

Informations requises pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle : étude de faisabilité

Bleuse A¹, Pelletier E¹, Claveau MJ², Bégin J², Émond M², Albert J², Desautels C², Nadeau K³, Nguyen CT³, Bussièrès JF^{1,4}

¹ Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de Pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada ² Programme des maladies neuromusculaires, Centre de réadaptation Marie-Enfant, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada, ³ Département de pédiatrie, service de neurologie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada ⁴ Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada



Contexte

Nusinersen (Spinraza®) :

- ◆ Traite l'amyotrophie spinale (maladie génétique rare affectant le développement neuromusculaire)
- ◆ Inscrit à la liste des médicaments-établissements du Québec depuis fin 2018
- ◆ Suivi de l'usage requis
- ◆ Utilisé au CHU Sainte-Justine depuis février 2019
- ◆ Recommandations de l'Institut d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) sur les informations requises pour le suivi de l'usage en contexte de vie réelle en 2020

Objectif

- ◆ Décrire la faisabilité d'obtention des informations requises pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle.

Méthode

- ◆ Étude descriptive rétrospective de faisabilité
- ◆ Inclusion des patients traités du 2019/02/01 au 2020/12/31
- ◆ Données rapportées par l'équipe multidisciplinaire sur la fiche de recueil proposée par l'INESSS et recueillies au dossier médical informatisé
- ◆ Éléments de faisabilité mesurés :
 - ◆ Décalage au schéma posologique
 - ◆ Nombre de patients évaluable pour :
 - ◆ fonction motrice
 - ◆ fonction respiratoire
 - ◆ qualité de vie
- ◆ Calcul du nombre moyen de jours d'écart entre les dates prévues et réelles de chaque dose

Définition d'un patient évaluable :

Patient pour lequel deux mesures ont été rapportées pour le même test comportant le même nombre d'items (score exprimé sur le même dénominateur)

- ◆ Calcul du nombre de patients évaluable :
 - ◆ selon critère de l'INESSS (une mesure en prétraitement (Pré-Tx) et une mesure aux 12±2 mois)
 - ◆ sur la période totale (première mesure et dernière mesure (qu'elle soit aux 12 mois ou non))
- ◆ Seules des statistiques descriptives ont été effectuées

Résultats

147 doses administrées
100 % des doses = 12 mg

Jours de retard (moyenne±ET) : - dose de charge = **7,6±9,8** (médiane = 6)
- dose d'entretien = **46,7±39,7** (médiane = 33)

Le nombre de patients évaluable varie selon les critères utilisés (INESSS au tab 4 et période totale au tab 5)

Tableau 1 Schéma posologique et décalage

Schéma posologique		Décalage au schéma posologique		
Dose	Jour prévu	Patients ayant reçu la dose (n)	Patients avec un retard selon le jour prévu (n)	Jours de retard Moyenne ± ET (min-max)
2	J14	21	4	4,5±3,1 (1-8)
3	M1	21	5	4,0±3,3 (1-8)
4	M2	21	6	12,7±14,2 (1-39)
5	M6	20	20	26,0±20,7 (3-76)
6	M10	18	18	53,2±45,8 (13-166)
7	M14	16	16	62,3±50,1 (20-177)
8	M18	9	9	51,9±18 (30-80)

Tableau 2 Population

Population	Moyenne±ET	(min-max)
Âge (ans)		
Au diagnostic	2±2	(0,2-8,5)
Au début du traitement	12±5	(0,3-19,1)
Sexe	n	%
Filles	12	57,1%
Garçons	9	42,9%
Type d'amyotrophie spinale	n	%
Type I	2	9,5%
Type II	13	61,9%
Type III	5	23,8%
Pré-symptomatique	1	4,8%
Confirmation génétique	n	%
Délétion SMN1	21	100%
Mutation SMN1	0	0,0%
Nombre de copies SMN2	n	%
2 copies	1	4,8%
3 copies	2	9,5%
4 copies	2	9,5%
Inconnu	16	76,2%

SMN = Survival of motor neuron

Tableau 3 Gravité de la maladie

Gravité de la maladie	n	%
Présence de symptômes	20	95,2%
Support de ventilation non invasif	11	52,4%
Trachéotomie	0	0,0%
Tube gastro-intestinal	3	14,3%
Chirurgie scoliotique	13	61,9%
Hospitalisation (toutes causes confondues)	5	23,8%

Tableau 4 Patients évaluable selon INESSS

Patients évaluable ¹ selon critères de l'INESSS : 2 mesures : préTx et 12±2 mois	
Tests de la fonction motrice ²	n
HFMSE/40	4
HFMSE/66	4
RULM	10
6MWT	1
CHOP ATEND	0
CHOP INTEND	0
Tests de la fonction respiratoire	
CVF	3
DET	3
Tests de la qualité de vie ³	
SMARFS	0
PedsQL 4.0 patient	0
PedsQL 4.0 famille	0
PedsQL 3.0 patient	0
PedsQL 3.0 famille	0

¹ Patient évaluable = 2 scores à deux dates différentes sur le même test sur le même dénominateur

² Autres tests de la fonction motrice ont été réalisés sur 17 patients (CHOP ATEND2, CHOP INTEND2, NSAA...)

³ Évaluation subjective de la qualité de vie réalisée :

- ◆ perception patient/famille = 14 patients (66,7%)
- ◆ perception professionnel = 13 patients (61,9%)

HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded ; RULM = Revised Upper Limb Module ; 6MWT = 6-Minute Walk Test ; CHOP ATEND = Children's Hospital of Philadelphia Adult Test of Neuromuscular Disorders ; CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders ; CVF = capacité vitale forcée ; DET = débit expiratoire de pointe à la toux ; SMARFS = Spinal Muscular Atrophy Functional Rating Scale ; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory

Tableau 5 Patients évaluable sur la période totale

Patients évaluable ¹ selon durée de traitement totale : 2 mesures : Première—dernière mesure	
Tests de la fonction motrice ²	n
HFMSE/40	9
PréTx—[6-9] mois	3
PréTx—[10-14] mois	2
PréTx—[15-20] mois	4
HFMSE/66	8
4—15 mois	1
6—16 mois	1
12—17 mois	1
PréTx—[6-9] mois	1
PréTx—[10-14] mois	1
PréTx—[15-20] mois	3
RULM	19
PréTx—[6-9] mois	3
PréTx—[10-14] mois	5
PréTx—[15-20] mois	11
6MWT	1
PréTx—[15-20] mois	1
CHOP ATEND	0
CHOP INTEND	0
Tests de la fonction respiratoire	
CVF	13
PréTx—[1-5] mois	1
PréTx—[6-9] mois	4
PréTx—[10-14] mois	3
PréTx—[15-20] mois	5
DET	12
PréTx—[1-5] mois	1
PréTx—[6-9] mois	4
PréTx—[10-14] mois	3
PréTx—[15-20] mois	4
Tests de la qualité de vie ³	
SMARFS	1
15—20 mois	1
PedsQL 4.0 patient	3
5—12 mois	1
12—18 mois	1
15—20 mois	1
PedsQL 4.0 famille	2
12—18 mois	1
15—20 mois	1
PedsQL 3.0 patient	1
5—12 mois	1
PedsQL 3.0 famille	0

Discussion

- ◆ Décalage au schéma posologique plus important aux doses d'entretien qu'aux doses de charge. S'explique par :
 - ◆ Délais pour coordonner les ressources pour l'administration (neurologue, anesthésiste, radiologue, inhalothérapeute...)
 - ◆ Ralentissement des activités en raison de la pandémie à COVID-19.
- ◆ Nombre de patients évaluable globalement faible : varie selon le test et selon le moment considéré pour la deuxième mesure.
- ◆ Nombre de patients évaluable limité car :
 - ◆ tests moteurs autres que ceux recommandés par l'INESSS utilisés si jugés plus adaptés au patient; certains ne sont pas officiellement validés.
 - ◆ sélection des tests pour un même patient évolue.
- ◆ Critère de l'INESSS limitant (évaluation douze mois après le début du traitement). Explicable par les éventuels décalages des rendez-vous.
- ◆ Publication tardive des recommandations de l'INESSS par rapport à l'inscription à la liste des médicaments et au début de l'utilisation. Certains tests n'ont donc pas pu être faits en pré-Tx (c-à-d évaluation de la qualité de vie).
- ◆ Limites :
 - ◆ Petit nombre de patients
 - ◆ Collecte rétrospective
 - ◆ Manque d'uniformisation de la prise en charge
 - ◆ Manque de ressources humaines pour rapporter les données.
- ◆ Forces :
 - ◆ Décrit la faisabilité d'une nouvelle méthode de surveillance de l'usage au Québec.
 - ◆ Description de la majorité des patients traités au Québec.

Conclusion

- ◆ La surveillance et la documentation objective sont essentielles à l'évaluation du bon usage d'une thérapie coûteuse aux données probantes limitées.
- ◆ Il était faisable, mais difficile d'obtenir toutes les informations requises.
- ◆ La publication des exigences requises en même temps que l'inscription à la liste et une obligation de collecte de données pourraient optimiser la faisabilité.

Contact : jean-françois.bussièrès.hs@ssss.gouv.qc.ca

Conflits d'intérêts : Aucun— Financement : Aucun

Affiche présentée au Colloque du Réseau Québécois de recherche sur les médicaments (RORM), 10 et 11 juin 2021 en mode virtuel.