

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

BUDÉSONIDE (JORVEZA—AVIR PHARMA)

Indication : œsophagite à éosinophiles

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du budésonide dans l'induction de la rémission clinicopathologique chez l'adulte atteint d'œsophagite à éosinophiles, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient répond à tous les critères ci-dessous :
 - 1.1. diagnostic clinicopathologique confirmé d'œsophagite à éosinophiles selon les critères diagnostiques établis :
 - 1.1.1. antécédents de symptômes de dysfonctionnement œsophagien (au moins l'un des suivants : blocage du bol alimentaire transitoire ou dégagé sans aide, dysphagie, douleur thoracique, inconfort épigastrique, vomissements ou régurgitations);
 - 1.1.2. décompte maximal d'éosinophiles égal ou supérieur à 15 à au moins un champ à fort grossissement (400x) constaté pathologiquement par endoscopie.
 - 1.2. aucun signe d'autre cause évidente sur le plan clinique des symptômes du patient que celle de l'œsophagite à éosinophiles.
 - 1.3. échec d'un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) après un essai adéquat. Cet échec se définit comme étant la présence de symptômes réfractaires après quatre semaines de traitement à la posologie habituelle (oméprazole 20 mg/jour, pantoprazole 40 mg/jour, ésoméprazole 40 mg/jour, lansoprazole 30 mg/jour ou rabéprazole 20 mg/jour).
2. Le budésonide ne doit pas être administré en combinaison avec d'autres corticostéroïdes utilisés pour traiter l'œsophagite à éosinophiles.
3. La durée maximale d'autorisation du budésonide est de six semaines.

Condition de prescription

1. Le patient est suivi par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'œsophagite à éosinophiles.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Octobre 2020

Longueur du rapport : 10 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, ni 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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 dûment 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.

BUDÉSONIDE (JORVEZA —AVIR PHARMA)

Indication : œsophagite à éosinophiles

Recommandation

Le CCEM recommande le remboursement du budésonide dans l'induction de la rémission clinicopathologique chez l'adulte atteint d'œsophagite à éosinophiles, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient répond à tous les critères ci-dessous :
 - 1.1. diagnostic clinicopathologique confirmé d'œsophagite à éosinophiles selon les critères diagnostiques établis :
 - 1.1.1. antécédents de symptômes de dysfonctionnement œsophagien (au moins l'un des suivants : blocage du bol alimentaire transitoire ou dégagé sans aide, dysphagie, douleur thoracique, inconfort épigastrique, vomissements ou régurgitations);
 - 1.1.2. décompte maximal d'éosinophiles égal ou supérieur à 15 à au moins un champ à fort grossissement (400x) constaté pathologiquement par endoscopie.
 - 1.2. aucun signe d'autre cause évidente sur le plan clinique des symptômes du patient que celle de l'œsophagite à éosinophiles.
 - 1.3. échec d'un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) après un essai adéquat. Cet échec se définit comme étant la présence de symptômes réfractaires après quatre semaines de traitement à la posologie habituelle (oméprazole 20 mg/jour, pantoprazole 40 mg/jour, ésoméprazole 40 mg/jour, lansoprazole 30 mg/jour ou rabéprazole 20 mg/jour).
2. Le budésonide ne doit pas être administré en combinaison avec d'autres corticostéroïdes utilisés pour traiter l'œsophagite à éosinophiles.
3. La durée maximale d'autorisation du budésonide est de six semaines.

Condition de prescription

1. Le patient est suivi par un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'œsophagite à éosinophiles.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

2. Motifs de la recommandation

1. Dans un essai clinique randomisé à double insu de phase III (essai BUL-1/EEA, N = 88) qui compare l'efficacité et la tolérabilité des comprimés orodispersibles de budésonide à celles d'un placebo chez l'adulte atteint d'œsophagite à éosinophiles active, le traitement par le budésonide à raison de 1 mg deux fois par jour est associé à une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique du pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinicopathologique après six semaines de traitement (différence entre les groupes de 57,6 % à l'avantage du budésonide; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 38,2 à 72,0; P < 0,0001). En outre, à la semaine 6, 93,2 % des patients du groupe du budésonide ont obtenu une rémission histologique comparativement à aucun patient du groupe du placebo (différence entre les groupes de 93,2 %; IC à 95 % de 86,8 à 99,6; P < 0,0001), et 59,3 % des patients du groupe du budésonide ont obtenu une disparition des symptômes contre 13,8 % de ceux du groupe du placebo (différence entre les groupes de 45,5 %; IC à 95 % de 27,8 à 63,3; P < 0,0001).
2. Tous les patients de l'essai BUL-1/EEA devaient avoir fait un essai documenté de traitement par un IPP pour exclure les cas d'œsophagite à éosinophiles sensible aux IPP. Étant donné le manque de données probantes concernant l'administration du budésonide à 1 mg chez les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles qui n'ont jamais été traités par un IPP, une incertitude persiste quant aux bénéfices et à l'innocuité du budésonide chez ces patients.
3. Au prix indiqué, le coût d'acquisition des comprimés orodispersibles de 1 mg de budésonide est de 462 \$ pour un traitement de six semaines, ce qui est plus élevé que les autres traitements pharmacologiques utilisés actuellement au Canada dans le

traitement de l'œsophagite à éosinophiles. Le rapport cout/efficacité des comprimés orodispersibles de budésonide par rapport à celui des traitements pertinents utilisés actuellement dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles au Canada demeure inconnu; toutefois, selon une nouvelle analyse de l'ACMTS du modèle économique du promoteur, un traitement de six semaines par les comprimés orodispersibles de budésonide serait associé à un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) estimé situé entre 24 422 \$ et 74 129 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement à l'absence de traitement. Une réduction de prix allant jusqu'à 35 % serait nécessaire pour atteindre un RCED de 50 000 \$ par AVAQ, mais étant donné l'incertitude associée aux estimations du RCED, une réduction de prix plus importante serait plus susceptible de faire en sorte que le traitement soit rentable.

Considérations de mise en œuvre

- Dans certaines provinces et certains territoires, le remboursement des IPP dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles peut nécessiter une autorisation spéciale.

Points de discussion

- Les comprimés orodispersibles de budésonide sont le premier traitement contre l'œsophagite à éosinophiles approuvé par Santé Canada. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, d'autres stéroïdes sont utilisés, mais ils sont souvent associés à une libération incertaine du médicament au site d'action (comme les inhalateurs) ou nécessitent un mélange. Les patients souhaitent un traitement plus pratique; il semble de prime abord que les comprimés orodispersibles de budésonide peuvent combler ce besoin.
- Les lignes directrices actuelles en matière de diagnostic et de prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles recommandent la prise d'IPP ou de corticostéroïdes topiques comme traitement pharmacologique de première intention; toutefois, étant donné que l'essai BUL-1/EEA exigeait que tous les patients inscrits aient déjà fait un essai documenté d'un traitement par des IPP, il n'est pas certain que les patients qui n'ont jamais été traités par un IPP répondent à l'administration du budésonide de la même façon que ceux admis à l'essai BUL-1/EEA. Sur la base des données probantes disponibles, il n'est pas possible de prévoir qui répondra au traitement par un IPP. Par ailleurs, les IPP présentent moins d'effets indésirables que les corticostéroïdes. Pour ces raisons, le CCEM recommande que les comprimés de 1 mg de budésonide ne soient utilisés que chez les patients dont l'essai adéquat d'un IPP a échoué.
- Le CCEM reconnaît que la pratique clinique a évolué depuis le début de l'essai BUL-1/EEA et que certains patients qui n'ont démontré aucune réponse après six semaines de traitement peuvent bénéficier d'un autre traitement de six semaines par le budésonide, pour une durée totale de 12 semaines. Toutefois, l'efficacité de la poursuite du traitement par le budésonide pendant six semaines supplémentaires (12 semaines au total) dans le cadre de l'essai BUL-1/EEA est incertaine en raison des limites associées au mode ouvert à la phase d'induction de l'essai. Les limites sont le mode ouvert de l'essai, l'absence de répartition aléatoire, le nombre restreint de patients (N = 23), la subjectivité des mesures des résultats et l'absence d'un groupe témoin. Par conséquent, il faut davantage de données probantes pour appuyer l'utilisation du budésonide pendant une période supplémentaire de six semaines.
- Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de la présente revue indiquent que les patients dont les symptômes ont disparu après un traitement de six semaines par le budésonide peuvent les voir réapparaître. Toutefois, aucune donnée ne permet de démontrer que les patients en rechute répondraient à une série ultérieure de traitements par le budésonide ou y répondraient de la même façon qu'à la première série de traitements.
- Le CCEM a examiné les limites associées à la généralisation des résultats de la population à l'étude aux patients canadiens atteints d'œsophagite à éosinophiles. Dans l'essai BUL-1/EEA, moins de la moitié de la population à l'étude avait essayé une intervention d'ordre alimentaire avant l'inclusion. De plus, la prise concomitante de certains médicaments (comme les médicaments biologiques ou les immunosuppresseurs) était interdite pendant la période de traitement de l'essai.
- Le rôle du budésonide dans le maintien de la rémission de l'œsophagite à éosinophiles après son induction n'est pas clair étant donné qu'à l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée probante sur l'utilisation du budésonide comme traitement d'entretien; cet aspect est à l'étude dans un essai en cours.

Contexte

Le budésonide est approuvé par Santé Canada dans l'induction de la rémission clinicopathologique chez l'adulte atteint d'œsophagite à éosinophiles. Le budésonide est un glucocorticoïde non halogéné qui agit principalement en tant qu'anti-inflammatoire en se fixant aux récepteurs des glucocorticoïdes. Il est offert sous forme de comprimés orodispersibles de 1 mg, et la posologie recommandée par Santé Canada est de 2 mg de budésonide par jour, soit un comprimé le matin et un le soir. La durée du traitement est généralement de six semaines.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'essais cliniques randomisés (ECR) portant sur les comprimés orodispersibles de budésonide et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte l'opinion de cliniciens experts spécialistes du traitement des patients atteints d'œsophagite à éosinophiles, et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Six groupes de défense des intérêts des patients ont transmis des observations dans le cadre de la présente évaluation. L'un de ces groupes est canadien (Société gastro-intestinale) et les cinq autres sont de l'étranger (Families Affected by Eosinophilic Disorders [Royaume-Uni], American Partnership for Eosinophilic Disorders et Campaign Urging Research for Eosinophilic Disease [États-Unis], ausEE inc. [Australie] et Association espagnole de l'œsophagite à éosinophiles [Espagne]). Les opinions des patients proviennent d'une combinaison d'études publiées, de données d'autoévaluation que les patients ou les aidants (dont les parents des patients) ont communiquées sur diverses plateformes en ligne et d'expériences personnelles dont ont fait part les patients, les aidants ou les membres des groupes de défense de patients. Voici un résumé des principales observations d'un point de vue collectif des groupes de défense des intérêts des patients :

- Les symptômes de l'œsophagite à éosinophiles varient d'une personne à l'autre et peuvent comprendre la difficulté à avaler, l'étouffement, la régurgitation, la nausée, les vomissements, la fatigue, le reflux, les douleurs abdominales ou thoraciques, de même que la malnutrition et le retard staturopondéral dans le cas des jeunes enfants.
- L'œsophagite à éosinophiles a des répercussions importantes sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et la vie quotidienne des patients et de leur famille, tant sur les plans social, mental que financier. Les restrictions alimentaires imposent un fardeau considérable à la vie des patients et de leurs aidants, car elles ont des répercussions négatives sur des activités telles que les fêtes et les rassemblements familiaux, les activités sociales, les repas à l'extérieur et les voyages.
- L'approche du régime alimentaire comporte de multiples difficultés : les régimes stricts peuvent entraîner des insuffisances nutritionnelles, l'accès à des diététistes bien informés sur le sujet est difficile pour de nombreux patients et l'observance d'un régime alimentaire très strict est extrêmement difficile, voire impossible, à maintenir à long terme.
- Les corticostéroïdes entraînent généralement la rémission de la maladie; toutefois, il s'agit surtout de médicaments contre l'asthme utilisés hors du cadre autorisé par Santé Canada qui sont vaporisés par un inhalateur dans la bouche du patient, puis avalés ou mélangés à du sucralose ou à un autre agent épaississant pour former un gel aqueux. En raison de la nature non spécifique de ce système d'administration, leur efficacité est variable et incertaine.
- Les patients expriment le besoin d'un traitement indiqué expressément contre l'œsophagite à éosinophiles qui améliore leur qualité de vie au quotidien (c.-à-d. alimentation, travail et activités sociales), fait disparaître les symptômes clinicopathologiques et présente des complications à long terme minimales. Ils souhaitent également un médicament qui soit facile à administrer, de même que des modes d'emploi clairs pour maintenir l'observance et assurer une administration fiable.

Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai (BUL-1/EEA). L'essai BUL-1/EEA (N = 88) est un essai clinique randomisé pivot comparatif avec placebo, à double insu et multicentrique de phase III qui compare l'efficacité et la tolérabilité d'un traitement de six semaines par des comprimés orodispersibles de budésonide à celles d'un placebo dans l'induction de la rémission clinicopathologique chez l'adulte atteint d'œsophagite à éosinophiles active. Les patients admis à l'essai sont des adultes (de 18 à

75 ans) ayant obtenu un diagnostic clinicopathologique confirmé d'œsophagite à éosinophiles, dont la maladie est symptomatique et active sur le plan histologique, et ils doivent avoir fait l'essai documenté d'un traitement par un IPP pour exclure les cas d'œsophagite à éosinophiles sensible aux IPP. Les patients ont été répartis au hasard de façon centralisée dans un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant un comprimé orodispersible de 1 mg de budésonide (budésonide) deux fois par jour et l'autre recevant un comprimé orodispersible d'un placebo (placebo) deux fois par jour. L'apparence physique des comprimés de budésonide et de placebo est identique, ce qui assure l'insu du traitement. Aucune stratification de l'attribution aléatoire des traitements n'a été réalisée. La période de sélection allant jusqu'à six semaines a été suivie d'une période de traitement à double insu de six semaines et d'une induction optionnelle en mode ouvert de six semaines. Sept patients ont abandonné prématurément la phase de traitement à double insu de l'essai (tous en raison d'un manque d'efficacité), soit quatre patients (13,8 %) du groupe du placebo et trois patients (5,1 %) du groupe du budésonide.

Les principales limites de l'essai BUL-1/EEA sont le manque de validité, de fidélité test-retest et de sensibilité des mesures des critères d'évaluation utilisées, dont l'échelle d'évaluation numérique de la dysphagie, l'échelle d'évaluation numérique de la douleur à la déglutition, l'évaluation globale du médecin et l'évaluation globale du patient. L'évaluation clinique de la disparition des symptômes et de la QVLS repose sur des résultats rapportés par les patients à l'aide d'un journal de bord à remplir chaque semaine ou de questionnaires. Par conséquent, des biais de rappel subjectifs sont très probables. L'utilisation de glucocorticoïdes par voie générale ou topiques, de médicaments biologiques ou d'immunosuppresseurs (sauf les IPP) comme médicaments concomitants ou l'instauration de restrictions alimentaires n'étaient pas autorisées pendant la durée du traitement. Toutefois, dans la pratique clinique, les patients symptomatiques reçoivent souvent un traitement nutritionnel ou pharmacologique. Par conséquent, il se peut que l'effet bénéfique du traitement observé dans l'essai BUL-1/EEA ne soit pas tout à fait généralisable aux patients canadiens atteints d'œsophagite à éosinophiles. La durée de l'essai BUL-1/EEA est trop courte pour évaluer la durée du maintien de la rémission. De plus, aucune donnée ne permet de démontrer que les patients en rechute répondraient à une série ultérieure de traitements par le budésonide ou y répondraient de la même façon qu'à la première série de traitements.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. De ces critères, le CCEM a examiné la réponse clinique, l'échec de traitement, la QVLS, la réponse histologique, l'activité de l'œsophagite à éosinophiles et les effets néfastes :

- Réponse clinique
 - Disparition des symptômes (c.-à-d. problèmes minimes, voire aucun) — définie comme étant une intensité égale ou inférieure à 2 points sur une échelle d'évaluation numérique de 0 à 10 points de la dysphagie et une intensité égale ou inférieure à 2 points sur une échelle d'évaluation numérique de 0 à 10 points de la douleur à la déglutition à chaque jour de la semaine avant la semaine 6.
 - Échelle d'évaluation numérique de la dysphagie — Échelle de 10 points sur laquelle les patients évaluent l'intensité des symptômes de dysphagie ressentis au cours des 24 dernières heures ou des 7 derniers jours. Cette échelle va de 0 (aucune difficulté à avaler) à 10 (difficulté extrême à avaler).
 - Échelle d'évaluation numérique de la douleur à la déglutition — Échelle de 10 points sur laquelle les patients évaluent l'intensité de la douleur à la déglutition ressentie au cours des 24 dernières heures ou des 7 derniers jours. Cette échelle va de 0 (aucune douleur à la déglutition) à 10 (pire douleur imaginable à la déglutition).
- Échec de traitement
 - Blocage du bol alimentaire
 - Patients nécessitant une dilatation endoscopique
- QVLS
 - Short Health Scale modifiée (modSHS) — La modSHS est un questionnaire de quatre questions représentant les quatre dimensions sanitaires suivantes : fardeau des symptômes, fonctionnement social, inquiétude liée à la maladie et bien-être général. Le patient évalue chacun des éléments suivants sur une échelle de 0 à 100 : intensité des symptômes de la maladie œsophagienne (0 représente aucun symptôme, 100 représente des symptômes très intenses), interférence avec les activités de la vie quotidienne à cause de problèmes œsophagiens (0 représente aucune interférence, 100 représente une interférence

très forte), inquiétude causée par la maladie œsophagienne (0 représente aucune inquiétude, 100 représente une inquiétude constante) et sentiment général de bien-être (0 représente très bien, 100 représente horrible).

- Questionnaire sur la qualité de vie et l'œsophagite à éosinophiles chez l'adulte (EoE-QoL-A) — Il s'agit d'un questionnaire d'autoévaluation de 30 questions (24 questions à échelle et 6 questions supplémentaires pour les patients qui suivent un régime d'élimination) classées selon les cinq dimensions suivantes : répercussions de la maladie sur l'alimentation et les habitudes alimentaires, répercussions sociales, répercussions émotionnelles, anxiété liée à la maladie et anxiété liée à la déglutition. Les patients répondent aux questions en fonction de leur vécu de la dernière semaine par rapport à l'œsophagite à éosinophiles. Chaque question compte cinq réponses possibles allant de 4 qui correspond à « ne décrit aucunement ce que je vis » à 0 qui correspond à « décrit au plus haut point ce que je vis ». Sur la base des réponses obtenues, un score global et un score pour chacune des cinq sous-échelles sont produits. Plus le score est élevé, meilleure est la QVLS.
- Réponse histologique
 - Rémission histologique — Décompte maximal d'éosinophiles inférieur à 16/mm² à un champ à fort grossissement.
- Activité de l'œsophagite à éosinophiles
 - Résultat rapporté par les patients de l'indice de l'activité de l'œsophagite à éosinophiles (EEsAI-PRO) — Le score de l'EEsAI-PRO est utilisé chez l'adulte pour évaluer l'activité de l'œsophagite à éosinophiles sur une période de sept jours et comporte les cinq éléments suivants : fréquence de la difficulté à avaler, durée des épisodes de dysphagie, douleur à la déglutition, questions imagées sur la dysphagie et stratégies de changement de comportement. Les scores de chaque élément sont additionnés pour donner un score global sur 100, la gravité de la maladie étant cotée comme suit : rémission (0 – 20), légère (21 – 40), modérée (41 – 65) et grave (66 – 100).
- Les effets néfastes évalués sont les événements indésirables (EI), les événements indésirables graves (EIG), les abandons pour cause d'événements indésirables, les effets néfastes notables et le décès.
- Aucune donnée n'est disponible concernant la rechute après la rémission. De plus, la différence minimale importante (DMI) chez la population atteinte d'œsophagite à éosinophiles n'est documentée pour aucun des résultats rapportés par les patients évalués.

Le critère d'évaluation principal de l'essai BUL-1/EEA est le pourcentage de patients présentant une rémission clinicopathologique à la semaine 6, soit répondant aux deux critères que sont la rémission histologique et la disparition des symptômes.

Efficacité

Le pourcentage de patients ayant obtenu une disparition des symptômes (dysphagie et douleur à la déglutition) dans l'essai BUL-1/EEA est de 59,3 % dans le groupe du budésonide contre 13,8 % dans celui du placebo. La différence entre le groupe du budésonide et celui du placebo est de 45,5 % (IC à 95 % de 27,8 à 63,3; P < 0,0001), et cette différence est pertinente sur le plan clinique et statistiquement significative à l'avantage du budésonide. Les cliniciens experts indiquent qu'il n'est pas courant dans la pratique clinique d'utiliser un questionnaire pour évaluer la disparition des symptômes; ils mentionnent également que le questionnaire employé dans le cadre de cet essai est simple à utiliser. Toutefois, on ne relève aucune étude dans la documentation scientifique qui valide l'échelle d'évaluation numérique de la dysphagie et l'échelle d'évaluation numérique de la douleur à la déglutition chez les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles.

Un blocage du bol alimentaire nécessitant une intervention endoscopique n'est survenu que chez un patient du groupe du placebo contre aucun patient du groupe du budésonide, et aucune dilatation endoscopique n'a été nécessaire dans l'un ou l'autre des groupes durant l'essai. Il n'est pas certain qu'un traitement par des comprimés effervescents de budésonide diminuerait le risque de blocage et la nécessité d'une dilatation endoscopique.

Dans l'essai BUL-1/EEA, la QVLS est évaluée à l'aide des questionnaires EoE-QoL-A et modSHS. La variation moyenne du début de l'essai à la semaine 6 est plus importante dans le groupe du budésonide que dans celui du placebo pour les scores totaux des 30 questions du questionnaire EoE-QoL-A et pour chacune des six sous-échelles (répercussions sur l'alimentation/habitudes alimentaires [10 questions], répercussions sur l'alimentation/habitudes alimentaires [4 questions], répercussions sociales, répercussions émotionnelles, anxiété liée à la maladie et anxiété liée à la déglutition). Il est à noter que la différence entre les groupes dans les sous-échelles « répercussions sur l'alimentation/habitudes alimentaires (10 questions) » (0,50; IC à 95 % de 0,17 à 0,82) et « répercussions sur l'alimentation/habitudes alimentaires (4 questions) » (0,49; IC à 95 % de 0,13 à 0,86) dénote une amélioration associée au budésonide, tandis que la différence est moins évidente dans les quatre autres sous-échelles où les IC à

95 % contiennent tous la valeur zéro. De même, le questionnaire modSHS montre une variation constante du début de l'essai à la semaine 6, la différence entre les groupes dénotant une amélioration à l'avantage du budésonide pour les questions relatives au fonctionnement social et à l'inquiétude liée à la maladie, mais pas pour celles relatives au fardeau des symptômes et au bien-être général. Aucune DMI pour les questionnaires EoE-QoL-A et modSHS n'a été établie pour les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles. En outre, l'analyse de ces questionnaires n'a pas été soumise à un test visant à en déterminer la signification statistique à l'aide de méthodes d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples, malgré la présence d'IC à 95 %. Toutefois, il est probable que le budésonide ait amélioré considérablement les habitudes alimentaires ou l'alimentation des patients; tandis que l'importance clinique de l'ampleur de l'amélioration concernant d'autres critères d'évaluation demeure incertaine.

Sur les 59 patients du groupe du budésonide, 55 (93,2 %) ont obtenu une rémission histologique à la semaine 6 comparativement à aucun (0 %) des 29 patients du groupe du placebo (différence entre les groupes de 93,2 % [IC à 95 % de 86,8 à 99,6; $P < 0,0001$]).

Le critère d'évaluation principal de l'essai BUL-1/EEA est le pourcentage de patients présentant une rémission clinicopathologique; ce critère englobe la rémission histologique et la disparition des symptômes déclarée par le patient et est une mesure composite des critères d'évaluation de l'efficacité déterminés dans le protocole de la revue de l'ACMTS. Sur les 59 patients du groupe du budésonide, 34 (57,6 %) ont obtenu une rémission clinicopathologique à la semaine 6 comparativement à aucun (0 %) des 29 patients du groupe du placebo. La différence entre les groupes concernant ce critère d'évaluation composite est donc de 57,6 % (IC à 95 % de 38,2 à 72,0; $P < 0,0001$) à l'avantage du budésonide. Les résultats relatifs à ce critère d'évaluation principal et aux principaux critères qui le composent (disparition des symptômes et rémission histologique) indiquent que pratiquement tous les patients qui ont obtenu une disparition des symptômes ont également obtenu une rémission histologique, mais que l'inverse n'est pas vrai. Les cliniciens experts indiquent que ces résultats mettent en évidence la relation imparfaite entre les symptômes œsophagiens et l'activité biologique de l'œsophagite à éosinophiles.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai BUL-1/EEA, une proportion plus élevée de patients mentionne la survenue d'événements indésirables apparus au traitement (EIAT) à la suite du traitement par le budésonide (37 patients, 62,7 %) qu'après la prise du placebo (12 patients, 41,1 %). L'EIAT le plus souvent déclaré dans le groupe du budésonide est l'EI soupçonné de candidose, survenu chez 14 patients (23,7 %) du groupe du budésonide comparativement à aucun patient du groupe du placebo.

Des 14 patients (23,7 %) du groupe du budésonide atteints d'une infection fongique locale, 10 patients (16,9 %) présentent une candidose œsophagienne, 3 patients (5,1 %) une candidose oropharyngienne, 2 patients (3,4 %) une candidose buccale et 2 patients (3,4 %) une infection à *Candida*. Certains patients présentent une infection fongique dans plus d'une de ces sous-catégories.

Aucun décès ni EIG n'est survenu dans les différents groupes thérapeutiques au cours de l'essai. Un EI survenu dans le groupe du placebo a entraîné l'abandon du traitement contre aucun dans celui du budésonide. Il s'agit d'un blocage grave du bol alimentaire dans l'œsophage qui a nécessité une intervention endoscopique.

Dix-sept EI soupçonnés de candidose sont survenus dans le groupe du budésonide contre aucun dans celui du placebo. Seulement quatre événements (trois candidoses œsophagiennes et une candidose buccale) survenus chez trois patients (5,1 %) ont été confirmés par un examen histologique et ont montré des signes endoscopiques et cliniques.

Comparaisons de traitements indirectes

Le promoteur n'a pas fourni de comparaison de traitements indirecte. Dans sa recherche documentaire de sources de données probantes indirectes, l'ACMTS n'a rien relevé qui corresponde aux critères d'inclusion déterminés dans le protocole de la revue systématique.

Cout et rapport cout/efficacité

La posologie recommandée des comprimés orodispersibles de budésonide est de 1 mg deux fois par jour pour une durée habituelle de six semaines. Au prix indiqué de 5,50 \$ le comprimé, le cout d'un traitement de six semaines est de 462 \$ par patient.

Le promoteur a soumis une analyse cout-utilité qui compare les comprimés orodispersibles de budésonide à l'absence de traitement chez l'adulte ayant reçu un diagnostic d'œsophagite à éosinophiles réfractaire au traitement par un IPP, sur un horizon temporel de 52 semaines. Le modèle de Markov de transition entre trois états de santé soumis par le promoteur évalue l'absence de réponse, la réponse et la récurrence, où la réponse est définie comme étant la rémission clinico-histologique. Les patients commencent à l'état de santé absence de réponse et peuvent passer à celui de réponse après n'importe lequel des six premiers cycles hebdomadaires; ensuite, les patients qui répondent au traitement présentent un risque de récurrence. Les patients qui passent à l'état de santé récurrence à n'importe quel moment entre la semaine 7 et la semaine 52 ne sont pas traités de nouveau et demeurent dans cet état pour le reste de la durée du modèle de 52 semaines. Les données de l'essai BUL-1/EEA ont été utilisées pour documenter les intrants relatifs à la réponse, à la récurrence et aux données sur les EI. Le modèle suppose que les utilités liées aux états de santé correspondent au reflux gastro-œsophagien (RGO) modéré, tandis que la récurrence est représentée par l'utilité du RGO léger. Les patients consultent également un gastro-entérologue à différentes périodes selon leur état de santé.

L'ACMTS a soulevé plusieurs limites clés concernant le modèle soumis par le promoteur :

- L'horizon temporel d'un an ne reflète pas adéquatement la nature chronique et récurrente de l'œsophagite à éosinophiles ni la nécessité de traitements répétés. De plus, il ne représente pas de manière appropriée la pratique clinique.
- Des comparateurs pertinents, comme des modifications du régime alimentaire, des IPP utilisés hors indication et des stéroïdes en inhalation utilisés hors indication (administrés de façon topique), que pourraient remplacer les comprimés orodispersibles de budésonide ou qui pourraient être combinés au budésonide ne font pas partie du modèle.
- En raison de lacunes dans les données probantes, la population modélisée, fondée sur les patients de l'essai BUL-1/EEA qui sont tous réfractaires aux IPP, ne représente qu'un sous-ensemble de la population visée par l'indication autorisée par Santé Canada. Il n'y a pas de données sur les patients qui ne sont pas réfractaires aux IPP.
- Les utilités ne sont pas propres à l'œsophagite à éosinophiles, et les valeurs indirectes semblent avoir été surestimées dans certains états de santé, ce qui augmente l'incertitude des résultats.

En raison des limites du modèle soumis et des lacunes dans les données probantes disponibles, l'ACMTS n'a pas été en mesure de fournir une estimation fiable du rapport cout/efficacité des comprimés orodispersibles de budésonide sur un horizon temporel adéquat pour la population visée à l'indication autorisée par Santé Canada ni pour la population modélisée. Par ailleurs, l'ACMTS n'a pas non plus été en mesure d'estimer le rapport cout/efficacité des comprimés orodispersibles de budésonide par rapport à celui de comparateurs pertinents déjà utilisés dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles au Canada.

L'ACMTS a réalisé des analyses exploratoires pour estimer le rapport cout/efficacité des comprimés orodispersibles de budésonide par rapport à l'absence de traitement durant une période de poussée de l'œsophagite à éosinophiles (considérée comme allant de 6 à 12 semaines), que l'ACMTS a considérée comme étant adéquatement représentée par le modèle. À la durée maximale de six semaines de traitement (la « durée habituelle du traitement » précisée dans la monographie du produit), les comprimés orodispersibles de budésonide sont associés à un RCED de 24 422 \$ par AVAQ comparativement à l'absence de traitement sur un horizon temporel de 12 semaines. Lorsqu'il est question d'un horizon temporel plus court de six semaines, ou d'une durée maximale prolongée de traitement (12 semaines pour les patients qui ne répondent pas convenablement au premier traitement de six semaines), le RCED augmente pour atteindre respectivement 74 129 \$ et 31 133 \$ par AVAQ.

Le rapport cout/efficacité des comprimés orodispersibles de budésonide comparativement à celui d'autres traitements utilisés dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles au Canada est inconnu, tout comme le rapport cout/efficacité par rapport à l'absence de traitement sur des horizons temporels plus longs ou pour une utilisation répétée. Au prix indiqué, le cout d'achat des comprimés orodispersibles de budésonide est plus élevé que celui d'autres traitements pharmacologiques utilisés actuellement au Canada dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles.

Réunion du 20 mai 2020 (premier examen)

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Réunion du 21 octobre 2020 (reconsidération)

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun.