

JORVEZA^{MC}

Œsophagite à éosinophiles

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marque de commerce : Jorveza

Dénomination commune : Budésonide

Fabricant : Avir

Forme : Comprimé à dissolution orale

Teneurs : 0,5 mg et 1 mg

Inscription - Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Jorveza^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de maintien des patients souffrant d'œsophagite à éosinophiles (OeE), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

L'INESSS recommande de modifier l'indication de paiement proposée antérieurement lors de l'évaluation de Jorveza^{MC} comme traitement d'induction de la rémission clinico-pathologique chez les adultes atteints d'OeE (INESSS 2020) pour y inclure le traitement de maintien. L'indication proposée deviendrait la suivante :

- ◆ pour le traitement des adultes souffrant d'œsophagite à éosinophiles.

À l'instauration du traitement, la personne doit :

- présenter des symptômes de dysphagie ou de la douleur à la déglutition, nuisant à sa qualité de vie;
et
- présenter un infiltrat d'au moins 15 éosinophiles par champ à fort grossissement sur au moins une biopsie de l'œsophage;
et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- avoir fait l'essai d'au moins un inhibiteur de la pompe à protons d'une durée d'au moins 4 semaines;

La demande initiale est autorisée pour une durée maximale de 6 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations sont accordées à raison d'une dose maximale de 2 mg par jour.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le budésônide est un corticostéroïde utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires locales qui résultent de sa fixation aux récepteurs des glucocorticostéroïdes. Le mécanisme d'action exact dans le traitement de l'OeE n'est pas complètement élucidé. Il agirait en inhibant la sécrétion stimulée par les antigènes de molécules pro-inflammatoires, ce qui entraîne une réduction des effets d'infiltrats inflammatoires d'éosinophiles présents dans l'œsophage des personnes atteintes. Jorveza^{MC} est indiqué pour « l'induction et le maintien de la rémission clinico-pathologique chez les adultes atteints d'œsophagite à éosinophiles ». Il s'agit de la première évaluation de Jorveza^{MC} comme traitement de maintien chez les adultes atteints d'OeE par l'INESSS, laquelle a commencée avant l'octroi de l'avis de conformité. Jorveza^{MC} a toutefois précédemment été évalué comme traitement d'induction de la rémission de l'OeE, or ce produit n'est pas inscrit sur les listes, le ministre ayant sursis à sa décision.

BREF HISTORIQUE

Traitement d'induction de la rémission clinico-pathologique de l'OeE :

Mai 2020 [Jorveza^{MC} – Inscriptiion- Avec conditions](#)

Décision du ministre : Surseoir à la décision (juillet 2020)

L'indication reconnue pour le paiement qui avait été proposée pour le traitement d'induction était la suivante:

- ◆ pour le traitement des adultes souffrant d'œsophagite à éosinophiles.

À l'instauration du traitement, la personne doit :

- présenter des symptômes de dysphagie ou de la douleur à la déglutition, nuisant à sa qualité de vie;
et
- présenter un infiltrat d'au moins 15 éosinophiles par champ à fort grossissement sur au moins une biopsie de l'œsophage;
et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- avoir fait l'essai d'au moins un inhibiteur de la pompe à protons d'une durée d'au moins 4 semaines;

Les autorisations sont accordées pour une durée maximale de 12 semaines par épisode à raison d'une dose maximale de 2 mg par jour. Lors d'une demande de retraitement, le médecin doit attester d'une récurrence des symptômes.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'OeE est une maladie chronique de l'œsophage de nature allergique, dont la cause n'est pas totalement élucidée. Elle semble résulter de l'interaction de facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. L'altération de l'intégrité de la muqueuse de l'œsophage et la présence d'infiltrats locaux d'éosinophiles (≥ 15 par champ à haute puissance) qui caractérisent l'OeE favoriseraient une exposition d'antigènes principalement alimentaires au système immunitaire. Cela occasionne des réactions d'hypersensibilité et entretient une réaction inflammatoire chronique. En l'absence de traitement, ces mécanismes pathologiques conduisent à un remodelage de la muqueuse œsophagienne caractérisé par la formation de tissus fibreux et l'apparition de dommages structuraux perturbant les fonctions de l'œsophage. La dysphagie aux aliments solides est le symptôme le plus fréquemment associé à l'OeE; l'odynophagie (douleur à la déglutition), l'impaction alimentaire et les douleurs thoraciques sont également communes. Généralement, les personnes atteintes acquièrent des stratégies compensatoires comme manger lentement, mâcher longuement, éviter les aliments à texture (la viande, par exemple). L'OeE nuit de façon plus ou moins marquée à leur qualité de vie. Les traitements de l'OeE incluent des modifications du régime alimentaire, notamment des diètes d'élimination, des traitements médicamenteux, voire des interventions endoscopiques.

La prise en charge médicamenteuse repose souvent en premier lieu sur l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Le mécanisme qui sous-tend leur efficacité chez certains patients atteints d'OeE demeure incertain. Chez la majorité des patients, un recours à des corticostéroïdes topiques utilisés hors indications est nécessaire pour réduire l'inflammation responsable des manifestations de la maladie (Dellon 2013, Dellon 2018). Selon les plus récentes lignes directrices américaines (Hirano 2020), l'utilisation de corticostéroïdes topiques à faibles doses combinées ou non à une restriction alimentaire devrait être envisagée chez tous les patients, en particulier ceux atteints de dysphagie grave ou d'impaction alimentaire, de sténose œsophagienne ou encore chez ceux présentant des récurrences précoces ou fréquentes. Il s'agit de la fluticasone sous forme d'aérosol oral (Flovent^{MC} HFA), pulvérisée dans la bouche puis avalée, ainsi que la solution visqueuse de budésonide préparée à partir de solutions pour nébulisation mélangées dans du sucralose (Splenda^{MC}) ou un autre agent visqueux comme le miel afin de permettre une adhérence accrue à la muqueuse œsophagienne. Les éosinophiles sont très sensibles aux corticostéroïdes, d'où l'important taux de réponse observé sur le plan histologique avec ces préparations. L'observance est toutefois souvent problématique avec ces agents, notamment en raison de leur administration peu aisée et du goût de l'édulcorant avec lequel le budésonide est mélangé.

Plusieurs facteurs peuvent justifier la pertinence d'instaurer un traitement de maintien chez des patients souffrant d'OeE. Parmi les plus importants figurent le caractère inflammatoire et chronique de la maladie, la récurrence fréquente des symptômes à l'arrêt du traitement et le potentiel de progression de l'atteinte vers des complications comme la fibrosténose (Hirano 2020, Philpott 2018). Pour ces raisons, la poursuite

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

de la corticothérapie chez les personnes ayant obtenu une rémission est recommandée, cependant, chez les patients soucieux des effets secondaires à long terme, elle pourrait être cessée, à condition qu'un suivi clinique soit maintenu (Hirano 2020).

Mentionnons finalement que les patients symptomatiques qui présentent des sténoses malgré l'essai des traitements pharmacologiques peuvent subir une dilatation œsophagienne, qui a pour but de rétablir la lumière œsophagienne et de réduire les manifestations de l'OeE, particulièrement celles liées à la dysphagie et aux blocages alimentaires. Cette dernière est toutefois associée à certaines complications pouvant aller jusqu'à la perforation de l'œsophage, événement indésirable rare, mais pouvant être fatal.

Besoin de santé

Peu de données sont disponibles sur l'efficacité du traitement de maintien de l'OeE, notamment avec des corticostéroïdes topiques (Hirano 2020). De plus, les formulations de corticostéroïdes utilisées en pratique ne sont pas approuvées pour le traitement de cette condition. Le recours à ces préparations peut s'accompagner d'une observance réduite et d'une adhésion moindre au traitement, ce qui peut être problématique dans un contexte de chronicité. Il existe donc un besoin pour des traitements efficaces, bien tolérés et faciles d'administration permettant de maintenir les effets bénéfiques d'une rémission tant histologique que clinique de la maladie afin de réduire le risque de récurrences ainsi que la formation de lésions fibrotiques, à l'origine des complications.

Analyse des données

Lors de l'évaluation du budésonide orodispersible comme traitement d'induction de la rémission de l'OeE, les résultats de l'étude EOS-1 (Lucendo 2019) ont démontré qu'un traitement de six semaines de budésonide orodispersible augmente de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, la probabilité d'induire une rémission histologique et clinique de la maladie par rapport au placebo. Le profil d'innocuité du budésonide avait par ailleurs été considéré comme acceptable.

Dans le cadre des présents travaux, l'étude EOS-2 (Straumann 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Straumann est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 48 semaines, elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du budésonide sous forme de comprimés orodispersibles à celles d'un placebo pour maintenir la rémission clinico-pathologique chez des adultes atteints d'OeE. Cette étude regroupe 204 patients âgés de 18 à 75 ans, qui ont reçu un diagnostic confirmé d'OeE sur les plans histologique et symptomatologique selon les critères établis par Liacouras et coll (Liacouras 2011). Les patients devaient avoir fait l'essai documenté d'un traitement d'inhibiteurs de la pompe à protons pour exclure les cas d'OeE sensibles aux IPP. De plus, à leur inclusion, ils devaient être en rémission clinique et histologique confirmée après avoir terminé l'étude EOS-1 ou avoir reçu un traitement d'induction de six semaines de budésonide orodispersible à devis ouvert. La rémission histologique est objectivée par un décompte maximal d'éosinophiles inférieur à 16 / mm² dans un champ à fort grossissement (correspondant à moins de cinq éosinophiles par champ à l'endoscopie de base), tel que mesuré dans un total de six champs dérivés de six biopsies. La gravité de la dysphagie et de l'odynophagie égale ou inférieure à 2 points sur des échelles allant de 0 à 10 définissaient la rémission clinique. Parmi les critères d'exclusion d'intérêt figurent un antécédent de dilatation œsophagienne dans les huit semaines précédant le traitement d'induction, la présence d'une infiltration

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

pathologique éosinophile dans les biopsies gastriques ou duodénales et la prise concomitante de glucocorticoïdes systémiques, d'immunosuppresseurs ou d'agents biologiques. Les patients ont été répartis selon un ratio 1:1:1 pour recevoir le budésonide sous forme de comprimé orodispersible à raison d'une dose de 0,5 mg deux fois par jour, de 1 mg deux fois par jour, ou un placebo pendant 48 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est le maintien de la rémission après 48 semaines entre les deux doses de budésonide et le placebo. Ce critère est défini par le pourcentage de patients qui ne répondent à aucun des cinq critères d'échec énumérés ci-dessous :

- la rechute clinique (dysphagie ou douleur lors de la déglutition d'une gravité égale ou supérieure à 4 points sur des échelles numériques allant de 0 à 10, respectivement);
- la rechute histologique (décompte maximal d'éosinophiles égal ou supérieur à 48 /mm² dans au moins un champ à fort grossissement, ce qui correspond à au moins 15 éosinophiles par champ);
- l'impaction alimentaire nécessitant une intervention endoscopique;
- la nécessité d'une dilatation endoscopique;
- la sortie prématurée de l'étude endoscopique.

Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour tous les paramètres secondaires clés à 48 semaines, de même qu'une comparaison descriptive entre les deux teneurs de budésonide. Une analyse de supériorité est effectuée pour tous ces paramètres. Le critère de supériorité est satisfait lorsque la différence entre les traitements est supérieure à zéro. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude EOS-2 (Straumann 2020)

Paramètre d'évaluation à la semaine 48 ^a	Budésonide 0,5 mg BID (n = 68)	Budésonide 1 mg BID (n = 68)	Placebo BID (n = 68)
Maintien de la rémission ^b (%) Différence (IC97,5 %)	73,5 % 69,1 % (55,9 à 82,3) p < 0,001 ^c	75,0 % 70,6% (57,6 à 83,6) p < 0,001 ^c	4,4 % s. o.
Rechute histologique ^{d,e} Différence (IC97,5 %)	13,2 % -76,5 % (-88,8 à -64,1) p < 0,001 ^c	10,3 % -79,4 % (-91,1 à -67,7) p < 0,001 ^c	89,7 % s. o.
Variation moyenne du décompte maximal d'éosinophiles par mm ² de champ par rapport au début (écart-type) ^e	38 (112,6) p < 0,001 ^c	21 (64,0) p < 0,001 ^c	262 (216,3)
Rechute clinique ^{e,g} (%) Différence (IC97,5 %)	10,3 % -50,0 % (-65,7 à -34,3) p < 0,001 ^c	7,4 % -52,9 % (-68,0 à -37,9) p < 0,001 ^c	60,3 % s. o.
Patients ayant un score EEsAI-PRO hebdomadaire total ≤ 20 ^{f,g} (%) Différence (IC97,5 %)	72,1 % 51,5% (35,1 à 67,9) p < 0,001 ^c	73,5 % 52,9 % (39,4 à 66,5) p < 0,001 ^c	20,6 % s. o.

BID : Deux fois par jour; EEsAI-PRO : *Eosinophilic Esophagitis Activity Index -Patient Reported Outcome*; IC97,5 % : Intervalle de confiance à 97,5 %.; OeE: œsophagite à éosinophiles; s. o. : sans objet.

a Résultats exprimés en proportion de patients.

b Proportion de patients ayant maintenu la rémission après 48 semaines de traitement.

c Valeur p par rapport au placebo, test unilatéral ajusté avec la correction de Bonferroni au seuil alpha de 0,0125.

d Définie par un décompte maximal d'éosinophiles ≥ 48/mm², ce qui correspond à un décompte d'éosinophiles ≥ 15 par champ à l'endoscopie.

e Définie par une dysphagie ou douleur lors de la déglutition d'une gravité ≥ 4 points sur l'échelle d'évaluation numérique allant de 0 à 10 au cours des 7 derniers jours, confirmée par une gravité ≥ 4 points sur au moins 1 jour au cours de la semaine suivante.

f Patient ayant un score ≤ 20 sur l'échelle validée EEsAI-PRO. Le score EEsAI-PRO permet d'évaluer l'activité de l'OeE chez les patients adultes. Il varie de 0 à 100 points ; une élévation du score indique une augmentation dans la gravité de la maladie, tandis qu'une baisse du score traduit une amélioration.

g Paramètres secondaires hiérarchisés.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude EOS-2 sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets et la répartition aléatoire sont adéquats et le double insu est respecté. De plus, la durée de l'étude est considérée comme adéquate.
- Les caractéristiques de base des patients sont généralement comparables entre les groupes. Les patients sont majoritairement des hommes d'origine caucasienne, âgés en moyenne de 36 ans avec un diagnostic d'OeE établi depuis environ 4 ans. À leur inclusion, plus de 90 % de patients avaient des antécédents de dysphagie et de blocage alimentaire, tandis que 12,3 % avaient déjà subi une dilatation œsophagienne.
- La proportion de patients qui recevaient de façon concomitante un IPP durant l'étude est plus élevée dans les groupes de patients recevant le budésonide aux doses faible ou élevée (23,5 % et 17,6 %, respectivement) que dans celui ayant reçu le placebo (13,2 %). Seule une faible proportion (18,1 %) des participants avait un traitement concomitant avec un IPP à leur inclusion à l'étude. Or,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

selon les experts, la majorité des patients (80 %) qui consultent en clinique reçoivent un IPP. De plus, l'information sur la prise en charge alimentaire de l'OeE notamment par la diète d'élimination n'est pas documentée dans l'étude alors que selon les experts consultés environ 25 % des patients l'ont déjà essayé en pratique clinique. Il est toutefois difficile d'apprécier les répercussions éventuelles de ces constats sur les résultats de l'étude. Mis à part tous ces faits, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec pour cette condition.

- Il aurait été souhaitable que le comparateur soit un traitement actif plutôt qu'un placebo, notamment un des corticostéroïdes topiques utilisés en pratique, puisque le budésonide orodispersible serait appelé à remplacer leur utilisation pour le traitement de maintien d'une rémission clinico-histologique.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il vise à objectiver l'effet du traitement de maintien tant au niveau histologique que symptomatique.
- Environ 30,9 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'un manque d'efficacité, soit 45 patients essentiellement dans le groupe ayant reçu le placebo. Ces abandons peuvent avoir influencé les résultats. Cependant, les analyses des résultats d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter, les données manquantes étant considérées comme des échecs au traitement de maintien.

Les résultats de l'étude EOS-2 démontrent que l'efficacité du budésonide orodispersible aux teneurs de 0,5 mg et 1 mg, est statistiquement et cliniquement supérieure à celle d'un placebo pour maintenir la rémission tant clinique qu'histologique de la maladie à 48 semaines de traitement. L'ampleur de l'effet est jugée importante.

La supériorité du budésonide est également démontrée par rapport au placebo pour l'ensemble des paramètres secondaires hiérarchisés (rechute clinique, rechute histologique), et ce, pour les deux teneurs. La différence est statistiquement significative et jugée cliniquement importante.

La rechute clinique survient plus rapidement dans le groupe de patients traités avec le placebo que dans celui des patients qui ont reçu le budésonide. En effet, le délai médian avant la survenue d'une rechute clinique est de 87 jours avec le placebo alors qu'il est d'environ 354 et 350 jours respectivement pour le budésonide à doses faible et élevée. Bien que de nature exploratoire, les experts sont d'avis que ce résultat obtenu avec le budésonide orodispersible est comparable à l'effet observé en pratique où le délai de récurrence des symptômes à la suite d'une corticothérapie se situe entre 6 et 12 mois.

Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour comparer les deux teneurs de budésonide, les résultats démontrent que les proportions de patients ayant maintenu une rémission clinique et histologique avec ces deux dosages sont numériquement similaires (70,6 % pour le budésonide 0,5 mg contre 73,5 % pour le budésonide 1 mg).

Des analyses de sous-groupe prédéfinies ont été réalisées selon la localisation et l'étendue de l'inflammation, le temps écoulé depuis l'apparition des premiers symptômes ou l'usage concomitant d'IPP. Bien qu'ils soient exploratoires, les résultats indiquent que le taux de rémission obtenu avec les deux teneurs de budésonide est supérieur à celui du placebo dans ces différents sous-groupes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Malgré qu'ils soient aussi de nature exploratoire, les résultats sur la qualité de vie évaluée au moyen du questionnaire *Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Scale for Adults (EoE-QoL-A)*, outil validé et standardisé, suggèrent une différence numérique entre les groupes de patients ayant reçu le budésonide et celui traité avec le placebo. Toutefois, aucune conclusion ne peut être tirée en l'absence d'un seuil de pertinence clinique établi pour ce score. Selon les experts, les patients traités par corticothérapie ont une meilleure qualité de vie. Il est par ailleurs mentionné que ce questionnaire sur la qualité de vie ne permet pas d'avoir d'informations détaillées pour évaluer adéquatement les symptômes dont la dysphagie.

En ce qui concerne l'innocuité, la proportion de patients ayant subi des effets indésirables liés au traitement était plus élevée dans les groupes de patients ayant reçu le budésonide (32,4 %) que dans celui ayant reçu le placebo (4,4 %). La quasi-totalité d'entre eux étaient d'intensité légère à modérée. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients assignés au budésonide aux doses faible ou élevée est la candidose (17,6 et 13,2 % contre 0 % dans le groupe placebo). Celle-ci est principalement localisée au niveau de la muqueuse buccale et de l'œsophage. Moins de 5 % des patients ayant reçu le budésonide, toutes doses confondues, présentaient une diminution du cortisol sanguin. Étant donné le caractère chronique de l'OeE et la longue durée de traitement avec le budésonide, il aurait été pertinent, selon les experts consultés, de documenter l'ostéopénie et l'ostéoporose en effectuant une ostéodensitométrie avant et après le traitement. Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison d'effets indésirables était plus élevé dans le groupe de patients sous placebo (61,8 %) que dans ceux recevant le budésonide 0,5 mg (10,3 %) et 1 mg (11,8 %).

Données complémentaires

Bien qu'ils soient utilisés hors indication, les corticostéroïdes topiques constituent actuellement les standards de soins dans le traitement de l'OeE. Or, il y a peu de données probantes sur l'usage de la corticothérapie en traitement de maintien avec le budésonide visqueux et la fluticasone. Mentionnons également l'absence de comparaison directe ou indirecte entre ces corticostéroïdes topiques et le budésonide orodispersible en traitement de maintien de l'OeE. Au cours de cette évaluation, l'INESSS a effectué un survol de la littérature afin de valider l'efficacité de ces médicaments en traitement de maintien chez des adultes atteints d'OeE.

En ce qui concerne l'efficacité de la préparation visqueuse de budésonide comme traitement de maintien, une seule étude (Straumman 2011) de qualité méthodologique acceptable a été répertoriée. C'est un essai à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 50 semaines. Son objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité du budésonide administré à la dose de 0,5 mg par jour, par rapport à celles d'un placebo. L'étude regroupait 28 patients adultes en rémission histologique après un traitement d'induction avec 2 mg de budésonide par jour. Le paramètre d'évaluation principal est le maintien de la rémission après 50 semaines. Les résultats de cette étude montrent que le budésonide est plus efficace que le placebo pour maintenir la rémission clinique. Par ailleurs, le décompte maximal d'éosinophiles est augmenté dans les deux groupes, cependant, l'ampleur est moindre chez les patients traités avec le budésonide. Aucun cas d'infection à *Candida* n'a été signalé.

L'essai de Greuter est une étude de cohorte rétrospective effectuée à partir d'une base de données suisse. Il a pour objet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation à long terme de corticostéroïdes topiques (budésonide ou fluticasone) administrés à la dose de 0,5 mg par jour sur l'activité clinique, endoscopique et histologique de l'OeE. Les résultats indiquent, après un suivi médian de cinq ans, que les taux de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

rémission clinique et histologique sont plus élevés chez les patients traités par un corticostéroïde que chez ceux sans traitement (Greuter 2019).

Les conclusions de trois études rétrospectives observationnelles, réalisées chez des adultes atteints d'OeE suggèrent que l'utilisation fréquente des corticostéroïdes topiques comme traitement de maintien est associée à un faible taux de risque d'impaction alimentaire (Kuchen 2014), que le pourcentage de rechute est d'environ 81 % à l'arrêt de la corticothérapie (Greuter 2017) et que le taux de perte de réponse est élevé en présence de faibles doses de corticothérapie (Eluri 2017).

Outre les limites en lien avec la nature rétrospective de la majorité de ces données, les essais cliniques portant sur l'efficacité d'utilisation hors indication de la fluticasone et du budésonide en solution visqueuse comme traitement de maintien présentent des différences quant à la dose quotidienne utilisée, à la taille de la population étudiée, à la durée du traitement, à l'âge des patients inclus et à la définition de la réponse clinique et histologique. Dans ce contexte, une comparaison indirecte est difficilement réalisable. L'ensemble des données appuient toutefois l'efficacité des corticostéroïdes topiques à long terme pour maintenir la rémission chez des patients aux prises avec une OeE.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien portant sur l'utilisation du comprimé à dissolution orale de budésonide en traitement de maintien de la rémission de l'OeE. Mentionnons cependant que lors des travaux d'évaluation de Jorveza^{MC} pour le traitement d'induction de l'OeE, l'INESSS avait reçu une lettre d'un médecin gastro-entérologue. De plus, une [consultation pancanadienne de médecins spécialistes avait été menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé \(ACMTS\) et l'INESSS](#) auprès d'un panel d'experts canadiens (gastroentérologues et allergologues-immunologues), ce qui a permis de recueillir des informations sur la maladie, son pronostic et sa prise en charge. Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens étaient :

- l'absence de médicaments spécialement destinés au traitement de l'OeE;
- l'utilisation hors indications à long terme des IPP chez une proportion de patients et les préoccupations relatives à l'utilisation à long terme de cette classe de médicaments;
- le maintien des diètes à long terme chez des patients adultes, peu envisageables en raison de leur coût élevé, de leur faible attractivité et de leur incidence négative sur la qualité de vie des personnes atteintes. Selon leur expérience, seule une poignée de patients se résigne à accepter de suivre des diètes d'élimination après avoir épuisé toutes les autres options thérapeutiques;
- l'utilisation hors-indications de corticostéroïdes topiques qui procurent une réponse significative, mais variable. Selon ces cliniciens, l'efficacité des différentes formulations topiques utilisées hors indications est équivalente. Toutefois, leur utilisation comporte certains inconvénients. Certaines personnes ont de la difficulté à suivre les instructions de façon adéquate, tant pour la fluticasone en aérosol que pour la préparation du budésonide visqueux à mélanger avec 8 à 10 grammes de sucralose deux fois par jour. Certains patients se plaignent du goût sucré et s'inquiètent des effets possibles de l'utilisation à long terme d'édulcorants. Le temps de contact avec l'œsophage est un facteur important pour l'atteinte d'une réponse optimale; l'utilisation de préparations maison peut

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

nuire à l'efficacité du traitement. L'effet d'autres agents de viscosité utilisés par les patients pour remplacer le sucralose n'a pas vraiment été étudié.

- de nouvelles préparations permettant d'améliorer l'observance et de simplifier l'administration sont nécessaires.
- l'observance en pratique courante est moins impressionnante que celle observée dans les essais cliniques;
- la dilatation œsophagienne permet de résoudre les symptômes de dysphagie, mais n'agit pas sur l'inflammation sous-jacente responsable du développement des symptômes ni sur les symptômes fibrotiques. Par ailleurs, cette intervention s'accompagne d'un risque de complications. Bien que le risque de perforation puisse être réduit par dilatation progressive débutant avec des dilateurs de faible diamètre, cela nécessite la réalisation de plusieurs endoscopies et dilatations successives pour atteindre le diamètre souhaité.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique des comprimés à dissolution orale de budésonide est démontrée pour le maintien d'une rémission clinico-histologique de l'œsophagite à éosinophiles (OeE).

Motifs de la position unanime

- Le budésonide orodispersible est plus efficace que le placebo pour maintenir une rémission tant clinique qu'histologique chez des patients en rémission après un traitement d'induction.
- Le profil d'innocuité est celui attendu avec cette classe thérapeutique. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la candidose orale et œsophagienne.
- Les bénéfices cliniques que pourraient procurer les comprimés orodispersibles de budésonide par rapport aux formulations de corticostéroïdes topiques actuellement utilisées ne peuvent être établis en raison de l'absence de données comparatives. Contrairement au budésonide visqueux et à la fluticasone dont l'emploi est généralement appuyé par des études aux devis comportant des limites méthodologiques importantes, l'efficacité et l'innocuité du budésonide orodispersible sont bien documentées, ce qui donne du poids au vote unanime.
- L'inscription de budésonide sous forme de comprimés à dissolution orale représenterait une option de traitement supplémentaire chez des patients pour qui le goût des solutions visqueuses de budésonide et les étapes supplémentaires de préparation avant l'administration pourraient être un obstacle à l'observance du traitement.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un comprimé orodispersible de 0,5 mg et 1 mg de budésonide est de ■ \$ et ■ \$, respectivement. En considérant une prise biquotidienne, son coût d'acquisition mensuel varie de ■ \$ à ■ \$. Il est supérieur à celui de ses principaux comparateurs, soit la solution visqueuse de budésonide produite à partir d'ampoules de 2 ml à la teneur de 0,5 mg/ml (82 \$) et le propionate de fluticasone en aérosol oral (76 \$). La posologie considérée pour ces deux produits est de 1 mg deux fois par jour pour le budésonide et de deux pulvérisations de 250 mcg deux fois par jour pour la fluticasone.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du budésonide orodispersible comparativement au placebo pour le traitement de maintien de l'OeE chez les patients adultes ayant préalablement répondu au traitement d'induction avec le budésonide en comprimés orodispersibles. Toutefois, dans le contexte clinique actuel, l'INESSS ne considère pas le placebo comme un comparateur adéquat. En effet, selon les lignes directrices précitées et les experts consultés, la solution visqueuse de budésonide et le propionate de fluticasone sont les standards de soins pour le traitement de maintien de l'OeE. De plus, en raison de l'absence de données comparatives entre le budésonide orodispersible et ces autres options thérapeutiques, l'INESSS juge inadéquat de retenir l'étude de coût-utilité présentée par le fabricant.

Pour faire état des différences cliniques et économiques entre le budésonide orodispersible et ses principaux comparateurs pour le traitement de maintien de l'OeE, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences. Il retient pour comparateurs la solution visqueuse de budésonide et le propionate de fluticasone, deux options de traitements inscrites à la section régulière des listes. L'analyse porte sur un horizon temporel de un an et le calcul des coûts suppose une adhésion et une persistance parfaites à ces traitements.

Analyse coût-conséquences comparant le budésonide orodispersible à la solution visqueuse de budésonide et au propionate de fluticasone pour le traitement de maintien de l'œsophagite à éosinophiles (INESSS)

Médicament	Budésonide (comprimés orodispersibles)	Budésonide (solution visqueuse)	Propionate de fluticasone (aérosol oral)
Données cliniques			
Efficacité	Impossible de statuer sur l'efficacité différentielle		
Profil d'innocuité	Impossible de statuer sur le profil d'innocuité différentiel		
Autres données			
Préparation et modalité d'administration	Comprimé placé sur le bout de la langue et légèrement pressé contre le palais, où il se dissoudra, puis avalé petit à petit	Solution pour nébulisation mélangée par le patient dans un agent pour en accroître la viscosité	Solution pour inhalation pulvérisée dans la bouche, puis avalée (ne doit pas être inhalée)
Fréquence d'administration	Deux fois par jour		
Adhérence/observance	L'absence de préparation avant l'administration pourrait donner un avantage au budésonide orodispersible comparativement à la solution visqueuse en matière d'adhésion au / d'observance du traitement ^a		
Données économiques			
Coûts annuel moyen de traitement ^b	■ \$ ^c	1 175 \$	1 098 \$

a Cette hypothèse n'est pas appuyée par des données probantes.

b Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, ceux en service professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c L'estimation est basée sur l'hypothèse que 75 % des patients prendront la dose de 0,5 mg et 25 % celle de 1 mg.

Il ressort de cette analyse qu'en l'absence de données comparatives entre le budésonide orodispersible et la solution visqueuse de budésonide ou le propionate de fluticasone, l'INESSS n'est pas en mesure de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

conclure sur leur efficacité et leur innocuité différentielles. Selon les experts consultés, en ce qui a trait à l'adhésion au traitement ou à l'observance de celui-ci, l'absence de préparation avant l'administration pourrait donner un avantage au budésonide orodispersible par rapport à la solution visqueuse. Pour ce qui est du coût de traitement, celui des comprimés orodispersibles est près de [REDACTED] ceux de ses comparateurs.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)




Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du budésonide en comprimé orodispersible pour le traitement de maintien de l'OeE. Elle repose principalement sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses se retrouvent dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence de l'OeE (par 100 000 personnes)	42,2	42,2
Incidence de l'OeE (par 100 000 personnes)	7,7	7,7
Patients réfractaires aux IPP		
Proportion de patients réfractaires aux IPP	[REDACTED] %	39,2 %
Proportion de patients ne répondant pas aux corticostéroïdes topiques	s. o.	36 % ^a
Patients non réfractaires aux IPP		
Proportion de patients non réfractaires aux IPP, qui subissent une rechute	[REDACTED] %	20 %
Patients admissibles au traitement d'induction et de maintien		
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	[REDACTED] % (18-64 ans) [REDACTED] % (65 ans ou plus)	33,9 %
Patients admissibles au traitement d'induction		
Proportion de patients utilisant le budésonide orodispersible en induction	[REDACTED] %	100 %
Nombre de patients admissibles au traitement d'induction (sur 3 ans)	[REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED]	355, 95 et 96
Patients admissibles au traitement de maintien		
Proportion de patients en rémission clinico-histologique après induction avec le budésonide orodispersible	[REDACTED] % ^b	57,6 % ^b
Nombre de patients admissibles au traitement de maintien (sur 3 ans)	[REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED]	205, 259 et 315
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Marché des comparateurs		
Solution visqueuse de budésonide	s. o.	33 %
Fluticasone	s. o.	67 %
Parts de marché du budésonide orodispersible (sur 3 ans)	[REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] %	50, 80 et 90 %

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Provenance de ses parts de marché	s. o.	Proportionnelle au marché de chacun des comparateurs
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration au début de l'année	Intégration au début et en milieu d'année
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Pourcentage de patients maintenant leur rémission Budésonide orodispersible Corticostéroïdes topiques	s. o. s. o.	74 % ^c 64 % ^d
Proportion de patients utilisant chaque teneur de budésonide orodispersible en traitement de maintenance 0,5 mg 1 mg	 % %	75 % 25 %
Coût annuel de traitement ^e Budésonide orodispersible Solution visqueuse de budésonide Fluticasone	 \$ s. o. s. o.	 \$ 998 \$ 926 \$

BID : Deux fois par jour; IPP : Inhibiteur de la pompe à protons; OeE : œsophagite à éosinophiles; s. o. : Sans objet.


a Calculée à partir de la proportion de patients en rémission annuelle pour l'indication de maintien traitée à l'aide de corticostéroïdes topiques (64 %) (Straumann 2011).

b Basée sur la proportion des patients en rémission clinico-histologique à 6 semaines de l'étude EOS-1 (Lucendo 2019).

c Basée sur la proportion de patients en rémission clinico-histologique à 48 semaines dans l'étude EOS-2 (Straumann 2020).

d Basée sur la proportion de patients en rémission clinique à 50 semaines (Straumann 2011).

e Excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le traitement de maintien de  patients engendrerait un impact budgétaire net sur trois ans de  \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, pour réaliser son analyse en traitement de maintien, l'INESSS s'est appuyé sur l'évaluation des comprimés orodispersibles de budésonide pour le traitement d'induction, puisque les patients doivent l'avoir reçu au préalable. Notons néanmoins que des différences sont observables entre la population admissible au budésonide orodispersible en traitement d'induction estimée dans cette évaluation (355, 95 et 96) et celle estimée lors de la première évaluation (306, 378 et 450) ([INESSS 2020](#)). Plusieurs raisons expliquent ces différences :

- Premièrement, lors de l'évaluation du traitement d'induction, une proportion de patients ne répondant pas aux corticostéroïdes topiques de 61 % avait été appliquée dans l'ancienne évaluation. Toutefois, dans cette analyse, une source de meilleure qualité méthodologique a été retenue. Selon cette source, cette proportion est plutôt de 36 % (Straumann 2011). Ce changement a pour effet de réduire le nombre de patients admissibles au traitement.
- Deuxièmement, un nouveau paramètre a été considéré dans le calcul de la population admissible au budésonide orodispersible. Il s'agit de la proportion de patients non réfractaires aux IPP et qui subissent une rechute. Selon les experts consultés, ces patients devraient également être inclus dans l'analyse, puisqu'en pratique, ceux-ci seront admissibles à un traitement d'induction au budésonide orodispersible. Cet ajout augmente le nombre de patients admissibles au traitement.
- Finalement, lors de l'évaluation antérieure, sur la base que le budésonide orodispersible n'avait l'indication que pour le traitement d'induction, une hypothèse avait été posée, soit que tous les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

patients admissibles pouvaient amorcer à nouveau le traitement d'une année à l'autre. Cependant, dans le cadre de la présente évaluation, les patients ne continueront pas le traitement d'induction chaque année, mais passeront plutôt au traitement de maintien. Ainsi, cette modification réduit le nombre de patients admissibles au traitement d'induction aux années 2 et 3.

De plus, par rapport aux hypothèses retenues par le fabricant, l'INESSS a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients ne répondant pas aux corticostéroïdes topiques : Dans son analyse, le fabricant n'inclut pas la proportion de patients ne répondant pas aux corticostéroïdes topiques. Cependant, lors de l'évaluation du traitement d'induction avec le budésonide orodispersible, cette hypothèse avait été incluse dans le calcul de la population admissible au traitement. La rationnelle est que les patients actuellement traités et stables après un an sur corticostéroïde topique ne recevront pas le budésonide orodispersible. Selon l'INESSS, cette hypothèse est également adéquate pour le traitement de maintien. L'INESSS l'a donc considérée dans son analyse pour les patients déjà traités pour l'OeE. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Marché des comparateurs et provenance des parts de marché : Le fabricant considère qu'actuellement aucun traitement n'est disponible sur le marché avec l'indication de maintien de la rémission pour le traitement de l'OeE. Par conséquent, aucun comparateur n'a été inclus dans son analyse. Toutefois, selon les lignes directrices et les experts consultés, la solution visqueuse de budésonide et le propionate de fluticasone sont les standards de soins pour le traitement de maintien de l'OeE. Ainsi, l'INESSS retient que les parts de marché du budésonide orodispersible proviendraient de la solution visqueuse de budésonide et du propionate de fluticasone dont les parts de marché actuelles seraient respectivement de 33 et 67 %. Cette modification diminue l'impact budgétaire net.
- Parts de marché du budésonide orodispersible (sur 3 ans) : Selon l'INESSS, les parts de marché du budésonide orodispersible en traitement de maintien seront semblables à celle du traitement d'induction. Ainsi, l'INESSS retient des parts de marché moins importantes que celles retenues par le fabricant. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Intégration des patients dans l'analyse : Dans l'analyse du fabricant, l'ensemble des patients commencent leur traitement en début d'année. Or, pour tenir compte de l'amorce du maintien progressive des patients au courant de celle-ci, il est supposé par l'INESSS que les nouveaux patients débuteraient leur traitement au milieu de l'année. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Pourcentage de patients ayant maintenu leur rémission : Le fabricant suppose que tous les patients débutant leur médication de maintien seront traités d'une année à une autre. Toutefois, dans l'étude EOS-2, environ 74 % des patients ont une rémission suivant le traitement de maintien avec le budésonide orodispersible. Ainsi, l'INESSS considère que 26 % des patients changeront de traitement à la fin de l'année. Cette approche a aussi été appliquée au traitement de maintien par des corticostéroïdes topiques. Il est supposé, sur la base de l'étude de Straumann (2011) et l'avis d'experts, qu'environ 64 % des patients recevant des corticostéroïdes topiques en maintien auront une rémission clinique. Pour des fins de simplification de l'analyse, la durée de ces études n'étant pas d'une année, il est supposé que les taux de rémission observés à 48 semaines pour le budésonide orodispersible et à 50 semaines pour les corticostéroïdes topiques seraient semblables à ceux que l'on observerait à 52 semaines. Cette modification diminue l'impact budgétaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de Jorveza^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de maintien de l'œsophagite à éosinophiles (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	153 218 \$	498 985 \$	692 521 \$	1 344 724 \$
Nombre de personnes	51	143	198	198 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	122 268 \$	327 388 \$	456 418 \$	906 074 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			662 509 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			1 332 369 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché de 25 % du budésonide orodispersible (38, 60 et 68 % au lieu de 50, 80 et 90 %).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un pourcentage plus élevé de patients en rémission clinico-histologique, correspondant à la proportion après 12 semaines de traitement d'induction avec le budésonide orodispersible (84,7 au lieu de 57,6 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 906 074 \$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du budésonide orodispersible. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 198 patients recevraient le traitement au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le budésonide sous forme de comprimés à dissolution orale sur les listes des médicaments, pour le traitement de maintien de l'œsophagite à éosinophiles (OeE), à certaines conditions.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le budésonide orodispersible permet de maintenir un taux de rémission clinico-histologique statistiquement et cliniquement supérieur à celui obtenu avec un placebo.
- L'effet indésirable le plus fréquent avec le budésonide est la candidose orale et œsophagienne.
- L'absence de données comparatives ne permet pas de conclure sur l'efficacité du budésonide orodispersible par rapport aux formulations de corticostéroïdes topiques actuellement utilisées, notamment en ce qui a trait aux effets des bénéfices cliniques possibles.
- La formulation en comprimé orodispersible de budésonide pourrait être une option de traitement supplémentaire chez des patients pour qui le goût des solutions visqueuses de budésonide et les étapes supplémentaires de préparation avant l'administration pourraient réduire l'observance au traitement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- En l'absence de données comparatives robustes, l'efficacité du budésonide orodispersible comparativement à la solution visqueuse de budésonide ou au propionate de fluticasone n'a pas pu être évaluée adéquatement. De fait, rien jusqu'à présent ne peut justifier son coût [REDACTED] que ses principaux comparateurs.
- Son remboursement engendrerait des coûts d'environ 906 000 \$ sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Jorveza^{MC} pour le traitement de maintien de l'OeE constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix des deux teneurs de budésonide orodispersible diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 12 531 \$.
- Il convient de rappeler que l'INESSS a récemment émis une recommandation pour Jorveza^{MC} dans le traitement en induction de l'œsophagite à éosinophiles ([INESSS 2020](#)). Considérant que les patients qui recevront le budésonide orodispersible en maintien l'auront reçu en induction, il convient donc de préciser l'impact budgétaire du traitement d'induction et de maintien de l'OeE avec le budésonide en comprimés orodispersibles. Ainsi, pour l'ensemble du traitement de l'OeE, des coûts de 1 083 547 \$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription des comprimés orodispersibles de budésonide. Sur la base de cette analyse, chaque réduction de 1 % du prix des deux teneurs de budésonide en comprimés orodispersibles diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 14 855 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dellon ES, Gondalves N, Hirano I, et coll.** ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):679-92.
- **Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et coll.** Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018;155(4):1022-33.
- **Eluri S, Runge TM, Hansen J, et coll.** Diminishing effectiveness of long-term maintenance topical steroid therapy in PPI non-responsive eosinophilic esophagitis. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2017;8, e97.
- **Greuter T, Alexander JA, Straumann A, et coll.** Diagnostic and therapeutic long-term management of eosinophilic esophagitis— current concepts and perspectives for steroid use. *clin transl. Gastroenterol* 2018;9:212.
- **Greuter T, Bussmann C, Safroneeva E, et coll.** Long-term treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical corticosteroids: development and evaluation of a therapeutic concept. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112:1527–35.
- **Greuter T, Safroneeva E, Bussmann C, et coll.** Maintenance treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical steroids alters disease course over a 5-year follow-up period in adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:419–428.
- **Hirano I, Chan ES, Rank MA, et coll.** AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:1776–1786.
- **Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, et coll.** Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2014;69:1248–54.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Liacouras CA., Furuta GT, Hirano I, et coll.** Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128 (1):3-20.e6.
- **Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, et coll.** Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. Gastroenterology 2019;157(1):74-86.
- **Philpott H, Dellon ES.** The role of maintenance therapy in eosinophilic esophagitis: who, why and how? J.Gastroenterol 2018;53(2):165-71.
- **Straumann A, Conus S, Degen L, et coll.** Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. clin gastroenterolo hepatol 2011;9:400-9.
- **Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, et coll.** Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2020;159:1672–85.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).