouvelle habileté motrice à la suite du traitement comparativement à 6 % (IC 95 % : 1-20) chez ceux ayant reçu une injection simulée, une différence non statistiquement significative ($p = 0,08$) après 15 mois de suivi. La variation du nombre de jalons moteurs pour le groupe traitement est de 0,2 (moyenne des moindres carrés, $p = 0,4$). L'habileté à se tenir debout a été obtenue chez 2 % (IC 95 % : 0-8) des participants du groupe traitement comparativement à 3 % (IC 95 % : 0-15) du groupe contrôle ($p = n.d.$).

L'atteinte de l'habileté à marcher avec assistance a été observée chez 2 % (IC 95 % : 0-8) des participants du groupe traitement comparativement à aucun de ceux du groupe contrôle ($p = n.d.$). Parmi les études observationnelles répertoriées, 2 ENCAA rapportaient des résultats concernant l'atteinte de nouvelles habiletés motrices chez des personnes atteintes d'AS de type 1, 2 ou 3 traitées après l'âge de 2 ans [Chan *et al.*,

2021; Gomez-Garcia de la Banda *et al.*, 2021]. Chan et ses collaborateurs rapportent que 7 % (1/15) des participants avec une AS de type 1 ou 2 ont acquis l'habileté à s'asseoir seuls après un suivi de 12 mois [Chan *et al.*, 2021]. Osredkar et ses collaborateurs rapportent des résultats relatifs à l'atteinte de nouvelles habiletés motrices après un suivi de 14 mois chez des participants atteints d'AS de type 1, 2 ou 3. Trente et un pour cent (5/16) des participants atteints d'AS de type 1 ont acquis l'habileté à s'asseoir seuls et vingt-cinq pour cent (4/16) ont acquis l'habileté à contrôler la tête. Chez les participants atteints d'AS de type 2, 3 % (1/32) ont acquis les habiletés à s'asseoir seul et à marcher avec assistance, et 8 % (4/32) la capacité à se tenir debout sans aide. Finalement, chez les participants de type 3, 8 % (1/13) ont été capables de marcher seuls. Il est à noter que pour cette étude, l'âge médian au début du traitement est de 8,6 ans (étendue : 0,2-18,8), mais certains participants qui ne peuvent être retirés des résultats ont amorcé la thérapie avant deux ans [Osredkar *et al.*, 2021].

4.3.3.2. Fonction respiratoire

Des résultats concernant l'effet du nusinersen sur la fonction respiratoire chez des personnes atteintes d'AS 5q d'apparition tardive, c'est-à-dire après l'âge de 2 ans, ou chez qui le traitement avec le nusinersen a débuté après l'âge de 2 ans sont présentés dans trois publications, correspondant à des études observationnelles (ENCAA) [Chan *et al.*, 2021; Osredkar *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020]. Il est toutefois à noter que les résultats de l'étude de Chan concernant ce paramètre ne permettaient pas de distinguer les personnes traitées à moins de 2 ans de celles traitées après 2 ans; les résultats rapportés pour cette étude dans cette section sont les mêmes que ceux rapportés dans la section précédente pour des personnes dont le traitement a été amorcé à 2 ans et moins. Dans ces trois publications, le temps de suivi variait de 12 à 14 mois.

Après un suivi de 12 mois, Audic et ses collaborateurs ont rapporté que le besoin d'assistance respiratoire était de 34 % (16/47) dans un groupe de personnes âgées de 2 à 5 ans, soit une diminution non significative de 2 % par rapport au taux initial avant traitement. Dans cette même étude, une proportion de 50 % (23/46) avait eu recours à une assistance respiratoire chez les participants âgés de 6 à 17 ans, ce qui représentait la même proportion que celle avant le début du traitement [Audic *et al.*, 2020]. Une autre étude a rapporté une proportion de 21,1 % (8/38) de personnes ayant besoin d'assistance respiratoire qui est demeurée inchangée à la suite d'un traitement de 12 mois [Chan *et al.*, 2021]. Finalement, après un suivi de 14 mois, Osredkar et ses collaborateurs ont rapporté que 31 % (19/61) des participants de l'étude ont eu besoin d'une assistance respiratoire, soit une augmentation de 4,9 % par rapport à la proportion initiale avant l'amorce du traitement [Osredkar *et al.*, 2021]. Parmi les participants, certains ont reçu le nusinersen avant l'âge de 2 ans. Les auteurs n'ont pas fait d'analyses de sous-groupes qui auraient permis de déterminer si les effets étaient similaires selon que la thérapie a été amorcée ou non à 2 ans et moins.

4.3.3.3. Fonction oropharyngée

Des résultats concernant l'effet du nusinersen sur le recours à une assistance nutritionnelle chez des personnes atteintes d'AS 5q chez qui le traitement avec le nusinersen a débuté après l'âge de 2 ans sont présentés dans une publication correspondant à une étude observationnelle dont les participants étaient atteints d'AS de type 1 ou 2 (ENCAA) [Audic *et al.*, 2020].

Après un suivi de 12 mois, cette étude a rapporté que la proportion de personnes ayant eu besoin d'une assistance nutritionnelle était demeurée inchangée par rapport aux valeurs initiales, soit 13 % (6/47) dans un groupe de personnes âgées de 2 à 5 ans et 11 % (5/46) dans un autre groupe de personnes âgées de 6 à 17 ans.

4.3.3.4. Survie

Une seule publication a rapporté des résultats concernant la survie chez des personnes atteintes d'AS 5q chez qui le traitement avec le nusinersen a débuté après l'âge de 2 ans, soit une étude observationnelle (ENCAA) [Chan *et al.*, 2021]. Cette étude ne permettait toutefois pas de distinguer les participants ayant été traités après l'âge de 2 ans de ceux traités avant l'âge de 2 ans. Après un suivi de 12 mois, un taux de survie de 97,5 % (39/40) a été observé pour l'ensemble des participants. Les auteurs rapportent que le participant décédé avait deux copies de *SMN2* et que le décès est survenu durant les 6 premiers mois de l'étude.

4.3.3.5. Innocuité

Des résultats concernant l'innocuité du nusinersen chez des personnes atteintes d'AS 5q ayant eu une manifestation de la maladie après l'âge de 2 ans sont présentés dans 8 publications, soit 1 ECRA [Mercuri *et al.*, 2018], dont l'innocuité est un paramètre d'évaluation secondaire, et 7 études observationnelles [Konersman *et al.*, 2021; Mendonça *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020; Hagenacker *et al.*, 2020; Maggi *et al.*, 2020; Szabo *et al.*, 2020; Chiriboga *et al.*, 2016]. Dans ces huit publications, les effets indésirables ont été répertoriés sur un suivi entre 12 et 24 mois.

L'article présentant les résultats de l'ECRA CHERISH souligne que 93 % (78/84) des participants du groupe traitement ont eu des effets indésirables comparativement à 100 % (42/42) de ceux du groupe contrôle après un suivi de 15 mois. Pour ce qui est des effets indésirables modérés ou sévères, 46 % (39/84) des participants du groupe traitement comparativement à 55 % (23/42) du groupe contrôle ont rapporté ce type d'effets indésirables. Pour ce qui est des effets indésirables graves et sérieux, 5 % (4/84) et 17 % (14/42) des personnes ayant reçu le traitement en ont eu respectivement comparativement à 7 % (3/42) et 29 % (12/42) de celles du groupe contrôle respectivement. Aucun participant du groupe traitement et du groupe contrôle n'a dû abandonner l'étude ou en être exclu à cause d'un effet indésirable. Les effets indésirables qui ont été rapportés avec une incidence supérieure à 5 % dans le groupe traitement par rapport au groupe contrôle sont la pyrexie (43 % (36/84) du groupe traitement vs 36 % (15/42) du groupe contrôle), les maux de tête (29 % (24/84) vs 7 % (3/42)), le vomissement (29 % (24/84) vs 12 % (5/42)), les maux de dos

(25 % (21/84) vs 0 %) et l'épistaxis (7 % (6/84) vs 0 %) [Mercuri *et al.*, 2018]. Chiriboga et ses collaborateurs ont rapporté que 89 % (72 événements) des participants de l'étude CS1 (et son extension NCT01780246) ont eu des effets indésirables et qu'aucun des participants n'a eu des effets indésirables sérieux après un suivi de 9 à 14 mois. Les effets indésirables communs ont été les maux de tête (39 %, 12 événements), le syndrome post-ponction (21 %, 7 événements), les maux de dos (18 %, 7 événements) et la pyrexie (14 %, 4 événements) [Chiriboga *et al.*, 2016].

Les auteurs des six ENCAA ont également décrit les effets indésirables rapportés durant la période de suivi variant entre 12 et 24 mois [Konersman *et al.*, 2021; Mendonça *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020; Hagenacker *et al.*, 2020; Maggi *et al.*, 2020; Szabo *et al.*, 2020]. Les effets indésirables communs les plus fréquents ont été les maux de tête, la douleur au dos et les nausées/vomissement [Konersman *et al.*, 2021; Audic *et al.*, 2020; Hagenacker *et al.*, 2020; Szabo *et al.*, 2020]. L'étude de Maggi a rapporté un cas de colique rénale mais aucun cas d'anomalie dans les tests de laboratoire après 14 mois de traitement [Maggi *et al.*, 2020]. Pour l'étude de Mendonça, aucun effet indésirable lié au traitement n'a été rapporté après 24 mois de traitement [Mendonça *et al.*, 2021]. Les auteurs des autres études ne mentionnent cependant pas si ces effets sont liés ou non au médicament.

EN BREF

Dans un contexte de maladie rare, telle l'AS, les plans d'études possibles sont limités et des comparaisons avec un placebo sont souvent éthiquement impossibles à réaliser, surtout s'il existe un traitement. Bien que ces limites soient considérées dans l'appréciation des niveaux de preuve scientifique, d'autres facteurs influencent aussi celle-ci tels que ceux définis précédemment dans la section sur la méthodologie.

Rappelons qu'ici l'appréciation des niveaux de preuve scientifique par paramètre d'intérêt se base uniquement sur les données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux, sans considérer les savoirs expérientiels ou d'autres dimensions définissant la valeur thérapeutique (populationnelle, socioculturelle, clinique [qualité de vie et l'expérience de soins]), laquelle guide généralement les recommandations cliniques ou d'inscription aux listes de médicaments.

La valeur thérapeutique du nusinersen a été appréciée lors de l'évaluation à des fins de remboursement par l'INESSS en décembre 2018 et elle le sera à nouveau lors de la réévaluation du médicament à la lumière des données disponibles.

Personnes atteintes d'AS 5q d'apparition tardive, soit à ≥ 2 ans

Fonction motrice

Selon l'état actuel des connaissances, le nusinersen pourrait :

- apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice globale (augmentation d'au moins trois points - score HFMSE) des personnes atteintes d'AS de type 2, 3 ou 4 entre environ un an et trois ans après l'amorce du traitement. Basé sur 568 participants de 8 études, soit 1 ECRA, 6 ENCAA et 1 étude de cohorte dont la qualité méthodologique a été jugée, selon la grille ASPC, comme étant faible à modérée, le niveau de preuve scientifique concernant ce paramètre est jugé modéré;
- augmenter potentiellement la motricité des membres supérieurs (augmentation d'au moins deux points - score RULM) au terme d'environ un an après l'amorce du traitement. Basé sur 401 participants de 5 études, soit 1 ECRA et 4 ENCAA dont la qualité méthodologique a été jugée, selon la grille ASPC, comme étant faible à modérée, le niveau de preuve scientifique concernant ce paramètre est jugé, pour l'instant, comme étant faible;
- améliorer la capacité à marcher plus de 2 mètres et augmenter la distance de marche d'au moins 30 mètres en 6 minutes au terme d'environ un an après l'amorce du traitement. Basé sur 357 participants de 6 études ENCAA dont la qualité méthodologique a été jugée, selon la grille ASPC, comme étant faible, le niveau de preuve scientifique concernant ce paramètre est jugé, pour l'instant, comme étant faible.

Acquisition de nouvelles habiletés motrices

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur 189 participants d'un ECRA et deux ENCAA, dont la qualité méthodologique a été jugée faible à moyenne, le nusinersen n'apporterait pas de gain pour l'acquisition de nouvelles habiletés motrices au terme de 15 mois après l'amorce du traitement. Le niveau de preuve scientifique concernant ce paramètre est jugé, pour l'instant, comme étant faible.

Fonctions respiratoire et oropharyngée

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur trois études observationnelles dont la qualité méthodologique a été jugée faible à modérée, le nusinersen n'apporterait pas de gain chez les personnes qui ont recours à une assistance respiratoire (192 sujets) ou nutritionnelle (93 sujets) à l'amorce du traitement. Puisque des incertitudes demeurent pour établir un lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention et que des données supplémentaires sont nécessaires, le niveau de preuve

scientifique pour ce paramètre a été jugé, pour le moment, comme étant insuffisant.

Survie

L'état actuel des connaissances ne permet pas de se prononcer sur l'effet du nusinersen concernant la survie puisque seulement une étude observationnelle, incluant 40 sujets, mais pas uniquement des participants âgés de plus de 2 ans à l'amorce du traitement, indique un taux de survie de 97,5 % après un suivi d'un an. Ainsi, des incertitudes demeurent pour établir un lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention et des données supplémentaires sont nécessaires. C'est pourquoi le niveau de preuve scientifique pour ce paramètre a été jugé, pour le moment, comme étant insuffisant.

Innocuité

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur 711 participants de 8 études, soit 1 ECRA, 1 étude de cohorte et 6 ENCAA dont la qualité méthodologique a été jugée comme étant faible à modérée, des effets indésirables, parfois graves, au terme d'un suivi entre 9 et 24 mois ont été recensés, mais sans lien clair avec le traitement. Le niveau de preuve scientifique associé à l'innocuité a été jugé comme étant faible pour cette population.

Le détail de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt est disponible dans les annexes complémentaires au tableau F-3.

Les données actuellement disponibles confirment toutefois l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche pour documenter les avantages et les risques à moyen et à long terme du nusinersen pour cette population. Un essai clinique est toujours en cours de réalisation (SHINE) et les résultats finaux de l'étude complétée sont encore en attente d'être publiés dans un journal révisé par les pairs. Ces résultats permettront de mieux apprécier les effets du nusinersen à moyen et à long terme sur cette population et d'augmenter le niveau de preuve scientifique pour l'ensemble des paramètres cliniques d'intérêt.

5. RISDIPLAM

5.1. Mécanisme d'action

Le risdiplam est une molécule ($C_{22}H_{23}N_7O$) agissant sur l'épissage du gène *SMN2* (intégration de l'exon 7 manquant). Il permet l'augmentation de la production de protéine SMN par le gène *SMN2* dans le système nerveux central et les tissus périphériques, permettant ainsi de prévenir la dégénérescence des motoneurones. Son mécanisme d'action est comparable à celui du nusinersen à la différence qu'il s'administre par voie orale quotidiennement. Le médicament se présente sous forme de poudre à laquelle de l'eau est ajoutée afin de le rendre liquide pour une administration par la bouche ou via un tube de gavage. Le médicament a été autorisé par Santé Canada en avril 2021 pour les patients âgés de 2 mois et plus. Cependant, peu de données existent à l'heure actuelle sur l'emploi du risdiplam pour les 25 ans et plus [Hoffmann-La Roche, 2021]. La monographie de Santé Canada indique que la dose recommandée est déterminée en fonction de l'âge et du poids de la personne selon les indications suivantes :

Âge et poids (kg)	Dose quotidienne recommandée
2 mois à moins de 2 ans	0,2 mg/kg
2 ans et plus et moins de 20 kg	0,25 mg/kg
2 ans et plus et poids de plus de 20 kg	5 mg

Le temps d'absorption nécessaire pour permettre une concentration plasmatique maximale est entre 1 et 4 heures. L'élimination complète du médicament par voie naturelle se fait en environ 50 heures chez l'adulte sain. Le risdiplam est contre-indiqué pour les personnes ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à une de ses composantes [Hoffmann-La Roche, 2021].

5.2. Description des études retenues

En date du 1^{er} mai 2021, quatre études cliniques enregistrées portant sur l'effet du risdiplam et une étude clinique enregistrée portant sur l'effet d'une molécule candidate apparentée au risdiplam chez des personnes atteintes d'AS ont été recensées. Le [tableau 5](#) présente les principales caractéristiques de chacune des études en cours. Après sélection, trois des publications traitant de l'efficacité ou de l'innocuité du risdiplam et répondant aux critères d'inclusion des questions d'évaluation ont été incluses. De ce nombre, il n'y a aucune revue systématique avec méta-analyse répondant aux questions d'évaluation. Un article publié dans un journal révisé par les pairs [Baranello *et al.*, 2021], un résumé de conférence [Baranello *et al.*, 2020] et la page Web de l'étude FIREFISH sur le site ClinicalTrials [ClinicalTrials.gov, 2021] ainsi que deux affiches de conférences de l'étude SUNFISH sont des publications qui ont été incluses dans l'analyse. Ces dernières présentent des résultats préliminaires des études cliniques de phases 2 et 3 FIREFISH (NCT02913482) et SUNFISH (NCT02908685). Seules les caractéristiques de

la publication issue d'un article scientifique sont présentées dans le tableau D-28 de l'annexe D et seules les caractéristiques et limites des études FIREFISH et SUNFISH, qui ont fait l'objet de publications, sont décrites de façon narrative dans cette section. Les résultats des paramètres d'intérêt des études retenues sont présentés dans les tableaux E-32 à E-36 de l'annexe E.

Tableau 5 Présentation des études recensées concernant le risdiplam

N° NCT	Nom	Devis	Type d'AS 5q	Intervention	Voie d'administration	Comparateur	Paramètres d'évaluation primaires	Population : âge (n ^{bre})	Durée	Statut	Résultats disponibles
NCT02240355	MOONFISH	Étude ouverte de phase 2	I, II, III et IV	RG7800 (molécule candidate apparentée au risdiplam)	Orale	Aucun	Innocuité PK	6 mois-60 ans (174)	8 ans	Terminée car résultat toxicologique inattendu sur le singe	Aucun
NCT02913482	FIREFISH	Étude ouverte de phases 2 et 3	I	risdiplam	Orale	Aucun	Dose optimale Capacité de s'asseoir seul selon BSID-III	1-7 mois (62)	7 ans	En cours, recrutement terminé	1 article [Baranello <i>et al.</i> , 2021], 1 résumé de conférence [Baranello <i>et al.</i> , 2020] et 1 site Web [ClinicalTrials.gov, 2021]
NCT03779334	RAINBOWFISH	Étude ouverte de phase 2	Présymptomatique	risdiplam	Orale	Aucun	Capacité de s'asseoir seul selon BSID-III	0-6 semaines (25)	7 ans	En recrutement	Aucun
NCT03032172	JEWELFISH	Étude ouverte de phase 2	I, II, III et IV	risdiplam	Orale	Aucun	Innocuité PK	6 mois-60 ans (174)	8 ans	En cours, recrutement terminé	Aucun
NCT02908685	SUNFISH	ECRA de phases 2 et 3	II et III	risdiplam	Orale	Placébo	Dose optimale MFM-32	2-25 ans (231)	7 ans	En cours, recrutement terminé	2 affiches de conférence [Day <i>et al.</i> , 2020; Mercuri <i>et al.</i> , 2020]

Les études enregistrées présentées sur fond gris n'ont aucun résultat publié dans un journal révisé par les pairs.

L'étude FIREFISH est une étude ouverte de phases 2 et 3, sans comparateur. Selon l'information sur le site ClinicalTrials, le recrutement est terminé et l'étude est toujours active. La population incluse correspond à des personnes âgées de 1 à 7 mois, atteintes d'AS de type 1 génétiquement confirmé, ayant deux copies du gène *SMN2*, ayant des symptômes cliniques après 28 jours de vie et avant l'âge de 3 mois et ayant un âge gestationnel entre 37 et 42 semaines. Les participants ayant déjà reçu un traitement d'épissage du gène *SMN2* ou une thérapie génique sont exclus. La partie 1 de cette étude consistait à administrer aux participants du risdiplam par voie orale à des doses croissantes (0,00106 mg/kg, 0,0106 mg/kg, 0,04 mg/kg, 0,08 mg/kg, 0,2 mg/kg et 0,25 mg/kg) afin de sélectionner une dose optimale et d'évaluer l'innocuité (paramètres d'évaluation principaux). Dans cette première partie de l'étude, des paramètres exploratoires ont également été évalués, soit la variation du score de développement moteur selon l'échelle CHOP-INTEND, l'atteinte de jalons moteurs et les besoins cliniques en assistance respiratoire et nutritionnelle après 12 mois de traitement. En tout, 21 personnes ont été recrutées lors de cette première partie, parmi lesquelles 17 ont reçu la dose optimale. Les résultats de la partie 1 de l'étude sont présentés dans un article scientifique et un résumé de conférence [Baranello *et al.*, 2021; Baranello *et al.*, 2020]. Dans la seconde partie, une dose de 0,2 mg/kg de risdiplam a été administrée à 41 personnes, recrutées dans 32 centres de 16 pays pour une durée de 24 mois. Le paramètre d'évaluation principal de cette seconde partie était d'étudier la capacité à s'asseoir sans aide pendant au moins 5 secondes (item 22 du BSID-III) après 12 mois de traitement. Comme paramètres d'évaluation secondaires, cette deuxième partie de l'étude avait comme objectif d'étudier les variations du score de développement moteur à l'aide de l'échelle CHO-INTEND, l'atteinte de jalons moteurs, les besoins cliniques en assistance respiratoire et nutritionnelle, la survie, les mesures anthropométriques, la concentration de risdiplam dans l'organisme et l'innocuité après 12 mois de traitement. Des résultats préliminaires concernant la partie 2 sont présentés sur le site Web ClinicalTrials [Clinicaltrials.gov, 2021]. L'étude FIREFISH comporte certaines limites à considérer telles la nature ouverte et l'absence d'un groupe comparateur. Les résultats concernant l'efficacité clinique du risdiplam dans la première partie de l'étude sont des résultats exploratoires *post hoc* limitant leur interprétation. Les analyses statistiques concernant les résultats d'efficacité clinique ne semblent pas prendre en compte les facteurs confondants. De plus, ces résultats ont été comparés avec les performances d'une cohorte naturelle sans fournir de détails. Cette étude a été financée par le fabricant F. Hoffmann – La Roche et la qualité méthodologique a été jugée moyenne à l'aide de la grille d'analyse pour étude descriptive de l'ASPC.

L'étude SUNFISH est un ECRA à double insu de phases 2 et 3. Selon l'information sur le site ClinicalTrials, le recrutement est terminé et l'étude est toujours active. La population incluse correspond à des personnes âgées de 2 à 25 ans, atteintes d'AS de type 2 ou 3 génétiquement confirmé capables de marcher ou non (partie 1) ou de type 2 ou 3 incapables de marcher, avec un score à l'item A du RULM égal ou plus grand que 2 et capables de s'asseoir sans aide selon l'item 9 du MFM (partie 2). Les personnes ayant participé à une expérience sur un médicament dans les 90 derniers jours, ayant déjà reçu un antinucléotide antisens ou une thérapie génique, ayant été hospitalisés dans les deux derniers mois pour une pneumonie, ayant commencé un traitement avec le salbutamol ou un autre agoniste β_2 -adrénergique par prise orale ou requérant une ventilation invasive ou une trachéostomie sont

exclues. La partie 1 de cette étude consistait à administrer aux participants du risdiplam par voie orale à des doses différentes selon les sous-groupes (3 mg, 5 mg, 0,02 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,25 mg/kg), afin de sélectionner une dose optimale pour la partie 2 (paramètres d'évaluation principaux), ou un placebo, et d'évaluer l'innocuité (paramètre d'évaluation secondaire). Dans cette première partie de l'étude, des paramètres exploratoires ont également été évalués, soit la variation de score aux MFM-20 et MFM-32, après 24 mois de traitement. En tout, 51 personnes ont été recrutées lors de cette première partie. Les résultats de la partie 1 de l'étude sont présentés dans une affiche de conférence [Baranello *et al.*, 2021; Baranello *et al.*, 2020]. Dans la seconde partie, une dose de 0,25 mg/kg de risdiplam a été administrée à des personnes ayant un poids de moins de 20 kg et une dose de 5 mg, à des personnes de 20 kg et plus. Pour cette partie, 180 personnes ont été recrutées. L'étude s'est déroulée dans 44 centres de 15 pays pour une durée de 24 mois. Le paramètre d'évaluation principal de cette seconde partie était d'étudier la variation par rapport au score total initial au MFM-32 après 12 mois de traitement. Comme paramètres d'évaluation secondaires, cette deuxième partie de l'étude avait comme objectif de rapporter le pourcentage de personnes ayant eu une variation de 3 points au MFM-32 après 12 mois, la variation par rapport au score total initial au RULM après 12 mois, la variation par rapport au score total initial au HFMSE après 12 mois, la variation au test de spirométrie après 12 mois, les variations de score pour les trois domaines liés au MFM-32 après 12 mois, les variations au test d'inspiration et d'expiration après 12 mois, la qualité de vie et les effets indésirables. Des résultats préliminaires concernant la partie 2 sont présentés sur une affiche de conférence de Mercuri [2020b]. Puisque les données scientifiques ne reposent présentement que sur la publication d'affiches de conférence, aucune évaluation de la qualité méthodologique de l'étude n'a été effectuée. L'étude SUNFISH comporte certaines limites à considérer, notamment le fait que, pour la partie 1 de l'étude, selon l'affiche de conférence de Day [2020], les comparaisons avec le groupe placebo ont été faites avec les données de groupes placebos provenant des études NatHis-SMA et OLEOS (N = 109). De plus, puisque les données rapportées proviennent d'une étude toujours en cours, il est possible que certains résultats puissent évoluer au terme du protocole. Les résultats concernant l'efficacité clinique du risdiplam dans la première partie de l'étude sont des résultats exploratoires *post hoc*. Cette étude a été financée par le fabricant F. Hoffmann – La Roche.

5.3. Résultats

5.3.1. Personnes présymptomatiques

Selon la recherche systématique de la littérature et les critères de sélection de la présente revue, aucune publication n'a rapporté de résultats concernant l'efficacité ou l'innocuité du risdiplam chez des personnes présymptomatiques. L'essai clinique RAINBOWFISH (NCT03779334) est une étude de phase 2 qui inclut des participants présymptomatiques afin de mesurer l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du risdiplam. Selon l'information de la page Web de l'étude sur le site ClinicalTrials, celle-ci est actuellement en recrutement.

5.3.2. Personnes atteintes d'AS 5q de type 1

Des résultats pour l'efficacité et l'innocuité du risdiplam concernant des personnes ayant une AS de type 1 sont rassemblés dans cette section.

5.3.2.1. Développement moteur

Des résultats concernant l'effet du risdiplam sur le développement moteur des personnes atteintes d'AS 5q de type 1 âgées de 1 à 7 mois, obtenus en utilisant l'outil d'évaluation CHOP-INTEND ainsi que l'évaluation de l'atteinte de certaines habiletés motrices selon les critères BSID-III et HINE-2, sont présentés dans trois publications rapportant les données de l'étude FIREFISH, soit un article scientifique révisé par des pairs [Baranello *et al.*, 2021], un résumé de conférence [Baranello *et al.*, 2020] et la page Web de l'étude FIREFISH sur le site ClinicalTrials [ClinicalTrials.gov, 2021].

Fonction motrice

Dans la première partie de l'étude FIREFISH, la fonction motrice a été évaluée à l'aide de l'outil CHOP-INTEND chez des personnes atteintes d'AS 5q de type 1 en tant que paramètre exploratoire après 12 mois de traitement avec du risdiplam. Il est rapporté que 88 % (15/17) des participants ont obtenu une augmentation de 4 points au score CHOP-INTEND. De plus, 59 % (10/17) des participants avaient un score total de 40 points ou plus, ce qui représentait une hausse de 59 % comparativement à la proportion initiale en début d'étude. Dans un résumé de conférence présentant des résultats plus récents de l'étude FIREFISH, en date de juillet 2019, les participants ayant un score CHOP-INTEND de 40 points ou plus avaient atteint une proportion plus importante, soit 82 % (14/17) [Baranello *et al.*, 2020].

Dans la seconde partie de l'étude FIREFISH, la fonction motrice a été évaluée à l'aide de l'outil CHOP-INTEND après 12 mois de traitement comme paramètre d'évaluation secondaire. Les résultats, présentés sur la page Web de l'étude du site ClinicalTrials [ClinicalTrials.gov, 2021], montrent que 56,1 % (23/41; IC 90 % : 42,1-69,4) des participants avaient un score de 40 points ou plus, ce qui constituait une proportion significativement supérieure à celle provenant d'une cohorte sur l'histoire naturelle de la SA atteignant 17 % (n/N) ($p < 0,0001$). De plus, une augmentation d'au moins 4 points

du score CHOP-INTEND après 12 mois de traitement a été observée chez 90,2 % (37/41; 79,1-96,7) des participants de cette même étude, ce qui était également significativement supérieur à la proportion de 17 % (n/N) pour ce paramètre dérivée des données d'histoire naturelle, une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) [ClinicalTrials.gov, 2021].

Acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons moteurs)

Dans la première partie de l'étude FIREFISH publiée dans un article scientifique [Baranello *et al.*, 2021], l'acquisition de nouvelles habiletés motrices chez des personnes atteintes d'AS 5q de type 1 est évaluée en tant que paramètre exploratoire après 12 mois de traitement avec du risdiplam. Au terme de ces 12 mois, il est rapporté que 41 % (7/17) des participants étaient capables de s'asseoir sans aide pendant 5 secondes (critère BSID-III), ce qui représente une hausse de 41 % par rapport à la proportion initiale. De plus, les auteurs de cette étude ont présenté des résultats concernant les différentes étapes de réalisation correspondant aux jalons moteurs de l'outil d'évaluation HINE-2. Pour le contrôle de la tête, après 12 mois de traitement, 18 % (3/17) des participants étaient incapables de maintenir la tête, 24 % (4/17) montraient des vacillements de la tête et 53 % (9/17) maintenaient leur tête. Pour la capacité à s'asseoir, 29 % (5/17) des participants étaient incapables de s'asseoir, 12 % (2/17) pouvaient s'asseoir avec assistance aux hanches, 18 % (3/17) pouvaient s'asseoir avec assistance, 35 % (6/17) pouvaient s'asseoir de façon stable et aucun sujet ne pouvait pivoter assis. Pour la capacité de préhension, 6 % (1/17) étaient incapables de fournir une prise, 18 % (3/17) utilisaient la main entière, 41 % (7/17) utilisaient l'index et le pouce en ayant une prise immature et 29 % (5/17) avaient une prise en pince. Pour l'habileté à mouvoir les jambes et à donner des coups, 24 % (4/17) en étaient incapables, 41 % (7/17) frappaient horizontalement, 18 % (3/17) frappaient vers le haut, aucun (0/17) ne touchait sa jambe et 12 % (2/17) touchaient leurs orteils. Pour la capacité à rouler, 35 % (6/17) ne roulaient pas, 29 % (5/17) roulaient sur le côté, 18 % (3/17) roulaient presque sur le ventre et 12 % (2/17) se couchaient sur le ventre. Pour la capacité à ramper, 82 % (14/17) étaient incapables de lever la tête, 12 % (2/17) rampaient avec les épaules et aucun (0/17) ne rampait avec les mains tendues, sur l'abdomen ou à l'aide des mains et des genoux. Pour la capacité à rester debout, 88 % (15/17) des sujets ne supportaient pas leur poids, 6 % (1/17) supportaient leur poids et aucun (0/17) ne se tenait debout avec une aide ou était capable de rester debout sans aide. Pour la capacité à marcher, aucun ne faisait de rebonds ou ne pouvait marcher, avec appuis ou sans aide. Le test de cette capacité n'a pas été fait pour 94 % (16/17) des sujets. De façon globale, une amélioration dans l'atteinte de jalons moteurs a été observée chez 76 % (13/17; IC 95 %: 50-93) des participants après 12 mois.

Concernant la seconde partie de l'étude FIREFISH, des résultats intermédiaires sont présentés sur la page Web de l'étude du site ClinicalTrials [ClinicalTrials.gov, 2021]. Parmi ceux-ci, l'acquisition de l'habileté à s'asseoir sans aide pendant 5 secondes ou plus (critère BSID-III) après 12 mois de traitement est un paramètre d'évaluation principal. Il s'est avéré que 29,3 % (12/41; IC 90 % : 17,8-43,1) avaient atteint cette habileté. Ce résultat a été comparé à une performance de 5 % (n/N) dérivée des

données d'histoire naturelle et la différence est statistiquement significative ($p < 0,0001$). Comme paramètre d'évaluation secondaire, la seconde partie de l'étude FIREFISH rapportait que, parmi les jalons moteurs compris dans le BSID-III, des scores maximaux ont été obtenus chez 56,1 % (23/41) des participants pour l'habileté à rouler d'un côté à l'autre et chez 29,3 % (12/41) pour l'habileté à s'asseoir sans aide pendant 5 secondes. De plus, le contrôle de la tête, évalué selon les critères CHOP-INTEND, a obtenu un score de 3 ou plus chez 53,7 % (22/41; IC 90 % : 17,8-43,1) des participants. D'autre part, les différentes étapes de réalisation correspondant aux jalons moteurs de l'outil d'évaluation HINE-2 ont également été évaluées dans cette seconde partie comme paramètres d'évaluation secondaires.-Pour le contrôle de la tête, après 12 mois de traitement, 17,1 % (7/41) des participants étaient incapables de maintenir la tête, 31,7 % (13/41) montraient des vacillements de la tête et 43,9 % (18/41) maintenaient leur tête. Pour la capacité à s'asseoir, 31,7 % (13/41) des participants étaient incapables de s'asseoir, 17,1 % (7/41) pouvaient s'asseoir avec assistance aux hanches, 19,5 % (8/41) pouvaient s'asseoir avec assistance, 14,6 % (6/41) pouvaient s'asseoir de façon stable, 9,8 % (4/41) pouvaient pivoter assis. Pour la capacité de préhension, 2,4 % (1/41) étaient incapables de fournir une prise, 29,3 % (12/41) utilisaient la main entière, 48,8 % (20/41) utilisaient l'index et le pouce en ayant une prise immature et 12,2 % (5/41) avaient une prise en pince. Pour l'habileté à mouvoir les jambes en position couchée, 12,2 % (5/41) étaient capables de donner des coups de pied, 58,5 % (24/41) donnaient des coups de pied horizontalement, 7,3 % (3/41) donnaient des coups de pied vers le haut, 4,9 % (2/41) touchaient leur jambe et 9,8 % (4/41) touchaient leurs orteils. Pour la capacité à rouler, 36,6 % (15/41) ne roulaient pas, 31,7 % (13/41) roulaient sur le côté, 14,6 % (6/41) roulaient presque sur le ventre et 9,8 % (4/41) se couchaient sur le ventre. Pour la capacité à ramper, 85,4 % (35/41) étaient incapables de lever la tête, 2,4 % (1/41) rampaient avec l'épaule, 2,4 % (1/41) rampaient avec les mains tendues, et aucun (0/41) participant ne rampait sur l'abdomen ou à l'aide des mains et des genoux. Pour la capacité à rester debout, 61 % (25/41) des participants ne supportaient pas leur poids, 17,1 % (7/41) supportaient leur poids, 4,9 % (2/41) se tenaient debout avec une aide et aucun sujet n'était capable de rester debout sans aide. Pour la capacité à marcher, 2,4 % (1/41) faisaient des rebonds et aucun sujet ne pouvait marcher avec appuis ou sans aide. De façon globale, une amélioration dans l'atteinte de jalons moteurs a été observée chez 78 % (32/41; IC 90 % : 64,8-88) des participants après 12 mois. Par rapport à une performance de 12 % (n/N) dérivée des données d'histoire naturelle, la différence est significative à $< 0,0001$ [ClinicalTrials.gov, 2021].

5.3.2.2. Fonction respiratoire

Des résultats concernant l'effet du risdiplam sur le besoin d'assistance respiratoire de personnes atteintes d'AS 5q de type 1 âgées de 1 à 7 mois sont présentés dans deux publications rapportant les données de l'étude FIREFISH, soit un article scientifique révisé par des pairs [Baranello *et al.*, 2021] et la page Web de l'étude FIREFISH sur le site ClinicalTrials [ClinicalTrials.gov, 2021].

Dans la première partie de l'étude FIREFISH, le besoin d'assistance respiratoire non invasive est évalué en tant que paramètre exploratoire après 12 mois de traitement avec du risdiplam. Il est rapporté que 18 % (3/17) des participants avaient besoin d'une telle assistance respiratoire, ce qui représentait une baisse de 11 % comparativement à la proportion initiale. Cette baisse est expliquée par les auteurs par le fait qu'au départ, 4 nourrissons recevaient une assistance respiratoire en prophylaxie [Baranello *et al.*, 2021].

Dans la seconde partie de l'étude FIREFISH, le besoin d'assistance respiratoire après 12 mois de traitement est un paramètre d'évaluation secondaire. Les résultats, présentés sur la page Web de l'étude du site ClinicalTrials, montrent que 92,3 % (IC 90 % : 81,2-96,7) des participants n'ont pas eu recours à une assistance respiratoire permanente (≥ 16 heures de ventilation non invasive ou intubation pour plus de 21 jours) au terme des 12 mois de suivi. Par rapport à une performance de 89 % dérivée des données d'histoire naturelle de sujets qui n'ont pas eu recours à une assistance respiratoire, la différence est non significative ($p = 0,26$). Il est également rapporté que 24,4 % (IC 90 % : 13,9-37,9) des participants n'ont eu besoin d'aucune assistance respiratoire au terme de 12 mois [ClinicalTrials.gov, 2021].

5.3.2.3. Fonction oropharyngée

Des résultats concernant l'effet du risdiplam sur le besoin d'assistance nutritionnelle de personnes atteintes d'AS 5q de type 1 âgées de 1 à 7 mois sont présentés dans deux publications rapportant les données de l'étude FIREFISH, soit un article scientifique révisé par des pairs [Baranello *et al.*, 2021] et la page Web de l'étude FIREFISH sur le site ClinicalTrials [ClinicalTrials.gov, 2021].

Dans la première partie de l'étude FIREFISH, le besoin d'assistance nutritionnelle est évalué en tant que paramètre exploratoire après 12 mois de traitement avec du risdiplam. Il est rapporté que 19 % (4/21) de l'ensemble des participants (cohortes 1 et 2) avaient besoin de soutien nutritionnel, ce qui représentait une hausse de 5 % comparativement à la proportion initiale [Baranello *et al.*, 2021].

Dans la seconde partie de l'étude FIREFISH, le besoin d'assistance nutritionnelle après 12 mois de traitement est un paramètre d'évaluation secondaire. Les résultats communiqués sur la page Web de l'étude du site ClinicalTrials rapportent que 82,9 % (IC 90 % : 70,3-91,7) des participants sont capables de s'alimenter oralement, c'est-à-dire capables de se nourrir entièrement par la bouche ou avec l'aide d'un tube de gavage [ClinicalTrials.gov, 2021].

5.3.2.4. Survie

Des résultats concernant l'effet du risdiplam sur la survie de personnes atteintes d'AS 5q de type 1 âgées de 1 à 7 mois sont présentés dans deux publications rapportant les données de l'étude FIREFISH, soit un article scientifique révisé par des pairs [Baranello *et al.*, 2021] et la page Web de l'étude FIREFISH sur le site ClinicalTrials [ClinicalTrials.gov, 2021].

Dans la première partie de l'étude FIREFISH, la survie est évaluée en tant que paramètre exploratoire après 12 mois de traitement avec du risdiplam. Il est rapporté que 94 % (16/17) (IC 95 % : 65-99) des participants ont survécu et que la même proportion a survécu sans assistance respiratoire [Baranello *et al.*, 2021].

Dans la seconde partie de l'étude FIREFISH, la survie après 12 mois de traitement est un paramètre d'évaluation secondaire. Les résultats disponibles sur la page Web de l'étude du site ClinicalTrials rapportent que 92,7 % (38/41) (IC 90 % : 82,2-97,1) des participants ont survécu. Par rapport à une survie de 60 % (n/N) dérivée des données d'histoire naturelle, la différence est significative à $p = 0,0005$. Il est également rapporté que 85,4 % (35/41) (IC 90 % : 73,3-92,2) ont survécu sans assistance respiratoire pendant 12 mois après le traitement. Par rapport à une survie de 42 % (n/N) dérivée des données d'histoire naturelle, la différence est significative à $p < 0,0001$ [ClinicalTrials.gov, 2021].

5.3.2.5. Innocuité

Des résultats concernant l'innocuité de personnes atteintes d'AS 5q de type 1 âgées de 1 à 7 mois à la suite d'un traitement avec le risdiplam sont présentés dans deux publications rapportant les données de l'étude FIREFISH, soit un article scientifique révisé par des pairs [Baranello *et al.*, 2021] et la page Web de l'étude FIREFISH sur le site ClinicalTrials [ClinicalTrials.gov, 2021].

L'innocuité est un paramètre d'évaluation primaire pour la première partie de l'étude FIREFISH. Des effets indésirables ont été observés chez tous les participants (21/21), bien qu'aucun lien direct avec le traitement n'ait été décrit par les auteurs. Des effets indésirables sérieux ont été observés chez 48 % (10/21) des participants, qui ont été fatals pour 14 % (3/21) d'entre eux. La pyrexie était l'EI survenant le plus souvent, soit chez 52 % (11/21) des participants. Les autres EI communs survenant le plus souvent étaient les infections des voies respiratoires supérieures (43 %; 9/21), la diarrhée (29 %; 6/21), la toux (24; 5/21), les vomissements (24 %; 5/21), la constipation (19 %; 4/21) et la pneumonie (19 %; 4/21). Les principaux effets indésirables sérieux de grade 3 à 5 communs survenant le plus souvent ont été la pneumonie (14 % (3/21) des sujets), une infection virale des voies respiratoires (10 % (2/21) des sujets) et l'arrêt respiratoire aigu (10 % (2/21) des sujets) [Baranello *et al.*, 2021].

Les données d'innocuité de la seconde partie de l'étude FIREFISH, un paramètre d'évaluation secondaire, sont en partie disponibles sur la page Web de l'étude sur le site ClinicalTrials. Il est rapporté que 100 % des participants ont eu un effet indésirable à la suite de l'administration du traitement, dont 58,5 % ont eu un effet indésirable sérieux. Il est mentionné que 4,9 % des participants ont eu une modification ou une interruption de traitement à cause d'un effet indésirable et 2,4 %, à cause d'un effet indésirable sérieux. Aucun n'a eu à abandonner l'étude à cause d'un effet indésirable ou d'un effet indésirable sérieux [ClinicalTrials.gov, 2021]. Les principaux effets indésirables sérieux communs ont été les infections ou infestations (65,9 % des sujets), des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (19,5 % des sujets) et des troubles du système nerveux (7,32 % des sujets) [ClinicalTrials.gov, 2021].

Ni l'article décrivant les résultats de la partie 1 de l'étude ni le site Web décrivant les résultats de la partie 2 ne mentionnent explicitement que les effets indésirables recensés sont directement liés au traitement. Les effets indésirables décrits pourraient dans certains cas être liés à l'évolution de la maladie.

EN BREF

Dans un contexte de maladie rare, telle l'AS, les plans d'études possibles sont limités et des comparaisons avec un placebo sont souvent éthiquement impossibles à réaliser, surtout s'il existe un traitement. Bien que ces limites soient considérées dans l'appréciation des niveaux de preuve scientifique, d'autres facteurs influencent aussi celle-ci tels que ceux définis précédemment dans la section sur la méthodologie. Rappelons qu'ici l'appréciation des niveaux de preuve scientifique par paramètre d'intérêt se base uniquement sur les données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux, sans considérer les savoirs expérientiels ou d'autres dimensions définissant la valeur thérapeutique (populationnelle, socioculturelle, clinique [qualité de vie et l'expérience de soins]), laquelle guide généralement les recommandations cliniques ou d'inscription aux listes de médicaments. La valeur thérapeutique du risdiplam a été appréciée lors de l'évaluation à des fins de remboursement par l'INESSS en juillet 2021 et elle le sera à nouveau lors de la réévaluation du médicament, dans au plus trois ans, à la lumière des données disponibles.

Personnes atteintes d'AS 5q de type 1 âgées de 1 à 7 mois

Selon l'état actuel des connaissances⁷, basé sur 62 participants d'une étude ouverte multicentrique toujours en cours qui se divise en deux parties (FIREFISH) dont les résultats ont été partiellement rapportés dans un article dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne selon la grille ASPC pour étude descriptive, un résumé de conférence et sur la page Web de l'étude sur le site ClinicalTrials, le risdiplam pourrait :

- potentiellement apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice globale (au moins 40 points - score CHOP-INTEND) de personnes âgées d'un à sept mois avec un diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 1;
- potentiellement permettre l'acquisition de nouvelles habiletés motrices;
- avoir peu ou pas d'effet sur la fonction respiratoire chez les personnes ayant recours à une assistance respiratoire à l'amorce du traitement, mais pourrait potentiellement permettre d'éviter une détérioration de cette fonction;

⁷ À partir des données publiées au moment de la réalisation des travaux.

- potentiellement apporter un gain de la fonction oropharyngée chez les personnes qui ont recours à une assistance nutritionnelle à l'amorce du traitement, et pourrait aussi potentiellement permettre d'éviter une détérioration de cette fonction;
- potentiellement augmenter la survie globale avec ou sans assistance respiratoire permanente;
- potentiellement entraîner des effets indésirables; les effets indésirables constatés ne sont toutefois pas clairement définis comme étant reliés au traitement.

Considérant qu'il demeure des incertitudes pour établir des liens entre les effets estimés et les objectifs de l'intervention et que des données supplémentaires sont nécessaires, les niveaux de preuve scientifique pour l'ensemble des paramètres ont été jugés, pour le moment, comme étant insuffisants.

Le détail de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt est disponible dans les annexes complémentaires au tableau F-4.

Les données actuellement disponibles confirment toutefois l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche pour documenter les avantages et les risques à moyen et à long terme du risdiplam pour cette population. Des essais cliniques sont toujours en cours de réalisation (FIREFISH, RAINBOWFISH, JEWELFISH, SUNFISH) et les résultats finaux d'études complétées sont encore en attente d'être publiés dans un journal révisé par les pairs. Ces résultats permettront de mieux apprécier les effets du risdiplam à moyen et à long terme sur cette population et d'augmenter le niveau de preuve scientifique pour l'ensemble des paramètres cliniques d'intérêt.

5.3.3. Personnes atteintes d'AS 5q de type 2 ou 3

Des résultats pour l'efficacité et l'innocuité du risdiplam concernant des personnes ayant une AS de type 2 ou 3 sont rassemblés dans cette section.

5.3.3.1. Développement moteur

Des résultats concernant l'effet du risdiplam sur le développement moteur des personnes atteintes d'AS 5q de type 2 ou 3, obtenus en utilisant les outils d'évaluation MFM-20, MFM-32, RULM et HFMSE, sont présentés dans deux affiches de conférence rapportant les données de l'étude SUNFISH, soit une affiche décrivant les résultats pour la partie 1 [Day *et al.*, 2020] et une autre décrivant les résultats de la partie 2 [Mercuri *et al.*, 2020b].

Fonction motrice

Dans la première partie de l'étude SUNFISH, la fonction motrice a été évaluée à l'aide des outils MFM-20 (pour les personnes âgées de moins de 6 ans) et MFM-32 (pour les personnes de plus de 6 ans) chez des personnes atteintes d'AS 5q de type 2 ou 3 en tant que paramètre exploratoire après 24 mois de traitement avec du risdiplam. Il est rapporté dans l'affiche de Day que le groupe traitement a eu une variation de +2 points au score total moyen comparativement à une variation de -2 points pour le groupe contrôle (placébo) (delta = 3,99, $p < 0,0001$) [Day *et al.*, 2020]. Il est également rapporté que 54 % et 81 % des personnes du groupe traitement ont eu une augmentation de 3 points et plus et de 0 point et plus, respectivement, après 24 mois comparativement à 17 % et 44 % des personnes du groupe contrôle.

Dans la seconde partie de l'étude SUNFISH, la fonction motrice a été évaluée à l'aide des outils MFM-32 (paramètre d'évaluation primaire) et HFMSE (paramètre d'évaluation secondaire) après 12 mois. Les résultats, présentés dans l'affiche de Mercuri [2020b], montrent que le groupe traitement a eu une variation de +1,5 point au score total moyen comparativement à une variation de -0,05 point pour le groupe contrôle (delta = 1,55, $p = 0,0156$). Il est également rapporté que 38 % et 70 % des personnes du groupe traitement ont eu une augmentation de 3 points et plus et de 0 point et plus, respectivement, après 24 mois comparativement à 24 % et 54 % des personnes du groupe contrôle ($p = 0,0469$ et $p = 0,0430$ respectivement). Concernant le score au HFMSE, il est rapporté que le groupe traitement a eu une variation non significative de +0,9 point au score total moyen comparativement à une variation de +0,3 point pour le groupe contrôle (delta = 0,58, $p = 0,3015$).

L'évaluation de la performance motrice des membres supérieurs chez des personnes atteintes d'AS 5q traitées avec le risdiplam a été réalisée dans l'étude SUNFISH, partie 2. Après 12 mois de traitement, il est rapporté dans l'affiche de Mercuri [2020b] que le groupe traitement a eu une variation significative de +1,6 point au score total moyen comparativement à une variation de 0 point pour le groupe contrôle (delta = 1,59, $p = 0,0028$).

Acquisition de nouvelles habiletés motrices (jalons moteurs)

Selon la recherche systématique de la littérature et les critères de sélection de la présente revue systématique, aucune publication n'a rapporté de résultats concernant l'acquisition de nouvelles habiletés motrices chez des personnes âgées de 7 mois et plus traitées avec le risdiplam, ni en ce qui concerne les fonctions respiratoire et oropharyngée ou la survie.

5.3.3.2. Innocuité

Des résultats concernant l'innocuité de personnes atteintes d'AS 5q de type 2 ou 3 âgées de 2 à 25 ans à la suite d'un traitement avec le risdiplam sont présentés dans deux affiches de conférence rapportant les données de l'étude SUNFISH [Day *et al.*, 2020; Mercuri *et al.*, 2020b].

L'innocuité est un paramètre d'évaluation secondaire pour la première partie de l'étude SUNFISH. En tout, 737 EI ont été rapportés. Parmi les participants, 96 % (49 personnes) ont eu au moins un EI et 29 % (15 personnes) ont eu au moins un EI grave. Sept personnes (14 %) ayant eu au moins un EI et trois personnes (6 %) ayant eu au moins un EI sérieux ont modifié ou interrompu le traitement. Aucun EI grave lié au traitement n'a été constaté bien qu'un EI lié au traitement ait été constaté chez 12 participants (24 %). Neuf personnes (18 %) ont eu un EI de grade 3 à 5. Aucun décès n'a été rapporté. La pyrexie était l'EI survenant le plus souvent, soit chez 55 % des participants. Les autres EI communs survenant le plus souvent étaient la toux (35 %), le vomissement (33 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (31 %). Les EI graves communs étaient la pneumonie (6 %) et la fracture fémorale (4 %).

Les données d'innocuité de la seconde partie de l'étude SUNFISH, un paramètre d'évaluation secondaire, sont rapportées dans une affiche de Mercuri [2020b]. Il est rapporté qu'en tout, 789 EI sont survenus dans le groupe traitement comparativement à 354 dans le groupe contrôle. Pour le groupe traitement, 111 personnes (92,5 %) ont eu au moins un EI et 24 (17,5 %) ont eu un EI grave comparativement à 55 personnes (91,7 %) et 11 personnes (18,3 %) des personnes du groupe contrôle, respectivement. Concernant les EI de grades 3 et 4, des événements sont survenus chez 21 personnes (17,5 %) du groupe traitement et 8 personnes (13,3 %) du groupe contrôle. Aucun décès n'a été rapporté. Les EI communs répertoriés sont des infections des voies respiratoires supérieures (38 personnes (31,7 %) du groupe traitement et 18 personnes (30 %) du groupe contrôle), des pharyngites (31 personnes (25,8 %) du groupe traitement et 15 personnes (25 %) du groupe contrôle), de la pyrexie (25 personnes (20,8 %) du groupe traitement et 10 personnes (16,7 %) du groupe contrôle), des maux de tête (24 personnes (20 %) du groupe traitement et 10 personnes (16,7 %) du groupe contrôle), de la diarrhée (20 personnes (16,7 %) du groupe traitement et 5 personnes (8,3 %) du groupe contrôle), des vomissements (17 personnes (14,2 %) du groupe traitement et 14 personnes (23,3 %) du groupe contrôle) et de la toux (17 personnes (14,2 %) du groupe traitement et 12 personnes (20 %) du groupe contrôle).

EN BREF

Dans un contexte de maladie rare, telle l'AS, les plans d'études possibles sont limités et des comparaisons avec un placebo sont souvent éthiquement impossibles à réaliser, surtout s'il existe un traitement. Bien que ces limites soient considérées dans l'appréciation des niveaux de preuve scientifique, d'autres facteurs influencent aussi celle-ci tels que ceux définis précédemment dans la section sur la méthodologie.

Rappelons qu'ici l'appréciation des niveaux de preuve scientifique par paramètre d'intérêt se base uniquement sur les données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux, sans considérer les savoirs expérientiels ou d'autres dimensions définissant la valeur thérapeutique (populationnelle, socioculturelle, clinique [qualité de vie et l'expérience de soins]), laquelle guide généralement les recommandations

cliniques ou d'inscription aux listes de médicaments. La valeur thérapeutique du risdiplam a été appréciée lors de l'évaluation à des fins de remboursement par l'INESSS en juillet 2021 et elle le sera à nouveau lors de la réévaluation du médicament, dans au plus trois ans, à la lumière des données disponibles.

Personnes atteintes d'AS 5q de type 2 ou 3 âgées de 2 à 25 ans

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur 231 participants d'une ECRA multicentrique toujours en cours qui se divise en deux parties (SUNFISH) dont les résultats ont été rapportés dans deux affiches de congrès et dont la qualité méthodologique n'a pu être évaluée, le risdiplam pourrait :

- apporter des bienfaits sur le développement de la fonction motrice globale (score au MFM et score au HFMSE) de personnes âgées de 2 à 25 ans avec un diagnostic génétiquement confirmé d'AS 5q de type 2 ou 3;
- augmenter potentiellement la motricité des membres supérieurs (augmentation du score RULM) au terme d'environ un an après l'amorce du traitement;
- potentiellement entraîner des effets indésirables non graves pouvant être liés au traitement.

Considérant la nature parcellaire et préliminaire des résultats actuellement disponibles dans la littérature, il faudra attendre la publication des résultats dans un journal révisé par les pairs pour pleinement apprécier les bienfaits et les risques. En attendant, les niveaux de preuve scientifique attribués pour l'ensemble des paramètres ont été jugés, pour le moment, comme étant insuffisants.

Le détail de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt est disponible dans les annexes complémentaires au tableau F-4.

Les données actuellement disponibles confirment toutefois l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche pour documenter les avantages et les risques à moyen et à long terme du risdiplam pour cette population. Des essais cliniques sont toujours en cours de réalisation (RAINBOWFISH, JEWELFISH, SUNFISH) et les résultats finaux d'études complétées sont encore en attente d'être publiés dans un journal révisé par les pairs. Ces résultats permettront de mieux apprécier les effets du risdiplam à moyen et à long terme sur cette population et d'augmenter le niveau de preuve scientifique pour l'ensemble des paramètres cliniques d'intérêt.

DISCUSSION

Contrairement aux maladies prévalentes, la réalisation d'essais cliniques sur les maladies rares comporte son lot de défis. D'une part, la taille de l'échantillon est souvent petite (recrutement difficile, dispersion géographique, expertise clinique restreinte) puis la population cible, habituellement pédiatrique, est souvent restreinte selon le phénotype et le génotype. De plus, le choix des critères de jugement n'est pas toujours simple, soit parce que les connaissances sur la maladie et ses particularités sont encore parcellaires ou que les mesures ne sont pas toujours objectives. D'autre part, la comparaison avec un placebo est souvent éthiquement impossible à réaliser, surtout s'il existe déjà un traitement. De surcroît, le suivi à long terme pour vérifier le maintien de l'efficacité dans le temps représente aussi un enjeu. Face au besoin de santé peu ou non comblé et dans l'optique d'informer la communauté médicale, les résultats préliminaires d'essais de phase 1/2 ou 2/3 sont communiqués rapidement et les résultats d'analyses intermédiaires et exploratoires d'études non complétées sont publiés dans des journaux révisés par les pairs. Pour accélérer les processus d'autorisation et de remboursement, les agences réglementaires et d'évaluation des technologies en santé travaillent souvent en parallèle pour faciliter l'accès aux traitements innovants, une pratique mise de l'avant au Canada depuis quelques années.

L'évaluation des médicaments à des fins de remboursement et les recommandations d'inscription reposent sur plusieurs dimensions (populationnelle, socioculturelle, clinique, économique, organisationnelle) et perspectives (y compris clinicienne, citoyenne, usager/patient/proche aidant, éthique). L'évaluation du nusinersen, de l'OA et du risdiplam à des fins de remboursement a été effectuée respectivement en 2018, 2020 et 2021 par l'INESSS. L'objectif des présents travaux n'était pas de formuler ou réviser les recommandations d'inscription des trois traitements. Le but était plutôt de réaliser une revue systématique sur l'efficacité et l'innocuité de chacun des traitements, et ce, pour différentes populations et différents paramètres d'intérêt puisqu'une telle revue n'existait pas dans la littérature. On souhaitait aussi apprécier l'évolution des connaissances sur le nusinersen et l'OA depuis l'évaluation à des fins de remboursement, cela en soutien à la prise de décision de recommander ou non le dépistage de l'AS.

Considérant la portée des travaux, l'appréciation des niveaux de preuve scientifique par paramètre d'intérêt repose entièrement sur les données scientifiques publiées selon le protocole de revue systématique déterminé *a priori* (p. ex. articles scientifiques publiés au plus tard le 30 avril 2021). Par conséquent, les savoirs expérientiels et les dimensions populationnelle, socioculturelle et clinique, qui contribuent à l'appréciation de l'ensemble de la preuve déterminant la valeur thérapeutique d'un traitement, n'ont pas été considérés dans la présente analyse, dont les principaux constats sur les trois traitements sont résumés ci-dessous.

Onasemnogène abéparvovec

L'OA, une thérapie génique administrée en un traitement unique visant l'introduction du gène complet *SMN1* à l'aide d'un vecteur viral (VAA9) au sein des cellules neuronales motrices, semble apporter des bienfaits chez les jeunes enfants atteints d'AS de 6 mois et moins. Essentiellement, l'OA pourrait leur apporter des bénéfices pour l'acquisition de nouvelles habiletés motrices, prévenir le recours à un soutien clinique, tels qu'une assistance respiratoire ou nutritionnelle, et assurer leur survie. Administré à des enfants présymptomatiques, l'OA pourrait même permettre l'acquisition des jalons moteurs dans les délais établis par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Toutefois, du fait des connaissances encore relativement récentes, des incertitudes demeurent (p. ex. résultats tirés de résumés ou d'affiches de conférence ou découlant d'analyses exploratoires, critères de jugement subjectifs). Ainsi, pour certains paramètres d'intérêt, des données supplémentaires seront nécessaires pour confirmer un lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention, bien qu'il y ait une plausibilité biologique et une certaine probabilité que les effets observés pour les enfants de 6 mois et moins surviennent aussi dans la population présymptomatique dont le diagnostic d'AS est confirmé génétiquement. En attendant la publication des résultats d'analyses intermédiaires ou finales dans un journal révisé par les pairs, les niveaux de preuves scientifiques ont été jugés, pour l'instant, comme étant insuffisants ou faibles selon la population et les paramètres d'intérêt.

Le maintien des acquis à long terme et l'efficacité de l'OA pour l'acquisition d'autres jalons moteurs dans les délais établis par l'OMS, à la suite d'une administration en bas âge, sont d'autres zones où il demeure des incertitudes scientifiques. Néanmoins, des résultats prometteurs d'analyses intermédiaires de l'étude AVXS-101-LT-001, une étude observationnelle, ont été publiés dans un journal révisé par les pairs en mai 2021 [Mendell *et al.*, 2021]. Après un suivi médian de 5,2 ans, les 10 participants à l'étude START ayant reçu l'OA à une dose thérapeutique avant l'âge de 6 mois n'ont pas eu besoin d'assistance respiratoire permanente (initialement, avant l'injection, 4 de ces participants avaient besoin d'assistance respiratoire). Par ailleurs, tous les participants ont maintenu les jalons moteurs précédemment acquis et deux participants ont acquis l'habileté à se tenir debout avec assistance. La publication de données tirées du registre RESTORE de l'étude NCT04042025 sera aussi une source importante de données qui permettra d'apprécier l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'OA. De surcroît, puisque certains participants ont reçu l'OA après l'âge de 2 ans, cette étude devrait aussi apporter un éclairage sur les effets de l'administration du traitement après l'âge de 6 mois, une pratique freinée en ce moment par la crainte du développement naturel d'anticorps dirigés contre le vecteur AAV9 [Finkel *et al.*, 2020].

Concernant l'innocuité, selon les données actuellement disponibles, des effets indésirables liés au traitement peuvent survenir, notamment une élévation des transaminases hépatiques. Ces effets indésirables sont toutefois rarement graves. D'ailleurs, les résultats d'une étude rétrospective incluant les participants de cinq études cliniques soutiennent que l'hépatotoxicité est un risque connu en lien avec l'OA [Chand *et al.*, 2021]. Les auteurs ont relevé que, parmi les mêmes études recensées dans le

présent rapport (SPR1NT, START, STR1VE-US et STR1VE-EU), 90 % de l'ensemble des 100 participants ont connu une élévation des aminotransférases et que 5 % de cas étaient considérés comme sévères (≥ 20 fois la limite normale supérieure). L'élévation des aminotransférases semble débiter une semaine après l'administration de l'OA, puis une seconde élévation peut survenir après un mois [Chand *et al.*, 2021]. Une étude rapportant l'innocuité de l'OA parmi les participants de l'étude START corrobore également cette préoccupation concernant l'hépatotoxicité potentielle du traitement [Chand *et al.*, 2021]. De même, les résultats rapportés par Mendell soutiennent une innocuité favorable de l'OA à une dose thérapeutique à long terme (durée de suivi médiane de 5,2 ans) chez des participants atteints d'AS ayant 1 ou 2 copies du gène *SMN2* [Mendell *et al.*, 2021]. D'autre part, les données de pharmacovigilance rapportées dans la monographie du traitement indiquent qu'un cas de microangiopathie thrombotique a été signalé environ une semaine après la perfusion de l'OA.

Nusinersen

Le nusinersen, un oligonucléotide antisens conçu pour accroître le taux d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'ARNm du gène *SMN2*, semble apporter des bienfaits pour la fonction motrice chez des personnes atteintes d'AS. L'ampleur de ces améliorations semble être dépendante de certains facteurs tels l'âge au début du traitement, le type d'AS et le nombre de copies du gène *SMN2*. Chez des enfants présymptomatiques, le nusinersen pourrait permettre l'acquisition des jalons moteurs dans les délais établis par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Lorsque les enfants sont traités en bas âge (moins de deux ans), le nusinersen semble améliorer la fonction motrice (ex. : augmentation d'au moins quatre points ou score plus haut que 40 points, soit le score le plus haut dans l'histoire naturelle de l'AS de type 1) et permettre l'acquisition de nouvelles habiletés motrices. Chez les personnes traitées à un âge plus avancé (deux ans et plus, souvent associé, mais non exclusivement à l'AS de types 3 ou 4), le nusinersen pourrait améliorer les aptitudes motrices globales sans favoriser l'acquisition de nouvelles habiletés. D'autre part, chez des personnes symptomatiques, bien que l'injection dans la région lombaire permette de distribuer le nusinersen dans le liquide céphalo-rachidien, les données cliniques semblent montrer une efficacité moins grande pour les fonctions bulbaires qui régulent les processus vitaux tels que la fonction respiratoire et la fonction oropharyngée, par rapport aux fonctions motrices. Le nusinersen pourrait néanmoins prévenir le recours à l'assistance respiratoire et nutritionnelle chez les personnes présymptomatiques. Finalement, cette thérapie semble assurer la survie chez les personnes atteintes d'AS, présymptomatiques ou symptomatiques. Puisqu'il y a plus de recul avec le nusinersen que pour l'OA et le risdiplam, que l'état actuel des connaissances est plus étoffé, du moins pour certaines populations et certains paramètres d'intérêt, et que les conclusions sont généralement cohérentes entre les différentes études, les niveaux de preuve scientifique associés à l'ensemble de ces constats ont été jugés, pour le moment, insuffisants à modérés (selon la population et le paramètre d'intérêt). Les résultats d'études futures à plus long terme consolideront les certitudes, le cas échéant, et augmenteront les niveaux de preuves

scientifiques à cet égard si les bienfaits se confirment, particulièrement pour les personnes présymptomatiques et celles qui reçoivent le traitement après l'âge de 2 ans.

Les présents constats concordent avec les conclusions d'une revue systématique menée par Meylemans et De Bleecker. Ces derniers ont analysé la qualité de la preuve des bienfaits du nusinersen chez les personnes atteintes d'AS avec les échelles EBRO, AAN, Oxford et GRADE [Meylemans et De Bleecker, 2019]. Quatre publications ont été analysées par les auteurs, lesquelles sont liées à cinq études cliniques enregistrées, soit ENDEAR, CHERISH, NCT01839656, qui sont incluses dans le présent rapport, ainsi que les études NCT01494701 et NCT01780246. En raison de doses variables de nusinersen chez les participants, ces deux dernières études n'ont pas été retenues dans les présents travaux de l'INESSS pour l'analyse de l'efficacité, elles l'ont été uniquement pour l'innocuité. Les auteurs ont rapporté que, chez les personnes ayant amorcé leur traitement à 2 ans et moins, le nusinersen favorisait l'acquisition de nouvelles habiletés motrices et la fonction motrice avec une qualité de preuve scientifique variant de très basse à haute [Meylemans et De Bleecker, 2019]. De plus, les auteurs ont aussi rapporté, avec un niveau de preuve modéré, que le nusinersen favorisait la survie et la survie sans événement, mais n'apportait pas d'amélioration quant au recours à l'assistance respiratoire permanente. Chez les personnes ayant amorcé leur traitement à un âge de plus de 2 ans, le nusinersen favorisait la fonction motrice, mais ne favorisait pas l'acquisition de nouvelles habiletés motrices. Les auteurs ont jugé que la qualité de la preuve scientifique était modérée [Meylemans et De Bleecker, 2019]. À l'exception de l'acquisition de nouvelles habiletés motrices pour les personnes ayant commencé leur traitement à 2 ans et moins, l'appréciation du niveau de preuve scientifique, pour les mêmes paramètres, est similaire entre l'INESSS et Meylemans et De Bleecker. La différence quant à la qualité de la preuve pour l'acquisition de nouvelles habiletés motrices peut s'expliquer par le fait que son appréciation repose sur cinq études (2 ECRA et 3 ENCAA) et que Meylemans et De Bleecker ont attribué une qualité de la preuve individuelle à chaque étude.

L'appréciation qualitative des résultats d'efficacité du nusinersen effectuée dans les présents travaux rejoint également les analyses quantitatives de deux revues systématiques portant sur différents traitements pour l'AS dont le nusinersen. Les risques relatifs de paramètres d'efficacité du nusinersen chez des personnes atteintes d'AS de type 1 (incluant uniquement ENDEAR) [Wadman *et al.*, 2019] et chez des personnes atteintes d'AS de types 2 et 3 (incluant uniquement CHERRISH) [Wadman *et al.*, 2020] ont été calculés. Chez des personnes atteintes d'AS de type 1 (ENDEAR), un rapport de risque instantané (RRI) a été calculé pour le décès ou la nécessité d'une ventilation permanente (RRI 0,53 [IC à 95 % : 0,32; 0,89]) avec un niveau de preuve scientifique modéré. Ce dernier signifie que le nusinersen améliore significativement la survie. De plus, des risques relatifs (RR) en faveur du nusinersen pour l'acquisition de différentes habiletés motrices ont été obtenus : contrôler la tête avec un RR de 16,95 [IC à 95 % : 1,04; 274,84], s'asseoir seul avec un RR de 6,68 [IC à 95 % : 0,39; 115,38], se retourner avec un RR de 7,70 [IC à 95 % : 0,45; 131,29] et se tenir debout avec un RR de 1,54 [IC à 95 % : 0,06; 36,92], tous avec des niveaux de preuve modérés. Les auteurs affirment aussi que le nusinersen a permis l'amélioration du score CHOP-INTEND avec

une importance qui a un impact clinique significatif (RR de 26,36 [IC à 95 % : 3,79; 183,18]) [Wadman *et al.*, 2019]. Chez des personnes atteintes d'AS de types 2 et 3 (ECRA CHERISH), Wadman et ses collaborateurs ont calculé des risques relatifs favorisant le traitement pour la fonction motrice (score au HFMSE) (RR de 1,8 [IC à 95 % : 0,99; 3,1]) avec une qualité de preuve jugée modérée [Wadman *et al.*, 2020]. Les auteurs ont également calculé un risque relatif en défaveur du traitement pour l'acquisition de l'habileté à rester debout (RR de 0,5 [IC à 95 % : 0,03; 7,80]) et un risque relatif en faveur du traitement pour l'acquisition de l'habileté à marcher (RR de 1,5 [IC à 95 % : 0,06; 36,1]) avec une qualité de preuve jugée faible [Wadman *et al.*, 2020]. Les auteurs justifient le niveau de qualité jugé par le fait qu'il existe trop d'imprécisions liées au petit échantillon, à la faible fréquence des événements et à l'intervalle de confiance très large [Wadman *et al.*, 2020].

Concernant l'innocuité, les données actuellement disponibles indiquent qu'il est possible que des effets indésirables peu graves liés au nusinersen surviennent, bien que les liens avec le traitement demeurent incertains, autant chez les personnes atteintes d'AS traitées à 2 ans ou moins que chez celles traitées à plus de 2 ans. Des effets indésirables procéduraux dus à une ponction intrathécale, parfois graves, mais non fatals peuvent survenir. Dans l'étude NURTURE, 32 % (8/25) des personnes ont eu des effets indésirables procéduraux et 4 % (1/25) ont eu des effets indésirables procéduraux graves. De plus, des effets indésirables inhérents à l'évolution de l'AS, souvent associés à des troubles respiratoires, peuvent aussi survenir.

Les effets indésirables les plus communs recensés étaient la pyrexie, l'infection respiratoire, la constipation, le vomissement, la contracture articulaire, la pneumonie, la scoliose, la détresse respiratoire, la congestion nasale, les maux de dos et l'épistaxis. L'incidence de ces effets indésirables chez les personnes traitées avec du nusinersen n'était pas différente, lorsque disponible, à celle de patients contrôles. L'incidence et la nature des effets indésirables rapportées dans le présent rapport rejoignent les résultats de Darras [2019b] qui ont étudié l'innocuité du nusinersen dans sept études enregistrées qui englobaient 240 participants traités avec le nusinersen (100 avec apparition de la maladie à 2 ans et moins venant des études NCT01839656 et ENDEAR et 140 avec apparition tardive de la maladie venant des études CS1, NCT01780246, CS2, CS12 et CHERISH) et 83 participants contrôlés (41 avec apparition de la maladie à 2 ans et moins et 41 avec apparition de la maladie à plus de 2 ans) [Darras *et al.*, 2019b]. Pour l'ensemble des études, les effets indésirables graves étaient plus faibles chez les personnes traitées comparativement aux personnes contrôles. De plus, les effets indésirables les plus communs pour l'ensemble des études étaient la pyrexie, l'infection des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite, les vomissements, les maux de tête et la constipation. Les auteurs révèlent aussi que l'incidence des infections respiratoires est plus élevée chez les participants avec apparition de la maladie à 2 ans et moins comparativement à ceux avec apparition à plus de 2 ans, mais non significativement différente des contrôles [Darras *et al.*, 2019b]. D'autre part, les RR calculés pour la survenue d'effets indésirables et d'effets indésirables sérieux chez des personnes atteintes d'AS de type 1 à la suite du traitement avec le nusinersen sont de 0,99 [IC à 95 % : 0,92; 1,05] et de 0,70 [IC à 95 % : 0,55; 0,89], respectivement, avec

une qualité de la preuve (GRADE) jugée modérée [Wadman *et al.*, 2019]. Quant aux effets indésirables liés aux traitements chez des personnes atteintes d'AS de types 2 et 3, le RR est de 0,9 [IC à 95 % : 0,9; 1,0], avec une qualité de la preuve jugée modérée [Wadman *et al.*, 2020].

Risdiplam

Le risdiplam, une molécule agissant sur l'épissage du gène *SMN2* pour intégrer l'exon 7 manquant, pourrait potentiellement apporter des bienfaits sur la fonction motrice et l'acquisition de nouvelles habiletés motrices chez des personnes atteintes d'AS de type 1 âgées de 1 à 7 mois et chez des personnes atteintes d'AS de type 2 ou 3 âgées de 2 à 25 ans. Selon les données disponibles et en fonction de la durée de suivi étudiée, il pourrait assurer la survie pour une période d'au moins 1 an pour le type 1. Le traitement pourrait aussi avoir peu ou pas d'effet sur la fonction respiratoire chez les personnes ayant déjà recours à une assistance respiratoire à l'amorce du traitement, mais pourrait potentiellement permettre d'éviter une détérioration de cette fonction pour le type 1. Selon l'état actuel des connaissances, cette thérapie pourrait potentiellement éviter le recours à une assistance nutritionnelle pour le type 1. Du fait que le risdiplam est le traitement innovant contre l'AS le plus récent, les connaissances sur l'efficacité et l'innocuité chez différentes populations sont encore fragmentaires. Ainsi, parce que les résultats disponibles au moment de la réalisation des travaux proviennent de résumés ou d'affiches de conférences, de sites Web ou qu'ils découlent d'analyses exploratoires d'une étude descriptive de phase 2/3 publiée, plusieurs zones d'incertitudes demeurent et il est difficile d'établir un lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention. C'est pourquoi, en attendant la publication des résultats d'analyses intermédiaires ou finales dans un journal révisé par les pairs, les niveaux de preuves scientifiques ont été jugés, pour l'instant, comme étant insuffisants.

Concernant l'innocuité du risdiplam, les données des études FIREFISH et SUNFISH analysées dans le présent rapport révèlent que tous les participants ont eu des effets indésirables, bien que le lien direct avec le traitement demeure indéterminé pour les personnes ayant le type 1. Des effets indésirables de grade 3 à 5 sont survenus dont les principaux sont la pyrexie, la pneumonie, une infection virale des voies respiratoires et l'arrêt respiratoire aigu. Le niveau de preuve a été jugé, pour le moment, comme étant insuffisant puisque les résultats sont encore parcellaires et préliminaires pour ce traitement. -D'autre part, des effets indésirables sur la fertilité masculine, plus précisément la spermiogenèse, sont survenus dans des études chez l'animal. Bien qu'une spermiogenèse n'ait pas été répertoriée dans les études recensées dans ce rapport, une mise en garde concernant cet effet indésirable possible est présente dans la monographie du traitement. Également, l'article de Baranello fait mention d'un effet indésirable ophtalmologique survenu chez les singes, mais cet effet n'a pas eu lieu dans la population de l'étude FIREFISH.

Somme toute, les données actuellement disponibles confirment l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche pour documenter les avantages et les risques à moyen et à long terme du risdiplam pour cette population. Des essais cliniques sont toujours en cours de réalisation, incluant d'autres populations atteintes d'AS présymptomatique ou d'âge plus avancé (FIREFISH, RAINBOWFISH, JEWELFISH, SUNFISH), mais aucun résultat n'avait été publié en date du 30 avril 2021.

Forces et limites des travaux

Le présent état des connaissances intègre un ensemble élargi de données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité de trois traitements novateurs ayant reçu l'approbation de Santé Canada pour leur utilisation dans le traitement de l'AS. Ces travaux ont d'abord fait l'objet d'une consultation auprès d'un comité multidisciplinaire composé de professionnels de la santé experts dans le domaine afin de cibler les enjeux et d'accroître la pertinence des travaux et de l'analyse effectués. Une méthodologie rigoureuse et transparente a été élaborée selon les normes usuelles d'une revue systématique basées sur la grille AMSTAR-2, en intégrant des ECRA et des études observationnelles analytiques et descriptives lorsque les ECRA ne présentaient pas de résultats pour des paramètres d'intérêt [Shea *et al.*, 2017]. La recherche d'études primaires a été faite de façon systématique par des conseillers en information scientifique pour toutes les questions d'évaluation définies *a priori*. L'inclusion de résumés et d'affiches de conférence publiés d'études enregistrées concernant l'OA et le risdiplam, de données issues de la vie réelle concernant le nusinersen et de résultats non publiés d'études enregistrées se trouvant sur le site Web ClinicalTrials ont permis de dresser un portrait qui, jusqu'au 30 avril 2021, était le plus complet possible concernant l'efficacité et l'innocuité de chacun des traitements. Une évaluation critique des publications retenues a permis d'apprécier le niveau de preuve scientifique. Cette évaluation, réalisée indépendamment par deux professionnels scientifiques, a reposé sur l'appréciation de quatre critères, soit les limites méthodologiques et scientifiques des études en fonction des paramètres cliniques d'intérêt (p. ex. nature des publications rapportant des résultats [p. ex. communication par le fabricant, résumé de conférence ou affiche, prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs, etc.], force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés *a priori* [paramètre principal, secondaire ou exploratoire], risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai [intermédiaire] ou finale, ajustements statistiques ou non pour les facteurs confondants, comparaison directe ou non, précision), la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Le document a également fait l'objet d'une validation externe par des experts du domaine, lesquels ont aussi critiqué l'appréciation des niveaux de preuve scientifique effectuée par l'équipe de projet et partagé leur avis sur l'impact clinique des différents paramètres analysés.

Comme l'AS est une maladie rare, l'innocuité et la reconnaissance de l'efficacité des traitements reposent sur des données scientifiques limitées tirées d'études cliniques pouvant comporter plusieurs biais et limites méthodologiques. Étant donné que l'approche usuelle d'appréciation du niveau de preuve scientifique pour les maladies prévalentes est possiblement inappropriée pour les maladies rares, les facteurs qui ont

été déterminants dans l'attribution du niveau de confiance sont davantage liés à la nature préliminaire de certains résultats, à la hiérarchisation des critères de jugement déterminés *a priori* et aux biais potentiels plutôt qu'à la force du plan d'étude. D'ailleurs, comme il a déjà été mentionné, les comparaisons avec un placebo sont souvent éthiquement impossibles, surtout si un traitement existe. C'est pourquoi, pour l'OA et le risdiplam, une évaluation par rapport à un placebo (ex. : injection simulée) aurait été impossible puisque le nusinersen était disponible. Des comparaisons avec une cohorte historique ont permis d'apprécier de façon relative l'ampleur des résultats bien que ces dernières représentaient un biais en faveur du groupe recevant le traitement. De plus, les auteurs n'ont pas nécessairement fait des ajustements statistiques pour prendre en considération les facteurs confondants. Certaines autres limites sont présentes dans les études retenues tels des biais inhérents à l'usage de cohortes (possibilité de biais d'information, de sélection ou de confusion). Les biais de sélection et la généralisabilité au regard de la spécificité des populations (divers types et nombre de copies du gène *SMN2*) recrutées dans les études primaires sont également des limites à relever. Historiquement, on distinguait cinq types (0 à 4) d'AS correspondant chacun à différents degrés de faiblesse musculaire et d'atrophie. Cette classification est de moins en moins utilisée, remplacée par le nombre de copies du gène *SMN2* qui constitue un important facteur pronostique de la maladie. Plus le nombre de copies est restreint et plus grand est le risque d'être atteint d'une forme grave de la maladie. Ces différentes classifications ont rendu difficiles les comparaisons entre études pour fin d'analyse. Il faut également considérer comme biais le fait que la plupart des études cliniques ont été financées par les fabricants. En ce qui a trait à la thérapie génique administrée en dose unique, les données scientifiques ne permettent pas de déterminer son efficacité définitive à long terme. L'efficacité et l'innocuité d'une administration répétée de ce traitement n'ont pas été étudiées. Dans l'état actuel des connaissances, on ne peut exclure le besoin de recourir à d'autres médicaments au décours de la maladie si l'efficacité du traitement diminue avec le temps ou si l'enfant ne répond pas bien à celui-ci. D'autre part, les données actuelles ne permettaient pas d'établir de comparaison d'efficacité entre les différents traitements.

Retombées potentielles des travaux

L'état des connaissances réalisé a permis de rassembler les données d'efficacité et d'innocuité pour des thérapies novatrices ayant reçu un avis de conformité par Santé Canada pour le traitement de l'AS 5q. Les résultats rassemblés dans le présent état des connaissances mettent en évidence le besoin de poursuivre la recherche pour, d'une part, documenter les avantages et les risques à plus long terme des traitements et, d'autre part, consolider les certitudes quant à leur efficacité et innocuité à court et à moyen terme, et ce, pour les personnes atteintes d'AS 5q présymptomatiques ou symptomatiques. Cela est particulièrement vrai pour les traitements plus récents comme l'OA et le risdiplam. Il existe une incertitude quant à l'usage des traitements chez certaines populations, comme les bébés nés prématurément. En effet, le nusinersen ne semble pas avoir de contre-indication pour cette population même en considérant son mode d'administration par voie intrathécale. Le risdiplam est autorisé au Canada

actuellement uniquement pour des enfants âgés de 2 mois et plus, mais sans indication quant à leur âge gestationnel. Cependant, autant pour le nusinersen que pour le risdiplam, les études menées incluaient pour la majorité des personnes avec un âge gestationnel de plus de 37 semaines. L'usage de l'OA chez les prématurés n'est pas recommandé étant donné l'administration de corticostéroïdes conjointement avec le traitement qui peut nuire au développement neurologique. Bien qu'il demeure des incertitudes, l'état actuel des connaissances semble montrer des bénéfices pour chacun des traitements sur le plan moteur, pour les fonctions respiratoire et oropharyngée ainsi que pour la survie, surtout en comparaison avec une évolution naturelle de la maladie. De plus, les données actuelles semblent indiquer que plus l'administration du traitement se fait tôt, en phase présymptomatique, plus l'efficacité de ce dernier semble grande, bien qu'il demeure des incertitudes quant à l'efficacité à long terme. Comme l'AS est une maladie rare, la réalisation d'essais cliniques portant sur celle-ci comporte plusieurs enjeux limitant la réalisation d'études qui permettent d'apprécier l'effet d'un médicament pour chacun des stades de la maladie et à long terme. Par exemple, si l'efficacité de l'OA diminue dans le temps et que l'administration de nusinersen ou de risdiplam est possible et nécessaire à la qualité de vie, l'évaluation de l'effet propre à un traitement deviendra probablement plus difficile. Enfin, l'AS est une maladie dégénérative qui a des conséquences émotionnelles et financières qui ont beaucoup d'impact sur la qualité de vie des parents et des proches aidants. Les besoins des personnes atteintes sont croissants et la nécessité d'options de traitement permettant de ralentir la progression de la maladie est incontestable.

CONCLUSION

Les travaux réalisés ont permis de rassembler les données scientifiques disponibles jusqu'au 30 avril 2021 sur l'efficacité et l'innocuité des thérapies novatrices ayant reçu un avis de conformité par Santé Canada pour le traitement de l'AS 5q. Par rapport à une évolution naturelle de la maladie, chacun des traitements semble montrer des bénéfices sur le plan moteur, pour les fonctions respiratoire et oropharyngée ainsi que pour la survie, bien qu'il demeure certaines incertitudes notamment en ce qui concerne la persistance des bienfaits à long terme. Les thérapies semblent aussi sécuritaires, bien qu'on ne puisse exclure la survenue d'effets indésirables, mais rarement graves. Néanmoins, plusieurs limites inhérentes aux devis d'études et la nature exploratoire ou préliminaire de certains résultats issus d'analyses intermédiaires d'études en cours tempèrent la portée des conclusions. C'est pourquoi il demeure important de poursuivre les efforts de recherche et de colliger des données en contexte de vie réelle pour, d'une part, documenter les avantages et les risques à plus long terme des traitements et, d'autre part, consolider les certitudes quant à leur efficacité et à leur innocuité, à court et à moyen terme, chez les personnes atteintes d'AS 5q, qu'elles soient présymptomatiques ou symptomatiques. En raison du fardeau que représente l'AS pour la personne atteinte, sa famille et la société, la nécessité d'options de traitement permettant de ralentir la progression de celle-ci est incontestable. Au terme de l'analyse effectuée, il semble clair que plus les thérapies sont administrées tôt dans l'histoire de la maladie, meilleures sont les probabilités d'en retirer les bienfaits.

RÉFÉRENCES

- Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve* 2021;63(5):668-77.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: Comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(3):307-17.
- Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology* 2018;91(14):e1312-8.
- Audic F, de la Banda MG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: A French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):148.
- Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2021;384(10):915-23.
- Baranello G, Bloespflug-Tanguy O, Darras B, Day J, Deconinck N, Klein A, et al. FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul Disord* 2020;30(Suppl 1):S122 [abstract].
- Biogen Canada. Monographie de produit : Spinraza^{MC} (nusinersen injectable). Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00058577.PDF.
- Chan SH, Chae JH, Chien YH, Ko TS, Lee JH, Lee YJ, et al. Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 from neonates to young adult: 1-year data from three Asia-Pacific regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(11):1244-6.
- Chand D, Mohr F, McMillan H, Tukov FF, Montgomery K, Kleyn A, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol* 2021;74(3):560-6.
- Chen KA, Widger J, Teng A, Fitzgerald DA, D'Silva A, Farrar M. Real-world respiratory and bulbar comorbidities of SMA type 1 children treated with nusinersen: 2-year single centre Australian experience. *Paediatr Respir Rev* 2021;39:54-60.
- Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN_{Rx}) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86(10):890-7.

- ClinicalTrials.gov. Investigate safety, tolerability, PK, PD and efficacy of risdiplam (RO7034067) in infants with type1 spinal muscular atrophy (FIREFISH) [site Web]. Bethesda, MD : National Library of Medicine (NLM); 2021. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02913482>.
- Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(3):743-66.
- 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* 2019a;92(21):e2492-506.
- Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, et al. An integrated safety analysis of infants and children with symptomatic spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen in seven clinical trials. *CNS Drugs* 2019b;33(9):919-32.
- Day J, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Borell S, Goemans N, Kirschner J, et al. SUNFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul Disord* 2020;30(Suppl 1):S123 [abstract].
- Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): An open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20:284-93.
- De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019;29(11):842-56.
- De Wel B, Goosens V, Sobota A, Van Camp E, Geukens E, Van Kerschaver G, et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol* 2021;268(3):923-35.
- 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.
- Finkel RS, Day JW, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, et al. RESTORE: A prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy – Rationale and study design. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(2):145-52.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723-32.

- Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsaar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388(10063):3017-26.
- Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;83(9):810-7.
- Gomez-Garcia de la Banda M, Amaddeo A, Khirani S, Pruvost S, Barnerias C, Dabaj I, et al. Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:299-306.
- Hagenacker T, Wurster CD, Gunther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: A non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19(4):317-25.
- Hoffmann-La Roche. Monographie avec renseignements destinés aux patients : Evrysdi®. Poudre de risdiplam pour solution buvable. Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Limited/Limitée; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061510.PDF.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale. Québec, Qc : INESSS; 2021. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Kolb SJ et Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33(4):831-46.
- Konersman CG, Ewing E, Yaszay B, Naheedy J, Murphy S, Skalsky A. Nusinersen treatment of older children and adults with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2021;31(3):183-93.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Lavie M, Diamant N, Cahal M, Sadot E, Be'er M, Fattal-Valevski A, et al. Nusinersen for spinal muscular atrophy type 1: Real-world respiratory experience. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(1):291-8.
- Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(11):1166-74.
- Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol* 2021;78(7):834-41.

- Mendell JR, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, Miller NF, et al. AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Long-term follow-up from the phase 1 clinical trial. *Neurology* 2019;92(15 Suppl):S25.006 [abstract].
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1713-22.
- Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AM, Solla DJ, Reed UC, Zanoteli E. Real-world data from nusinersen treatment for patients with later-onset spinal muscular atrophy: A single center experience. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(1):101-8.
- Mercuri E, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, Corti S, et al. Onasemnogene aveparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Phase 3 study update (STR1VE-EU). *Neuromuscul Disord* 2020a;30(Suppl1):S121 [abstract].
- Mercuri E, Barisic N, Boespflug-Tanguy O, Day JW, Deconinck N, Kostera-Pruszczyk A, et al. SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *Eur J Neurol* 2020b;27(Suppl 1):869 [abstract].
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378(7):625-35.
- Meylemans A et De Bleecker J. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: A systematic review. *Acta Neurol Belg* 2019;119(4):523-33.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, Prior TW, Androphy EJ, Burghes AH, McPherson JD. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet* 1999;8(7):1177-83.
- Novartis Pharma Canada. Monographie de produit : Zolgensma^{MD} (onasemnogène abéparvovec). Dorval, Qc : Novartis Pharma Canada inc.; 2021. Disponible à : https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=zolgensma_scrip_f.pdf&resTitleId=1747.
- Ogino S et Wilson RB. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Genet* 2002;111(6):477-500.
- Olsson B, Alberg L, Cullen NC, Michael E, Wahlgren L, Kroksmark AK, et al. NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen. *J Neurol* 2019;266(9):2129-36.

- Osredkar D, Jilkova M, Butenko T, Loboda T, Golli T, Fuchsova P, et al. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Europ J Paediatr Neurol* 2021;30:1-8.
- Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Catteruccia M, Bruno C, et al. Type I SMA "new natural history": Long-term data in nusinersen-treated patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2021a;8(3):548-57.
- Pechmann A, Baumann M, Bernert G, Flotats-Bastardas M, Gruber-Sedlmayr U, von der Hagen M, et al. Treatment with nusinersen – Challenges regarding the indication for children with SMA type 1. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(1):41-6.
- Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U, et al. Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(2):135-43.
- 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.
- Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal muscular atrophy. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., réd. *GeneReviews®*. Seattle, WA : University of Washington; 2020. Disponible à : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301526/>.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
- Strauss K, Muntoni F, Farrar MA, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with 3 copies of SMN2. *Neurology* 2021a;96(15 Suppl):4163 [abstract].
- Strauss K, Muntoni F, Farrar MA, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update in children with 2 copies of SMN2. *Neurology* 2021b;96(15 Suppl):4190 [abstract].
- Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, Simard LR, Reyna SP, Krossschell KJ, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2010;5(8):e12140.
- Szabo L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnar MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Europ J Paediatr Neurol* 2020;27:37-42.
- Verhaart IE, 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.

- Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AF. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD006282.
- Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AF. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD006281.
- Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebel 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.
- Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat* 2000;15(3):228-37.

**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

