

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Sommaire du rapport d'examen clinique

### **Nusinersen (Spinraza)**

(Biogen Canada)

Indication : le traitement de l'amyotrophie spinale 5q

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Version 1.0
Date de publication :	Janvier 2018
Longueur du rapport :	9 pages

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

<b>Médicament</b>	Nusinersen (Spinraza)
<b>Indication</b>	Le traitement de l'amyotrophie spinale 5q
<b>Demande de remboursement</b>	Le traitement de l'amyotrophie spinale 5q
<b>Forme pharmaceutique et posologie</b>	Solution pour injection intrathécale en fioles de 5 ml; quatre doses d'attaque (jours 0, 14, 28 et 63), puis une dose d'entretien (5 ml) tous les quatre mois
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 29 juin 2017
<b>Fabricant</b>	Biogen Canada

## Sommaire

### Introduction

L'amyotrophie spinale est une maladie neuromusculaire grave et la principale cause génétique de mortalité infantile. Elle est caractérisée par la dégénérescence des motoneurons alpha des cornes antérieures de la moelle spinale, qui entraîne une faiblesse musculaire progressive. Des études neurologiques indiquent que la maladie cause une dégénérescence rapide et irréversible des motoneurons. Le rythme de la dégénérescence ralentit avec le temps. L'amyotrophie spinale 5q, forme la plus courante d'amyotrophie spinale, représente plus de 95 % des cas; maladie génétique à transmission autosomique récessive, elle tire son origine d'une délétion homozygote ou d'une délétion ou d'une mutation des allèles du gène SMN1 codant pour la protéine de survie des neurones<sup>1,2</sup>. Bien que la délétion ou la mutation du gène SMN1 provoque un déficit en protéine de survie des motoneurons (essentielle à la survie et à la santé des motoneurons), le gène SMN2 produit une quantité relativement petite de la protéine fonctionnelle, de sorte que le nombre de copies de ce gène (SMN2) module la gravité de la maladie. L'amyotrophie spinale est une maladie rare dont l'incidence et la prévalence varient selon les études. De nombreuses sources font état d'une incidence d'environ 10 cas sur 100 000 naissances vivantes. La documentation n'est pas très précise quant à l'incidence et à la prévalence de la maladie au Canada. D'après le fabricant du nusinersen, l'estimation annualisée des nouveaux cas au Canada serait de 37,2 nouveaux cas par an. L'on compte quatre types cliniques d'amyotrophie spinale; le type I représente 60 % des cas d'amyotrophie spinale : les symptômes se manifestent avant l'âge de six mois, le nourrisson ne sera jamais capable de s'asseoir sans appui et son espérance de vie ne dépassera pas deux ans; le décès est généralement dû à une insuffisance respiratoire. Le patient atteint d'amyotrophie spinale de type II sera capable à terme de s'asseoir sans soutien, mais il ne parviendra jamais à marcher seul. Les symptômes apparaîtront en général de l'âge de 6 à 18 mois. Pour la plupart des patients, l'espérance de vie dépassera les 25 ans grâce à des soins de soutien énergiques. L'amyotrophie spinale de type III compte pour environ 10 % à 20 % des cas. La maladie se manifeste de l'âge de 18 mois

au début de l'âge adulte. Les patients parviennent à un certain moment à marcher seuls, et leur espérance de vie n'est pas raccourcie en général. L'amyotrophie de type IV est plus rare, elle se manifeste à l'âge adulte et elle est la forme la moins grave de la maladie. La faiblesse musculaire est présente, mais le patient conserve sa capacité de marcher, il a une espérance de vie normale et ne souffrira pas de problèmes respiratoires ou nutritionnels.

Outre le médicament examiné ici, il n'y a pas de traitement modificateur de l'évolution de l'amyotrophie spinale à l'heure actuelle. La pratique standard consiste en des soins de soutien destinés si possible à maîtriser les symptômes de la maladie et à améliorer la qualité de vie. Le nusinersen (Spinraza) est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q. C'est un oligonucléotide antisens qui, en se fixant à un site précis de l'acide ribonucléique pré-messager du gène SMN2, accroît le taux d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'acide ribonucléique messager du gène SMN2. Cela se traduit par la conversion en protéine de survie des motoneurons (SMN) pleine longueur et fonctionnelle. Le nusinersen s'administre en injection intrathécale de 5 ml (contenant 12 mg du médicament) par ponction lombaire. La posologie est de quatre doses d'attaque les jours 0, 14, 28 et 63, puis d'une dose d'entretien tous les quatre mois.

## Résultats et interprétation

### Études retenues

Un essai clinique de phase III, à répartition aléatoire et comparatif avec faux traitement (placébo), est conforme aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

L'étude ENDEAR (ou étude CS3B) est un essai clinique multicentrique randomisé, à double insu et comparatif avec faux traitement. Les 121 participants sont répartis au hasard selon un rapport de 2:1 dans les groupes du nusinersen (n = 80) et de l'intervention simulée (n = 41). À l'origine, l'étude devait durer 13 mois : une période de traitement à double insu de 10 mois et une période de suivi de 3 mois. Cependant, la période à double insu s'est terminée prématurément au vu des résultats positifs de l'analyse intermédiaire prévue à 6 mois. Les deux critères d'évaluation principaux sont la proportion de patients répondant au traitement selon la partie 2 de l'instrument Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) et le temps écoulé avant le décès ou la ventilation permanente (délai de mortalité ou de ventilation permanente).

La principale limite de l'étude ENDEAR tient à sa fin prématurée qui se traduit par des données manquantes et une période plus courte pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du nusinersen. Ces deux facteurs ont pu contribuer également au fait que l'étude n'a pas la puissance statistique nécessaire pour cerner des différences entre les groupes sous l'angle des critères d'évaluation secondaires et dans les analyses par sous-groupes. Le fait que l'analyse primaire porte sur la population non en intention de traiter, l'absence d'ajustement approprié pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques et la possibilité de la levée de l'insu par inadvertance pour l'investigateur représentent d'autres limites qui ont pu influencer sur la validité interne de l'essai clinique ENDEAR. La validité externe de l'essai clinique est limitée par l'impossibilité de généraliser les résultats pour ce qui est de l'amyotrophie spinale d'apparition infantile dont la durée est de plus de 26 semaines, surtout sachant que la fonction motrice décline rapidement et de manière irréversible dès les débuts de la maladie. De plus, les patients atteints d'amyotrophie spinale infantile pourvus de trois copies du gène SMN2 ne sont pas représentés dans l'étude ENDEAR.

Chez ces patients, les manifestations de la maladie sont diverses et peuvent recouper le type I ou le type II.

## Efficacité

L'analyse finale révèle une différence statistiquement significative entre le groupe du nusinersen et le groupe du faux traitement (placébo), favorable au premier, quant à la proportion de patients qui répondent au traitement sur le plan de la fonction motrice selon la partie 2 de l'instrument HINE (différence de pourcentage = 50,7; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 31,8 à 66,5; valeur  $P < 0,0001$ ). Cela illustre que, pour près de la moitié des patients du groupe du nusinersen, l'amélioration de leur développement moteur dans les catégories évaluées à la partie 2 de l'instrument HINE, sauf en ce qui a trait à la préhension volontaire, l'emporte sur la détérioration. Plusieurs analyses de sensibilité s'en remettant à différentes définitions de la réponse thérapeutique et divers ensembles d'analyse appuient l'analyse principale. À l'analyse de ce résultat dans des sous-groupes de patients dont la maladie est d'une durée égale ou inférieure à 12 semaines et de patients dont la maladie est d'une durée de plus de 12 semaines, l'on constate une différence statistiquement significative dans les deux groupes. Toutefois, les analyses par sous-groupes sont considérées comme étant de nature exploratoire, car elles débordent du cadre de la séquence d'analyse hiérarchique et, ainsi, ne font l'objet d'aucun ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses. L'amélioration du développement moteur observée est corroborée par une seconde mesure de la fonction motrice, le test CHOP INTEND : 71 % des patients répartis dans le groupe du nusinersen jouissent d'une amélioration de 4 points ou plus à l'échelle CHOP INTEND comparativement à 3 % du groupe témoin (différence de pourcentage = 68,53; IC à 95 % de 51,27 à 81,99). L'analyse en fonction du second critère d'évaluation principal — délai de mortalité ou de ventilation permanente — révèle que 39 % des patients du groupe du nusinersen sont décédés ou ont nécessité une assistance respiratoire continue comparativement à 68 % des patients du groupe témoin durant la période d'analyse (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,53; IC à 95 % de 0,32 à 0,89). La survie médiane dans le groupe du nusinersen n'est pas connue, car les patients présents au terme de l'essai clinique sont en nombre insuffisant. La survie médiane dans le groupe témoin est de 22,6 semaines (IC à 95 % de 13,6 à 31,3). Une analyse par sous-groupes selon la durée médiane de la maladie (inférieure ou égale à 12 semaines et supérieure à 12 semaines) met en relief une différence statistiquement significative par comparaison avec le groupe du placebo dans le sous-groupe où la durée de la maladie est inférieure ou égale à 12 semaines (RRI = 0,24; IC à 95 % de 0,10 à 0,58), mais pas de différence statistiquement significative dans le sous-groupe où la durée de la maladie est supérieure à 12 semaines (RRI = 0,84; IC à 95 % de 0,43 à 1,67). De surcroît, lorsque ces deux événements (décès et ventilation permanente) sont analysés de manière distincte, les résultats illustrent une différence statistiquement significative entre le groupe du nusinersen et le groupe témoin sur le plan de la survie globale (RRI = 0,37; IC à 95 % de 0,18 à 0,77), mais pas sur le plan de la ventilation permanente (RRI = 0,66; IC à 95 % de 0,32 à 1,37).

La portée des résultats sur l'efficacité des études de soutien est limitée par des aspects ayant trait au devis de l'étude (un seul groupe, non comparatif, descriptif ou de phase II) ou par l'utilisation d'un régime thérapeutique ou d'une posologie non autorisés par Santé Canada, ou une combinaison de ces éléments. Aucun des patients présymptomatiques traités par le nusinersen dans l'essai clinique NURTURE n'est décédé après six mois d'évaluation. L'étude CS3A indique que la fonction motrice des patients atteints d'amyotrophie spinale symptomatique d'apparition infantile s'améliore pendant le

traitement par le nusinersen; deux patients (13 %) décèdent durant la période de l'étude (728 jours). Dans l'essai clinique CHERISH, les patients atteints d'amyotrophie spinale apparue durant l'enfance obtiennent un gain moteur statistiquement significatif grâce au nusinersen comparativement aux patients du groupe témoin.

### Effets néfastes

Respectivement 96 % et 98 % des patients des groupes du nusinersen et du placebo ont subi des incidents indésirables. La plupart des événements indésirables dans l'ensemble et des événements indésirables graves relèvent d'infections et de complications respiratoires. Des patients (5 %) du groupe du nusinersen ont connu des épisodes de vomissement, mais aucun des patients du groupe témoin n'en a subi. Le pourcentage de patients ayant subi un incident indésirable grave est plus faible dans le groupe du nusinersen que dans le groupe témoin (76 % contre 95 %). Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont moins nombreux dans le groupe du nusinersen (16 %) que dans le groupe témoin (39 %). Tous ces abandons de traitement sont dus au décès du patient. Les décès pour cause d'insuffisance ou d'arrêt respiratoire comptent pour la moitié des décès. Les études de prolongation et les études sur l'innocuité à long terme font état d'un profil d'innocuité semblable.

### Place du médicament dans le traitement<sup>1</sup>

L'amyotrophie spinale entraîne la perte irréversible de motoneurones et de nerfs moteurs. La perte de nerfs moteurs cause une faiblesse musculaire progressive qui provoquera des problèmes de déglutition et des troubles respiratoires ou une faiblesse des membres et du thorax. Une étude de l'histoire naturelle recourant à une technique neurophysiologique spécialisée, l'estimation du nombre d'unités motrices (MUNE pour motor unit number estimation), constate une perte relativement rapide de motoneurones au début de la maladie, suivie d'un déclin plus graduel<sup>3</sup>. Dans ce contexte, le moment optimal pour intervenir est au début de la maladie, avant cette perte rapide et irréversible de motoneurones.

Au Canada, le diagnostic d'amyotrophie spinale est établi d'après une analyse génétique. La première analyse est celle d'une délétion homozygote du gène SMN1 codant pour la protéine de survie des motoneurones au chromosome 5q; elle permet de cerner 95 % des cas. Si elle est négative, l'on procède au séquençage du gène SMN1. Chez certains patients, l'on examinera la conduction nerveuse et l'on effectuera une électromyographie; mais, même si l'on détecte des signes de neuropathie motrice à ces examens, le diagnostic devra être confirmé par une analyse génétique.

La pratique standard actuelle en cas d'amyotrophie spinale confirmée comprend la surveillance systématique et la prise en charge anticipée 1) de la croissance, de la fonction gastro-intestinale et de la nutrition; 2) des complications respiratoires; 3) des complications orthopédiques (c.-à-d., scoliose ou contractures)<sup>4</sup>. La prise en charge anticipée des complications respiratoires est particulièrement importante chez l'enfant atteint d'amyotrophie spinale de type I ou II, pour qui le risque est grand de ne pouvoir dégager suffisamment ses voies respiratoires en raison de sa toux faible, de connaître des épisodes d'hypoventilation nocturne et de subir des infections pulmonaires récurrentes. Cette pratique standard ne changera probablement pas avec l'émergence de nouvelles thérapies, mais l'on espère pouvoir freiner l'évolution de la maladie et atténuer ses complications.

---

<sup>1</sup>Il s'agit ici de l'information communiquée par le clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM dans le cadre de la revue systématique.

Le nusinersen est le seul traitement autorisé par Santé Canada pour les enfants atteints d'amyotrophie spinale. Le médicament s'administre par injection intrathécale, et plusieurs essais cliniques confirment son innocuité<sup>5,6</sup>. Des données probantes concluantes démontrent l'efficacité du nusinersen chez les enfants atteints d'amyotrophie spinale de type I, notamment chez le nourrisson asymptomatique (étude NURTURE) et le nourrisson symptomatique de moins de sept mois (étude ENDEAR)<sup>5,6</sup>. Les nourrissons traités ont une meilleure survie, par comparaison avec les données sur l'histoire naturelle, et un meilleur développement moteur global en vertu de l'instrument HINE. L'amélioration clinique est encore plus grande quand le nourrisson est traité précocement, en particulier lorsqu'il est présymptomatique<sup>5</sup>. De l'avis du clinicien expert consulté pour les besoins de la revue systématique, au vu de ces résultats, le nusinersen devrait être offert à tous les nourrissons atteints d'amyotrophie spinale de type I. Sachant que le traitement présymptomatique par le nusinersen est le moyen le plus efficace de prévenir la perte irréversible de motoneurones, les médecins et les agences de santé publique devraient étudier toutes les possibilités de diagnostiquer précocement la maladie, notamment en incorporant l'amyotrophie spinale au programme de dépistage néonatal.

L'efficacité du nusinersen est également établie chez l'enfant âgé de 2 à 12 ans atteint d'amyotrophie spinale de type II (étude CHERISH). Les résultats intermédiaires d'un essai clinique comparatif avec placebo indiquent une amélioration de la force et de la fonction motrice chez les enfants en vertu de l'instrument Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE). Comme la taille des fibres musculaires de l'enfant augmente dans les premières années de vie (phénomène d'hypertrophie physiologique), toute intervention de prévention de la perte irréversible de motoneurones qui, en conséquence, favoriserait le développement moteur normal est avantageuse. La détection et le traitement précoces sont également importants dans ce groupe. Bien que le nusinersen n'ait pas été étudié en profondeur dans le traitement de l'amyotrophie de type III, l'on peut prévoir que la possibilité d'augmenter le taux de protéines de survie des motoneurones dans ce groupe sera d'autant plus grande que ces enfants seront traités tôt dans l'évolution de la maladie. L'amyotrophie de type III représente de 10 % à 20 % de tous les cas d'amyotrophie spinale. Tous ces enfants peuvent marcher à un moment de leur développement, mais cette capacité peut se perdre si la maladie progresse. Le traitement précoce, en particulier des jeunes patients dont la maladie évolue rapidement, peut, en théorie, prévenir la perte de l'ambulation et ainsi préserver l'autonomie, gain important, et éviter les multiples complications médicales associées à la perte de mobilité.

## Conclusion

Un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec faux traitement (placebo) (ENDEAR, N = 121) satisfait les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique du PCEM. Les participants de l'essai clinique ENDEAR sont des nourrissons de moins de sept mois atteints d'amyotrophie spinale (diagnostic confirmé) qui s'avèrera probablement du type I, pourvus de deux copies du gène SMN2 seulement, et dont la durée de la maladie ne dépasse pas 25,86 semaines. Ils sont répartis au hasard selon un rapport de 2:1 dans les groupes du nusinersen et du placebo. L'étude à l'origine comprend une période de traitement de 10 mois et un suivi de 3 mois; toutefois, elle se termine prématurément en raison des résultats positifs de l'analyse intermédiaire prévue. Du point de vue des deux critères d'évaluation principaux, à savoir la proportion de participants qui répondent au traitement d'après leur développement moteur évalué par l'instrument HINE (partie 2) et le temps écoulé jusqu'au décès ou à la ventilation permanente, il y a une différence statistiquement significative entre les deux groupes,

favorable au nusinersen. Les investigateurs estiment qu'aucun des incidents indésirables n'est relié au traitement à l'étude. Le pourcentage de patients ayant subi un incident indésirable grave et celui des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus bas dans le groupe du nusinersen que dans le groupe du faux traitement. Les principales limites de l'étude ENDEAR tiennent à sa fin prématurée qui se traduit par des données manquantes, une période plus courte que prévu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du nusinersen et l'impossibilité de généraliser les résultats pour ce qui est de l'amyotrophie spinale d'apparition infantile dont la durée est de plus de 26 semaines.

Deux essais cliniques de phase II (NURTURE et CS3A), un essai clinique de phase III (CHERISH) et deux études de prolongation et d'évaluation de l'innocuité à long terme offrent des données probantes à l'appui de l'efficacité et de l'innocuité du nusinersen chez des patients atteints d'amyotrophie de type I ou II selon toute probabilité. Aucun des patients présymptomatiques traités par le nusinersen dans l'essai clinique NURTURE n'est décédé après six mois d'évaluation, alors que, dans l'essai clinique CHERISH, les patients atteints d'amyotrophie spinale s'étant manifestée durant l'enfance obtiennent un gain de fonction motrice statistiquement significatif grâce au nusinersen, comparativement aux patients du groupe témoin. Les études connexes ne soulèvent pas de nouvelles préoccupations quant à l'innocuité du médicament. La portée des études de soutien est limitée par des aspects ayant trait au devis de l'étude (un seul groupe, non comparatif, descriptif ou de phase II) ou par l'utilisation d'un régime thérapeutique ou d'une posologie non autorisés par Santé Canada.



Tableau 1 : Résumé des résultats

RÉPONSE AU TRAITEMENT SUR LE PLAN MOTEUR (PARTIE 2 HINE)	ENDEAR	
	Nusinersen	Témoin
Nombre de patients, N	73	37
Patients qui répondent au traitement, N (%)	37 (51)	0
Différence de pourcentage (IC à 95 %)	50,7 (31,8 à 66,5)	
Valeur P	< 0,0001	
<b>Délai de mortalité ou de ventilation permanente</b>		
Nombre de patients, N	80	41
Nombre de patients qui sont décédés ou ont nécessité la ventilation permanente, n (%)	31 (39)	28 (68)
Proportion estimée de patients qui sont décédés ou ont nécessité la ventilation permanente au		
Jour 91 (13 sem/3 mois)	0,24	0,27
Jour 182 (26 sem/6 mois)	0,29	0,61
Survie médiane en semaines (IC à 95 %)	s.o. (36,3 à s.o.)	22,6 (13,6 à 31,3)
Jour 273 (39 sem/9 mois)	0,40	0,70
Jour 364 (52 sem/12 mois)	0,45	0,74
Jour 394 (13 mois)	0,45	0,74
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,53 (0,32 à 0,89)	
Valeur P	0,0164	
<b>Incidents indésirables graves</b>		
Nombre de patients, N	80	41
Patients ayant subi > 0 IIG, N (%)	61 (76)	39 (95)
Détresse respiratoire	21 (26)	8 (20)
Insuffisance respiratoire	20 (25)	16 (39)
Pneumonie	19 (24)	5 (12)
Atélectasie	14 (18)	4 (10)
Insuffisance respiratoire aiguë	11 (14)	9 (22)
Pneumonie par aspiration	8 (10)	5 (12)
Infection due à un rhinovirus	7 (9)	2 (5)
Infection des voies respiratoires	6 (8)	1 (2)
Arrêt cardiorespiratoire	5 (6)	5 (12)
Arrêt respiratoire	5 (6)	4 (10)
Infection virale	5 (6)	1 (2)

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination; IC = intervalle de confiance; IIG = incident indésirable grave; N = nombre total de patients; n = nombre de patients dans le sous-groupe; RC = rapport de cotes; sem = semaine; s.o. = sans objet.

<sup>a</sup>La définition de la réponse thérapeutique sur le plan moteur va comme suit : (i) hausse minimale de 2 points ou obtention du score maximal (toucher les orteils) pour la capacité de coup de pied ou hausse de 1 point des habiletés motrices de tenue de tête, de retournement, de position assise, de ramper, de station debout ou de marche, ET (ii) amélioration, telle qu'elle est définie en (i), dans plus de catégories de développement moteur, parmi les 7 évaluées à l'exception de la préhension volontaire, que de régression.