

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A – APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE	2
ANNEXE B – MÉTHODES DÉTAILLÉES POUR LA COLLECTE ET L'ANALYSE DES DONNÉES ISSUES DE LA PARTICIPATION DES PARTIES PRENANTES.....	4
GROUPE DE DISCUSSION DE PARENTS	4
GROUPE DE DISCUSSION AVEC DES CITOYENS	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
ANALYSES FINALES DES DONNÉES ISSUES DES DIFFÉRENTES CONSULTATIONS	7
BIAIS ET LIMITES.....	7
ANNEXES C – DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS ET DE RÔLES	9

ANNEXE A – APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE

Tableau 1. Appréciation de la preuve pour chacun des paramètres d'évaluation d'intérêt pour l'onasemnogène abéparavec (OA) administré aux enfants de moins de 6 mois atteints d'amyotrophie spinale avec mutation bi-allélique du gène *SMN1* et présentant deux copies du gène *SMN2*.

Nombre d'études (devis)	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Augmentation du niveau de preuve	Qualité
EFFICACITÉ							
Position assise 30 secondes sans aide à l'âge de 18 mois^a							
4 (observa-tionnelles)	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Taille de l'effet (+1)	Modéré
Survie sans événement à 14 mois^b							
4 (observa-tionnelles)	Limite importante (-1) ^c	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Taille de l'effet (+1)	Faible
Capacité à s'épanouir à 18 mois^d							
1 (observa-tionnelle)	Limite importante (-1) ^e	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Taille de l'effet (+1)	Faible
Sans assistance respiratoire à 18 mois^f							
1 (observa-tionnelle)	Limites importantes (-2) ^g	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas d'augmentation	Très faible
CHOP-INTEND ≥ 40 points^h							
3 (observa-tionnelles)	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Limite importante (-1) ⁱ	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Taille de l'effet (+2)	Modéré
INNOCUITÉ							
Hépatotoxicité^j							
4 (observa-tionnelles)	Limite importante (-1) ^k	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas d'augmentation	Très faible

-
- a Enfants qui se maintiennent en position assise sans aide pendant 30 secondes ou plus selon l'élément numéro 4 du sous-test moteur global de l'échelle de Bayley-III (Bayley 2006).
 - b Un événement est défini par le décès ou la ventilation permanente (trachéotomie ou ≥ 16 heures de ventilation continue par jour pendant > 14 jours en l'absence d'un événement réversible aigu).
 - c Les résultats de l'OA sont comparés à ceux d'une cohorte d'évolution naturelle de la maladie dont le taux de succès aurait été plus élevé si elle avait été plus récente.
 - d Ce paramètre est composé de trois éléments : le maintien du poids $>3^{\text{e}}$ percentile, la capacité à s'alimenter sans assistance non orale et la capacité à avaler les liquides clairs.
 - e La population de l'étude est peu représentative des patients qui seraient traités au Québec.
 - f Ne nécessitant aucune utilisation quotidienne d'un respirateur de type à pression positive expiratoire à deux niveaux (BiPAP) à l'âge de 18 mois, sauf s'il s'agit d'une maladie réversible aiguë ou d'une ventilation périopératoire.
 - g Un déséquilibre pronostique lié au nombre de copies du gène *SMN2* n'a pas été ajusté, et le paramètre d'intérêt est mal caractérisé dans la cohorte d'évolution naturelle de la maladie du *Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network* (PNCR).
 - h Le *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND) est une échelle spécifique qui évalue la fonction motrice des enfants ayant une faiblesse motrice significative. Elle comprend 16 items évalués sur une échelle de 5 points (0 = pas de réponse et 4 = réponse complète), avec un score maximal de 64 points.
 - i L'utilisation d'une proportion cumulative pour ce paramètre pourrait mener à une surestimation de l'effet du traitement.
 - j Ce paramètre comprend les effets indésirables ainsi que les tests de laboratoire.
 - k Aucun groupe comparateur n'est disponible.
-

ANNEXE B – MÉTHODES DÉTAILLÉES POUR LA COLLECTE ET L'ANALYSE DES DONNÉES ISSUES DE LA PARTICIPATION DES PARTIES PRENANTES

Afin de soutenir la formulation de recommandations justes et raisonnables, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) marie les perspectives des professionnels et des gestionnaires du réseau, ainsi que celles des patients, des usagers, des proches aidants, des citoyens et des autres parties prenantes. Les savoirs qualitatifs pertinents issus de processus de participation de ces parties prenantes ont été collectés, analysés et synthétisés dans un souci de rigueur et d'efficacité méthodologique, en vue de fournir les informations nécessaires et suffisantes, dans la mesure du possible, selon une approche multicritère. Une approche multicritère appuyée sur le Cadre d'intégration des savoirs en santé et en services sociaux (CREDIS) a été employée lors des consultations des patients et des citoyens.

Pour ce faire, les démarches suivantes ont été mises en œuvre :

- Groupe de discussion et entrevue avec des parents;
- Groupe de discussion avec des citoyens;
- Comité consultatif (groupe de travail) auprès d'experts.

Les meilleures pratiques de gestion des conflits d'intérêts et de rôles, d'interactions constructives et structurées, et d'analyse et de synthèse des données ainsi collectées ont été appliquées, le cas échéant, pour ces démarches.

Groupe de discussion de parents

Objectifs

Des consultations ont été réalisées auprès de parents et de proches aidants d'enfant en bas âge ayant été déclaré atteint d'amyotrophie spinale. Ces consultations visaient à :

- S'assurer que leurs besoins et leurs perspectives sont pris en considération dans cette évaluation;
- Collecter des informations sur l'expérience de la maladie et ses conséquences sur les enfants et leurs parents ainsi que sur les soins et les services reçus (c.-à-d. type de soins et services, besoins comblés ou non, trajectoire et appréciation);
- Recueillir leur point de vue ainsi que leurs attentes spécifiques à l'égard de la thérapie génique OA, à la lumière de l'ensemble des données colligées par l'équipe scientifique;
- Recueillir leur point de vue sur les conséquences économiques de la maladie ainsi que sur les effets potentiels de l'inscription de la thérapie génique OA.

Recrutement

Afin de recruter une diversité de personnes parmi une population restreinte de parents et de proches aidants de jeunes patients atteints d'une maladie rare, plusieurs stratégies ont été mises en œuvre. Une première approche s'est appuyée sur les modes de communication de l'INESSS : une page Web détaillant le projet et la consultation a été mise en ligne sur son site et une invitation a été diffusée sur son infolettre ainsi que sur les réseaux sociaux. Un lien permettait aux personnes intéressées de remplir un court appel de candidatures en ligne. Une deuxième approche a ciblé les regroupements ou

associations de patients concernés afin qu'ils diffusent le lien de l'appel de candidatures auprès de leurs membres. La dernière approche a sollicité les directions des services professionnels des établissements afin qu'elles appuient l'INESSS dans l'identification et le recrutement de parents ou de proches d'enfants atteints d'amyotrophie spinale.

L'appel de candidatures est resté ouvert durant trois semaines au cours du mois de septembre 2020 pour laisser le temps aux démarches de rejoindre le maximum de personnes. Afin de maximiser la participation des parents et des proches aidants à ces consultations, ces derniers avaient le choix de contribuer au projet par un groupe de discussion (option principale) ou par une entrevue (option secondaire). L'échantillon de participants a été constitué par choix raisonné, en fonction de divers critères (par ex. le profil du patient, l'impact de la maladie, l'appréciation des soins et services reçus, etc.), afin de diversifier les perspectives et les expériences dans le groupe. Cette démarche a permis de recruter huit parents pour le groupe de discussion et un parent en entrevue. Les parents recrutés étaient âgés de 25 à 54 ans. Ces derniers sont majoritairement des femmes, et ils résidaient dans diverses régions du Québec.

La possibilité de faire un commentaire sur la thérapie par la voie d'un questionnaire, selon les modalités habituelles pour l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, a été proposée à ceux et celles qui n'ont pas été sélectionnés pour le groupe de discussion ou l'entrevue. L'INESSS n'a pas reçu de questionnaire de parents n'ayant pas été recrutés.

Déroulement

Le groupe de discussion de patients s'est tenu au début du mois d'octobre 2020 de 13 h à 16 h, de façon virtuelle grâce à la plateforme Microsoft Teams^{MC}. L'entrevue s'est déroulée de façon similaire une semaine après le groupe de discussion.

Un guide d'animation incluant des questions pour les parents a été préparé pour faciliter les échanges ainsi que les réflexions individuelles et de groupe. En plus d'une mise en contexte de l'évaluation, le guide fournissait de l'information synthétisée sur la maladie, les soins et services associés, la thérapie génique OA, y compris les résultats des études cliniques et les aspects économiques, afin de favoriser une discussion approfondie et ouverte sur un ensemble de dimensions pertinentes pour apprécier la thérapie. Les questions posées dans le guide ont été élaborées à partir de CREDIS. Le guide a été transmis aux participants environ une semaine avant la rencontre. Une période en début de rencontre avait été prévue pour présenter brièvement l'INESSS de même que pour décrire le contexte et l'intégration de la perspective des patients en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux, ainsi que le mandat confié à l'INESSS. Les participants pouvaient poser des questions à n'importe quel moment.

Le groupe de discussion a été coanimé par deux professionnels scientifiques, soit un responsable de l'évaluation et un spécialiste en méthodologie qualitative. La coordonnatrice scientifique du projet et une professionnelle scientifique spécialisée en éthique ont assisté à la rencontre. Les discussions ont été enregistrées avec le consentement éclairé des participants.

Groupe de discussion avec des citoyens

Objectif

Cette consultation avec des citoyens visait à :

- Prendre en compte des valeurs, des perspectives et des besoins de la société québécoise, notamment sur les enjeux éthiques et sociaux associés à ce type de thérapie;
- Recueillir leur point de vue sur les conséquences de la maladie, les soins et services actuellement offerts et la thérapie génique OA, à la lumière de l'ensemble des données cliniques et de consultations colligées par l'équipe scientifique;
- Recueillir leur perspective sur les conséquences économiques de la maladie ainsi que sur les effets potentiels de l'inscription de la thérapie génique OA.

Recrutement

Un courriel d'invitation expliquant brièvement le mandat et les objectifs de la consultation citoyenne a été envoyé à une liste de 90 personnes souhaitant participer comme citoyens aux activités d'évaluation ou aux comités scientifiques de l'INESSS. Un lien permettait aux personnes intéressées de remplir un court appel de candidatures en ligne. L'appel de candidatures est resté ouvert durant deux semaines au cours du mois d'octobre 2020.

Une stratégie de recrutement par choix raisonné des participants a été mise en place dans le but de constituer un groupe reflétant une diversité de perspectives sur l'objet de l'évaluation ainsi qu'une préoccupation pour le bien commun en santé et en services sociaux, et dont les membres auraient la capacité de se projeter au-delà de leurs intérêts individuels ou ceux d'un groupe particulier. Des critères de diversification ont été formulés afin de créer, autant que possible, un équilibre dans l'âge, les genres, les régions, les occupations et les domaines d'emploi. Des critères ont aussi été élaborés afin de recruter des citoyens qui avaient une vision divergente relativement au sujet à l'étude et ne vivaient pas ou n'avaient pas vécu de problème de santé associé au sujet à l'étude. Enfin, des critères d'exclusion particuliers ont également été formulés pour recruter des citoyens sans l'expertise ou l'expérience qui serait requise à d'autres étapes du processus d'élaboration du produit à l'étude (p. ex. des professionnels de la santé, des employés d'associations dans le domaine de la santé, des employés du MSSS). Le personnel de compagnies pharmaceutiques a également été exclu. En tout, cette démarche a permis de recruter sept citoyens. Les citoyens recrutés étaient âgés de 25 à 74 ans. Ces derniers sont majoritairement des hommes, et ils résidaient principalement dans les villes de Montréal et de Québec.

Déroulement

Le groupe de discussion avec les membres citoyens s'est tenu au début novembre 2020 de 13 h à 16 h, de façon virtuelle grâce à la plateforme Microsoft Teams^{MC}.

Un guide d'animation incluant des questions pour les citoyens a été préparé pour faciliter les échanges ainsi que les réflexions individuelles et de groupe. En plus d'une mise en contexte de l'évaluation, le guide fournissait de l'information synthétisée sur la maladie, les soins et services associés, la thérapie génique OA et les résultats des études cliniques, afin de favoriser une discussion approfondie et ouverte sur un ensemble de dimensions pertinentes pour apprécier la thérapie. De plus, les perspectives agrégées des cliniciens et des parents consultés auparavant avaient été intégrées dans le guide afin d'enrichir les discussions des citoyens. Les questions posées dans le guide ont été élaborées à partir de CREDIS. Le guide a été transmis aux participants quatre jours avant la rencontre. Une période en début de rencontre avait été prévue pour présenter brièvement l'INESSS de même que pour décrire le contexte et l'intégration de la perspective des patients en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux, ainsi que le mandat confié à l'INESSS. Les participants pouvaient poser des questions à n'importe quel moment.

Le groupe de discussion a été coanimé par deux professionnels scientifiques, soit un responsable de l'évaluation et un spécialiste en méthodologie qualitative. La coordonnatrice scientifique du projet et une professionnelle scientifique spécialisée en éthique ont assisté à la rencontre. Les discussions ont été enregistrées avec le consentement éclairé des participants.

Groupe de travail

Objectif

Un groupe de travail comportant des experts du domaine des maladies neuromusculaires dégénératives a été constitué afin de collecter les données expérientielles et contextuelles pertinentes, et contribuer à valider des aspects spécifiques de l'évaluation. Le groupe d'experts consultés comportait trois neurologues, dont deux sont pédiatres, et un physiatre.

Recrutement

Une stratégie de recrutement par choix raisonné des membres a été mise en place dans le but de constituer un groupe reflétant une diversité de perspectives et un niveau d'expertise pertinent sur l'objet d'évaluation.

Collecte des données

La rencontre avec les membres du comité consultatif s'est tenue de façon virtuelle grâce à la plateforme Microsoft Teams^{MC}, le lundi 26 octobre 2020 de 8 h 30 à 13 h. Deux membres du comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), soit un membre scientifique et un membre spécialisé en éthique, ont participé au groupe de travail. Les professionnels scientifiques spécialisés en clinique, en pharmacie, en pharmacoéconomie et en éthique, ainsi que les coordonnateurs scientifiques attachés au dossier, étaient présents. En plus des documents soumis par le fabricant, un rapport élaboré par les professionnels scientifiques et présentant les données cliniques et économiques pertinentes a été transmis aux experts environ une semaine avant la rencontre. Ce document incluait notamment des questions spécifiques sur les volets cliniques et économiques, afin de maximiser la collecte de données ainsi que la validation d'hypothèses. Les participants pouvaient poser des questions ou intervenir à n'importe quel moment. La rencontre a été enregistrée avec le consentement éclairé des participants, et le compte-rendu a été validé par les experts.

Analyses finales des données issues des différentes consultations

Une transcription de type verbatim a été réalisée pour la consultation citoyenne. Concernant la consultation des parents et des experts, un compte-rendu détaillé a été réalisé à partir de leur enregistrement et des notes prises lors des discussions par les professionnels scientifiques présents à ces rencontres. L'analyse des propos a permis de dégager des thèmes importants. Ces thèmes ont ensuite été partagés avec l'ensemble des professionnels scientifiques associés au dossier, afin d'offrir une transparence et un regard externe sur les analyses. Ils ont été rapportés en énoncés synthétisés pour les délibérations du CSEMI et la recommandation au ministre.

Biais et limites

Recrutement

- Le recrutement et la sélection des participants à la consultation des parents et de proches aidants d'enfants atteints d'amyotrophie spinale ont été menés suivant une démarche rigoureuse de

diversification raisonnée des perspectives. Malgré ces efforts, le nombre limité de participants au groupe de discussion a pu introduire un biais de sélection;

- Le recrutement et la sélection des citoyens ont été menés suivant une démarche rigoureuse de diversification raisonnée des perspectives. Malgré ces efforts, le nombre limité de participants au groupe de discussion a pu introduire un biais de sélection;
- Le recrutement des experts a été mené suivant une démarche de diversification raisonnée des perspectives et expériences. Malgré ces efforts, le nombre limité d'experts a pu introduire un biais de sélection.

Analyse

- Pour l'ensemble des consultations menées auprès des experts, des patients et des citoyens, un processus rigoureux de collecte et d'analyse des perspectives a été mis en œuvre. Avec l'appui d'un professionnel en méthodologie, des guides d'entrevue et d'animation ont été développés suivant un cadre conceptuel multicritère. Les comptes rendus ont été validés par un tiers. Les thèmes retenus lors des analyses ont été discutés au sein de l'équipe de projet, et ce, à chaque étape de raffinement et de synthèse des informations présentées. Cela a permis de réduire les biais d'interprétation.

ANNEXES C – DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS ET DE RÔLES

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Ses conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

Permanence de l'INESSS et comité délibérant

Les auteurs de cet extrait d'avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été reçu pour sa réalisation. Aucun conflit d'intérêts ou de rôles n'a été déclaré par les membres du comité délibératif, le CSEMI.

Les conflits d'intérêts et de rôles, réels, potentiels ou appréhendés, déclarés par les différentes parties prenantes au cours du processus d'évaluation sont mentionnés ci-dessous :

Groupe de discussion de parents

Certains parents ont déclaré des conflits d'intérêts et de rôles. Ceux-ci ont été gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts. Leurs natures (liens avec les associations de patients atteints de la maladie, lien avec le traitement évalué et ses principaux compétiteurs) ont été jugées en fonction du processus consultatif auquel ils ont participé.

Groupe de discussion de citoyens

Un citoyen a déclaré des conflits d'intérêts et de rôles. Ceux-ci ont été gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts. Leurs natures ont été jugées en fonction du processus consultatif auquel il a participé.

Groupe de travail

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

- est cosignataire d'un texte d'opinion publié en 2018 sur le remboursement du nusinersen au Canada;
- a participé en 2018 à une réunion européenne sur la prescription de médicaments pour le traitement de l'amyotrophie spinale chez l'adulte.

D^r Nicolas Chrestian, neurologue, chef du Service de neurologie pédiatrique, CHUL et Centre mère-enfant-Soleil, Université Laval.

- a participé à une présentation sur les thérapies géniques, financée par Novartis, et à plusieurs conférences concernant le nusinersen avec Biogen;
- a assisté à un comité d'experts, financé par Novartis, concernant l'OA;
- suit trois patients ayant reçu ou attendant de recevoir l'OA par tirage au sort. Le cas échéant, le CHUL recevra une formation (sans financement) donnée par Novartis pour l'administration du traitement selon les recommandations sur le produit;

- a présenté les données cliniques sur le nusinersen lors de la rencontre entre l'INESSS et Biogen;
- a reçu des honoraires de Biogen pour des présentations académiques.

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

- a été chercheuse principale pour des essais cliniques menés par Biogen, Roche et Cytokinetics;
- a été consultante pour Biogen à quelques occasions, de 2016 à 2018;
- a reçu des honoraires pour présider le comité de surveillance des données d'innocuité (*data safety monitoring board*) du fabricant AveXis (maintenant Novartis) de 2016 à mai 2019 et de Roche;
- a reçu du financement pour assister à des conférences à titre de chercheuse principale;
- est cosignataire d'un texte d'opinion publié en 2018 sur le remboursement du nusinersen au Canada et d'un article publié en 2018 abordant l'utilisation et l'encadrement du nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale;

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

- a été conférencier et a reçu des honoraires ponctuels depuis 2019 pour des groupes de discussions avec Roche et Biogen.

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré par les autres membres du groupe de travail. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés ont été divulgués à l'ensemble des membres du groupe de travail, ainsi qu'aux membres du comité délibérant, et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts. Leur nature a été jugée en fonction du processus consultatif auquel ils ont participé.