

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Mépolizumab (Nucala)

Indication : Dans le traitement de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSCaPN) de forme grave.

Promoteur : GlaxoSmithKline

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

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 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 chez le 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement 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 lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

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.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Nucala?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Nucala dans le traitement de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSCaPN) de forme grave, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Nucala ne doit être remboursé que dans le traitement de la RSCaPN de forme grave chez l'adulte qui présente des polypes bilatéraux, qui a déjà subi une intervention chirurgicale pour traiter des polypes nasaux ou ne peut subir ce type d'intervention, et qui éprouve toujours des symptômes depuis au moins trois mois malgré la corticothérapie. À l'instauration du traitement par Nucala, le médecin doit indiquer le score de départ à l'outil SNOT-22 (de l'anglais Sino-nasal Outcome Test-22) ou le score établi par endoscopie NPS (de l'anglais Nasal Polyp Score), de façon à pouvoir mesurer la réponse au traitement.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Nucala ne doit être remboursé que chez les patients dont les polypes nasaux répondent au traitement par Nucala, et s'il est prescrit par un médecin possédant une expertise dans la prise en charge de la RSCaPN de forme grave. Enfin, le prix de Nucala doit être réduit pour que le médicament soit rentable et abordable.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les résultats d'un essai clinique montrent que le traitement par Nucala diminue la taille des polypes nasaux (mesurée par endoscopie) et soulage l'obstruction nasale chez les patients atteints de RSCaPN de forme grave qui suivent également une corticothérapie. Nucala soulage également les symptômes de la RSCaPN.
- En outre, Nucala améliore la qualité de vie liée à la santé, retarde le recours à l'intervention chirurgicale nasale (polypectomie) et diminue le recours à une corticothérapie, autant de besoins jugés importants par les patients.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Nucala ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Nucala devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 104 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux?

La RSCaPN est une inflammation du nez et des sinus, accompagnée d'excroissances bénignes dans les voies nasales, appelées polypes. L'obstruction nasale, la congestion nasale grave, la perte de l'odorat ou du goût et l'écoulement nasal continu sont tous associés à la RSCaPN. À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée canadienne sur la prévalence et l'incidence de la RSCaPN. Aux États-Unis, la prévalence de la RSCaPN se situe entre 1 % et 4 % chez la population générale et entre 25 % et 30 % chez les patients atteints de rhinosinusite chronique.

Besoins non comblés en contexte de rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

Ce ne sont pas tous les patients atteints de RSCaPN qui répondent aux traitements offerts; même en présence d'une réponse au traitement, les polypes nasaux réapparaissent souvent. Un besoin est à combler en matière de traitements supplémentaires qui ciblent les polypes nasaux chez ces patients.

Combien coûte Nucala?

On s'attend à ce que le traitement par Nucala coûte annuellement environ 27 308 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du mépolizumab comme traitement d'entretien d'appoint aux corticostéroïdes intranasaux chez l'adulte atteint d'une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSCaPN) de forme grave qui est mal maîtrisée par une corticothérapie intranasale seule, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III multicentrique et mené à double insu contre placebo (SYNAPSE, N = 414) montre que le traitement par le mépolizumab à raison de 100 mg/ml une fois toutes les quatre semaines entraîne une amélioration endoscopique et un soulagement de l'obstruction nasale statistiquement significatifs et d'importance clinique chez les patients atteints de RSCaPN de forme grave récurrente qui suivent une corticothérapie intranasale. À la fin de la période de traitement de 52 semaines, la différence médiane ajustée de variation du score NPS (de l'anglais Nasal Polyp Score) total établi par endoscopie depuis le début de l'essai est statistiquement significative à l'avantage du mépolizumab par rapport au placebo (différence médiane = -0,73; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -1,22 à -0,34; $p < 0,001$). En ce qui concerne le score d'obstruction nasale à l'échelle visuelle analogique (ÉVA), la différence médiane ajustée de variation du début de l'essai à la 52^e semaine est statistiquement significative à l'avantage du mépolizumab par rapport au placebo (différence médiane = -3,14; IC à 95 % de -4,09 à -2,18; $p < 0,001$). Le mépolizumab se révèle également efficace pour améliorer les symptômes de la RSCaPN évalués par l'ÉVA (différence moyenne ajustée à la 52^e semaine = -2,68; IC à 95 % de -3,44 à -1,91; $P = 0,020$), améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS) évaluée par le score SNOT-22 (de l'anglais Sino-nasal Outcome Test-22) (différence moyenne ajustée à la 52^e semaine = -16,49; IC à 95 % de -23,57 à -9,42; $P = 0,003$), retarder le recours à la polypectomie nasale (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,43; IC à 95 % de -0,25 à 0,76; $P = 0,003$) et diminuer la probabilité du recours aux corticostéroïdes à action générale pour traiter les polypes nasaux (rapport de cotes = 0,58; IC à 95 % de 0,36 à 0,92; $P = 0,02$).

Les patients soulèvent le besoin de nouveaux traitements qui retardent le recours à l'intervention chirurgicale, améliorent la QVLS et diminuent le besoin de prendre des corticostéroïdes par voie orale. À la lumière des données probantes, le mépolizumab semble combler ces besoins.

À partir du prix indiqué par le promoteur, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du mépolizumab en combinaison avec le traitement de référence (TR) par rapport au TR seul est de 380 251 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). À ce RCED, le mépolizumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les adultes atteints de RSCaPN de forme grave qui est mal maîtrisée par une corticothérapie intranasale seule. Une réduction de prix est nécessaire pour que le mépolizumab soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le patient présente toutes les caractéristiques suivantes :</p> <p>1.1. présence de polypes nasaux bilatéraux confirmée par endoscopie ou par tomодensitométrie;</p> <p>1.2. polypectomie nasale antérieure ou contreindication à ce type d'intervention;</p> <p>1.3. tolérance aux corticostéroïdes intranasaux et capacité de poursuivre ce traitement, mais présence de symptômes réfractaires malgré la prise de corticostéroïdes en inhalation pendant trois mois aux doses maximales tolérées.</p>	<p>Les données probantes de l'essai SYNAPSE montrent que le traitement par le mépolizumab procure un bénéfice clinique chez les patients présentant ces caractéristiques.</p> <p>Avant de participer à l'essai SYNAPSE, les patients doivent suivre un traitement quotidien par des doses maximales tolérées de corticostéroïdes en inhalation nasale pendant huit semaines. Toutefois, les cliniciens experts indiquent que la durée de ce traitement devrait être d'au moins trois mois pour déterminer pleinement son effet.</p>	<p>Le CCEM reconnaît que le traitement par le mépolizumab pourrait également procurer un bénéfice aux patients chez qui la polypectomie est contreindiquée, même si ce type de patients ne fait pas partie de l'essai SYNAPSE.</p>
<p>2. Le clinicien prescripteur doit indiquer le score de départ à l'outil SNOT-22 ou le score NPS de départ établi par endoscopie.</p>	<p>Dans l'essai SYNAPSE, le mépolizumab entraîne une amélioration du score SNOT-22 et du score NPS, lesquels sont des mesures pertinentes sur le plan clinique (voir les critères de renouvellement).</p>	—
Renouvellement		
<p>3. Le patient montre une réponse d'importance clinique à l'outil SNOT-22 ou à l'outil NPS par rapport au score de départ.</p> <p>3.1. La réponse au traitement est évaluée toutes les 52 semaines.</p>	<p>Dans l'essai SYNAPSE, l'effet thérapeutique du mépolizumab est démontré après 52 semaines, ce qui concorde avec ce qui se produirait dans la pratique clinique.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Une réponse d'importance clinique à l'outil SNOT-22 est une diminution du score d'au moins 8,9 points par rapport au début de l'essai. • Une réponse d'importance clinique à l'outil NPS est une diminution du score d'au moins un point par rapport au début de l'essai.
Prescription		
<p>4. Le mépolizumab est prescrit par un médecin possédant une expertise dans la prise en charge de la RSCaPN de forme grave (p. ex., ORL, allergologue, pneumologue).</p>	<p>Il est important qu'un diagnostic juste soit posé et que la RSCaPN soit prise en charge de façon adéquate pour veiller à ce que le mépolizumab soit prescrit aux patients chez qui il est approprié.</p>	<p>Selon le clinicien expert consulté, la pose du diagnostic, la prise en charge de la RSCaPN et le suivi des patients qui pourraient recevoir le mépolizumab devraient être assurés par un ORL ou un allergologue.</p>
Prix		
<p>5. Le prix est réduit.</p>	<p>Le RCED du mépolizumab par rapport au TR est de 380 251 \$.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
	Une réduction de prix de 86 % serait nécessaire pour que le mépolizumab atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TR.	

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; NPS = Nasal Polyp Score; ORL = otorhinolaryngologiste; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; RSCaPN = rhinosinusite chronique avec polypes nasaux; SNOT-22 = Sino-nasal Outcome Test-22; TR = traitement de référence

Points de discussion

- Le CCEM reconnaît le besoin d'un autre traitement contre la RSCaPN de forme grave, car à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement pour les patients qui ne répondent pas au TR seul (qui comprend les corticostéroïdes intranasaux). Ces patients sont difficiles à traiter et le mépolizumab représente une autre option thérapeutique contre la RSCaPN de forme grave qui est mal maîtrisée par le TR.
- Les cliniciens experts indiquent que le recours à la prednisone ou à l'intervention chirurgicale représenterait une perte de réponse au traitement. Toutefois, chez les patients qui doivent subir une intervention chirurgicale malgré le traitement par le mépolizumab, la poursuite de ce traitement pourrait jouer un rôle dans la prévention de la récurrence. Cela reflète la population de patients recrutés dans l'essai SYNAPSE.
- La RSCaPN est une maladie chronique, et on ignore si l'effet thérapeutique constaté dans l'essai SYNAPSE se poursuivrait au-delà de 52 semaines, car il n'existe aucune donnée probante qui appuie l'utilisation à long terme du mépolizumab.

Contexte

La rhinosinusite chronique est une inflammation chronique des parois des voies nasales ou des sinus qui peut survenir en présence ou non de polypes nasaux. Les polypes nasaux sont des excroissances des tissus du nez et des sinus; ceux qui accompagnent la rhinosinusite chronique sont bénins et apparaissent généralement de façon bilatérale dans la cavité nasosinusienne. On estime que la prévalence de la RSCaPN aux États-Unis se situe entre 1 % et 4 % chez la population générale et entre 25 % et 30 % chez les patients atteints de rhinosinusite chronique. À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée canadienne sur la prévalence et l'incidence de la RSCaPN. La RSCaPN est plus fréquente chez les hommes et les personnes âgées. L'obstruction nasale et l'hyposmie ou l'anosmie, de même que la rhinorrhée, la congestion nasale grave et la perte de l'odorat ou du goût sont des symptômes clés de la RSCaPN. Les symptômes à long terme associés à la RSCaPN nuisent à la QVLS physique et mentale. Le fardeau de la maladie est particulièrement lourd parmi les patients qui doivent subir des traitements répétés par des corticostéroïdes à action générale ou des interventions chirurgicales nasosinusiennes pour atténuer les symptômes mal maîtrisés.

Le traitement contre la RSCaPN vise à diminuer les symptômes et les complications en atténuant l'inflammation et en maîtrisant les infections secondaires qui pourraient survenir. Dans la pratique clinique au Canada, le traitement initial contre la RSCaPN consiste généralement en l'administration d'un corticostéroïde par voie intranasale, soit le furoate de mométasone (FM) en vaporisateur nasal (deux vaporisations dans chaque narine deux fois

par jour ou un équivalent). La chirurgie endoscopique sinusale est réservée aux patients chez qui la RSCaPN ne répond pas au traitement médical.

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 (IgG1) kappa dirigé contre l'interleukine-5 (IL-5) approuvé par Santé Canada comme traitement d'entretien d'appoint aux corticostéroïdes intranasaux chez l'adulte atteint d'une RSCaPN de forme grave qui est mal maîtrisée par une corticothérapie intranasale seule. La posologie recommandée par Santé Canada est de 100 mg/ml une fois toutes les quatre semaines par injection sous-cutanée.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements suivants :

- une revue portant sur un essai clinique (SYNAPSE) mené chez des adultes atteints de RSCaPN récurrente;
- les points de vue de patients, recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients : Asthme Canada et les groupes de patients atteints de maladies pulmonaires de l'Association pulmonaire de la Colombie-Britannique (BCLA pour British Columbia Lung Association);
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la RSCaPN;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Les points de vue des patients proviennent de deux groupes, soit Asthme Canada et les groupes de patients atteints de maladies pulmonaires de la BCLA. Asthme Canada a recueilli les points de vue des patients à l'aide d'un sondage en ligne auquel 17 personnes ont répondu.

Les répondants au sondage indiquent que les symptômes de la RSCaPN ont des répercussions négatives directes sur leur vie quotidienne, dont une diminution de la qualité de vie (90 %), des troubles du sommeil (66 %), des absences du travail ou de l'école (30 %), des difficultés financières (20 %) et des visites à l'hôpital en raison de la RSCaPN (20 %). Parmi les répondants au sondage qui se sont identifiés comme étant des aidants, 66 % mentionnent les répercussions sur le sommeil en raison des symptômes nocturnes, 44 % le fardeau causé par la gestion des rendez-vous fréquents et 33 % les multiples médicaments pour la personne dont ils prennent soin. Le groupe de défense des intérêts des patients décrit également que les patients ressentent de la fatigue et ont moins d'énergie pour travailler et faire de l'exercice. Les symptômes et les limitations d'activités qui en découlent font en sorte que les activités et les relations sociales sont plus difficiles.

Les observations de patients transmises par Asthme Canada décrivent les « piliers » de la prise en charge de la RSCaPN comme étant les corticostéroïdes en vaporisation intranasale pour aider à réduire la taille des polypes et l'irritation, les corticostéroïdes par voie orale pour réduire la taille des polypes et la polypectomie pour enlever les polypes et « réparer » les sinus de manière à prévenir leur réapparition. Parmi les répondants au sondage, 39 % mentionnent qu'ils utilisent les vaporisations nasales pour traiter la RSCaPN, 28 % mentionnent qu'ils ont eu recours à la polypectomie, 17 % qu'ils prennent des corticostéroïdes par voie orale et 17 % qu'ils prennent un médicament biologique (p. ex., dupilumab ou omalizumab) pour traiter les polypes nasaux. Les effets secondaires des traitements constituent également un problème pour les patients. Les effets secondaires mentionnés le plus souvent sont la diminution de l'odorat (63 %), les réactions allergiques (36 %), les changements d'état mental ou d'humeur (27 %), le risque accru d'infection des sinus (27 %), les céphalées ou les étourdissements (18 %) et l'inefficacité (18 %). Par ailleurs, Asthme Canada et la BCLA se disent préoccupés par les effets secondaires à court et à long terme associés aux corticostéroïdes par voie orale pour les patients chez qui les traitements antérieurs n'ont pas permis d'obtenir une maîtrise suffisante de la maladie, tels que le gain de poids, les cataractes, l'ostéoporose, le risque accru d'infection et l'hyperglycémie.

Les résultats suivants sont importants aux yeux des patients et des aidants pour ce qui est des nouvelles options thérapeutiques : maîtrise facilitée des symptômes (63 %), diminution de l'anxiété à propos des polypes nasaux (45 %), diminution du recours aux corticostéroïdes ou aux stéroïdes par voie orale (36 %), diminution du recours à l'intervention chirurgicale (36 %) et amélioration du processus d'administration des médicaments (27 %). Fait à noter, 63 % des répondants au sondage indiquent que tout effet secondaire potentiel du mépilizumab vaudrait la peine d'être toléré en échange d'une amélioration mesurable de la prise en charge de la RSCaPN. Les points de vue des patients soulignent le besoin d'autres nouvelles options thérapeutiques contre la RSCaPN pouvant être efficaces dans la maîtrise des symptômes de la maladie, car chez certains patients, le TR ne parvient pas à maîtriser la maladie.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Un clinicien expert a été consulté pour les besoins de cet examen. De son avis, ce ne sont pas tous les patients qui répondent aux traitements offerts actuellement contre la RSCaPN. En raison de la nature chronique et récurrente de la RSCaPN, un besoin est à combler en matière de traitement qui cible les polypes nasaux. Une réapparition des polypes nasaux est plus susceptible de survenir en présence de taux élevés locaux d'IL-5 et d'IgE, qui provoquent l'inflammation à éosinophiles. Le mécanisme anti-IL-5 du mépilizumab empêche le processus inflammatoire qui est le plus étroitement lié à la réapparition des polypes nasaux. L'utilisation du mépilizumab serait la plus appropriée pour les patients chez qui le traitement stéroïdien topique a échoué ou n'est pas toléré.

Les patients présentant des polypes à éosinophiles sont les plus susceptibles de répondre aux traitements par un anti-IL-5. Le polype à éosinophiles peut être identifié en pathologie après son excision. Les polypes identifiés comme étant à neutrophiles sont moins susceptibles de répondre aux traitements par un anti-IL-5. Par ailleurs, un traitement par un médicament biologique ne serait probablement pas nécessaire chez les patients qui répondent aux stéroïdes topiques. La réponse au traitement est déterminée par la gravité de la congestion nasale. En général, la réponse au traitement devrait survenir dans les six mois suivant le début du traitement. Le recours à la prednisone ou à l'intervention chirurgicale pourrait être le signe d'une perte de réponse au traitement. Fait à noter, chez les patients

nécessitant une intervention chirurgicale, la poursuite du traitement par le mépolizumab pourrait être envisagée pour prévenir la réapparition des polypes nasaux.

Groupe de cliniciens

Aucun groupe de cliniciens n'a transmis de commentaires dans le cadre de l'examen.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les aspects ci-dessous sont les facteurs clés qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement du mépolizumab. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments (voir le [tableau 2](#)).

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Question de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
Amorce du traitement	
Les scores aux ÉVA et le score NPS bilatéral établi par endoscopie sont-ils couramment utilisés dans la pratique clinique?	Les scores aux ÉVA ne sont pas couramment utilisés dans la pratique clinique. Le CCEM s'en remet à l'expertise du clinicien expert.
L'endoscopie nasale est-elle généralement effectuée par un autre spécialiste que l'ORL (c.-à-d. allergologue, pneumologue) ou si ces spécialistes adressent les patients à un ORL pour de telles procédures?	La polypectomie nasale bilatérale par endoscopie est effectuée par un ORL et certains allergologues. Le CCEM s'en remet à l'expertise du clinicien expert.
Dans quelles circonstances la polypectomie nasale serait-elle contraindiquée?	La polypectomie nasale est jugée comme étant contraindiquée chez les patients qui ne peuvent subir une anesthésie générale. Le CCEM s'en remet à l'expertise du clinicien expert.
Les patients qui n'ont jamais subi une polypectomie nasale ou chez qui la maladie n'est pas bilatérale seraient-ils tout de même admissibles au remboursement?	Les patients chez qui la maladie n'est pas bilatérale devraient d'abord subir une biopsie. Si la biopsie révèle la présence de polypes à éosinophiles bénins, un traitement par un anti-IL-5 pourrait être avantageux. Si le patient présente des polypes bilatéraux et ne peut tolérer une intervention chirurgicale, un traitement par un anti-IL-5 pourrait être envisagé. L'essai SYNAPSE ne comprend que des participants présentant des polypes nasaux bilatéraux.
Les polypes nasaux peuvent-ils n'apparaître que dans l'une des deux narines?	Les polypes nasaux peuvent n'apparaître que dans l'une des deux narines. Dans ce cas, il faut exclure la présence d'une tumeur maligne. Toutefois, les polypes à éosinophiles sont rarement présents dans une seule narine. Ces types de patients ne font pas partie de l'essai SYNAPSE. Le CCEM est d'accord avec les commentaires du clinicien expert.

Question de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
Essaierait-on des ARL avant le mépolizumab chez les « patients appropriés »? Qui pourrait être considéré comme un « patient approprié »?	Bien que les ARL ciblent l'inflammation à éosinophiles, les données probantes concernant l'efficacité des ARL dans le traitement des polypes nasaux sont faibles et ne sont pas aussi solides que celles concernant les corticostéroïdes intranasaux. Le CCEM s'en remet à l'expertise du clinicien expert.
Les critères ou l'avis de mise en œuvre devraient-ils préciser l'utilisation des stéroïdes intranasaux à la dose approuvée par Santé Canada pour les polypes nasaux pendant au moins huit semaines?	Les médicaments biologiques ne seraient pas jugés nécessaires chez les patients qui répondent aux stéroïdes topiques. Le CCEM est d'accord avec l'avis du clinicien expert, et ce dernier indique également que cela peut prendre trois mois avant de constater un bénéfice du traitement par un corticostéroïde intranasal.
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
L'endoscopie nasale serait-elle utilisée dans la pratique clinique pour évaluer la réponse au traitement?	Dans la pratique clinique, l'endoscopie nasale est effectuée par un ORL ou un allergologue formé pour pratiquer cette technique. Le CCEM dit craindre que l'accès à l'endoscopie nasale puisse varier d'une province ou d'un territoire à l'autre.
Le délai d'un an pour l'évaluation initiale de la réponse thérapeutique est-il approprié, ou devrait-on envisager une évaluation initiale après six mois et des évaluations annuelles par la suite?	Bien qu'il soit acceptable de changer de traitement s'il n'y a aucune réponse après 6 mois, il serait préférable d'évaluer la réponse initiale au traitement après 8 ou 12 mois, car il faut 6 mois pour atteindre un état stable. L'avis du clinicien expert diffère des données examinées par l'ACMTS, et dans l'essai SYNAPSE, les critères d'évaluation sont évalués à la 52 ^e semaine.
Comment définirait-on la réponse au traitement sur le plan de l'amélioration des différents scores (c.-à-d. ÉVA, NPS et SNOT-22)?	Une amélioration de la réponse au traitement évaluée par les scores NPS et SNOT-22 peut être définie par la DMI établie pour l'outil d'évaluation. En ce qui concerne l'outil NPS, la réponse au traitement est définie par une amélioration (diminution du score) d'au moins un point, tandis que dans le cas de l'outil SNOT-22, elle est définie par une amélioration (diminution du score) supérieure à 8,9 points. L'indication d'une réponse au traitement évaluée par l'ÉVA n'a pas été formellement établie. En général, une amélioration (diminution du score) de deux à cinq points indique une réponse au traitement lorsqu'elle est évaluée par l'ÉVA. Le CCEM est d'accord avec les commentaires du clinicien expert.

Question de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
Cessation du traitement	
Comment définirait-on la perte de réponse ou la progression de la maladie?	<p>Le recours à la prednisone ou à l'intervention chirurgicale serait le signe d'une perte de réponse au traitement. Fait à noter, chez les patients qui nécessitent une intervention chirurgicale, la poursuite du traitement par le mépolizumab pourrait être envisagée pour prévenir la récurrence.</p> <p>L'avis du clinicien expert ne reflète pas les données examinées par l'ACMTS, et si l'on se fie à l'information disponible dans le cadre de cet examen, on ne sait pas vraiment à quel moment les patients devraient cesser le traitement par le mépolizumab.</p>
Prescription du traitement	
Une augmentation de la dose est-elle possible pour l'indication de la RSCaPN?	<p>Les essais en cours ne sont pas en mesure de montrer une différence clinique en ce qui concerne l'utilisation du mépolizumab à des doses plus élevées, mais peu d'essais publiés l'évaluent.</p> <p>Le CCEM ne peut commenter cette réponse, car cet examen ne prend en considération que les doses recommandées par Santé Canada.</p>
Le traitement par le mépolizumab serait-il un traitement à vie?	<p>Bien qu'il soit possible de diminuer progressivement ou même d'arrêter le traitement dans le cas d'une rémission clinique, il peut être à vie chez les patients présentant des polypes volumineux qui réapparaissent après la polypectomie nasale.</p> <p>Le CCEM s'en remet à l'expertise du clinicien expert.</p>

ARL = antagoniste des récepteurs des leucotriènes; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; DMI = différence minimale importante; ÉVA = échelle visuelle analogique; NPS = Nasal Polyp Score; ORL = otorhinolaryngologiste; RSCaPN = rhinosinusite chronique avec polypes nasaux; SNOT-22 = Sino-nasal Outcome Test-22

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description de l'étude

La présente revue systématique porte sur un essai clinique. L'essai SYNAPSE est un ECR de phase III comparatif avec placebo, à groupes parallèles et mené à double insu qui évalue l'efficacité et l'innocuité cliniques du mépolizumab comme traitement d'entretien d'appoint chez l'adulte atteint d'une RSCaPN récurrente. Au total, 414 adultes provenant de 86 centres répartis dans 11 pays ont participé à l'essai, dont 34 personnes (8,2 %) provenant de 8 centres au Canada. Cet essai comporte une période de rodage de 4 semaines suivie d'une période de traitement de 52 semaines au cours de laquelle les patients sont répartis aléatoirement soit dans le groupe du mépolizumab (n = 207) ou dans celui du placebo (n = 207). Au cours de la période de traitement, les patients reçoivent par injection sous-cutanée soit le mépolizumab à raison de 100 mg toutes les 4 semaines (13 doses au total) ou le placebo. La dernière dose du traitement à l'étude est administrée à la 48^e semaine. Tous les patients ont poursuivi leur TR contre la RSCaPN tout au long de l'essai. Le TR comprend la vaporisation nasale quotidienne de FM et, au besoin, une irrigation nasale avec une solution saline et un court

traitement occasionnel par des doses élevées de corticostéroïdes par voie orale ou des antibiotiques. Aucune variation du schéma posologique du FM entre la période de sélection et la fin de l'essai n'est permise.

Les critères d'évaluation principaux de l'efficacité sont la variation du score NPS du début de l'essai à la 52^e semaine et la variation du score à l'ÉVA des symptômes de l'obstruction nasale mesuré au cours des 4 semaines précédant la 52^e semaine par rapport à celui du début de l'essai. Le principal critère d'évaluation secondaire est le temps écoulé avant une première polypectomie nasale survenue avant la 52^e semaine. Les autres critères d'évaluation secondaires sont la variation du score global des symptômes à l'ÉVA depuis le début de l'essai, la variation du score SNOT-22 depuis le début de l'essai, la proportion de patients chez qui la présence de polypes nasaux a nécessité la prise de stéroïdes à action générale, la variation du score composite des symptômes à l'ÉVA depuis le début de l'essai (combinant les scores à l'ÉVA pour l'obstruction nasale, l'écoulement nasal, le mucus dans la gorge et la perte de l'odorat) et la variation du score à l'ÉVA de la perte de l'odorat depuis le début de l'essai. La multiplicité est contrôlée à l'aide d'une méthode d'analyse hiérarchique fermée pour tirer des inférences concernant les critères d'évaluation secondaires. Les analyses sont ajustées pour les covariables suivantes : région du pays, taux d'éosinophiles dans le sang, score nasal de départ par endoscopie, nombre d'interventions chirurgicales antérieures et nombre de traitements de corticothérapie par voie orale contre les polypes nasaux au cours des 12 derniers mois.

Les patients soumis à la répartition aléatoire sont d'âge moyen (moyenne = 48,8 ans; écart-type [ÉT] = 13,01 ans) et généralement en surpoids (indice de masse corporelle moyen = 28,16 kg/m²; ÉT = 5,36 kg/m²). La durée moyenne depuis l'apparition des polypes nasaux au début de l'étude est de 11,41 ans (ÉT = 8,39 ans). Les patients sont atteints d'une RSCaPN de forme grave comme l'indiquent le score NPS total établi par endoscopie au départ (lecture centralisée) (moyenne = 5,5; ÉT = 1,29), le score à l'ÉVA de l'obstruction nasale (moyenne = 8,97; ÉT = 0,83), le score SNOT-22 total (moyenne = 64,1; ÉT = 18,32) et les antécédents d'au moins une polypectomie nasale au cours des dix dernières années. Bien que la majorité des patients aient des antécédents d'une ou de deux polypectomies nasales (70 %), une proportion plus élevée de patients du groupe du placebo que de celui du mépolizumab en ont subi plus d'une (60 % contre 48 %).

Efficacité

Gravité des polypes nasaux

À la fin de la période de traitement de 52 semaines, la variation moyenne du score NPS total établi par endoscopie par rapport au début de l'essai est de -0,1 (ÉT = 1,46) pour le groupe du placebo et de -0,9 (ÉT = 1,90) pour celui du mépolizumab. La variation médiane par rapport au début de l'essai est de 0 (écart interquartile [EIQ] de -1,0 à 1,0) pour le groupe du placebo et de -1,0 (EIQ de -2,0 à 0,0) pour celui du mépolizumab. La différence médiane ajustée de variation par rapport au début de l'essai est statistiquement significative à l'avantage du mépolizumab comparativement au placebo (différence médiane ajustée = -0,73; IC à 95 % de -1,22 à -0,34; $p < 0,001$). Au total, 28,4 % des patients du groupe du placebo et 50,5 % de ceux du groupe du mépolizumab atteignent la différence minimale importante (DMI) d'au moins un point d'amélioration de leur score NPS total établi par endoscopie. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de cet examen, la réponse au traitement telle qu'elle est définie par le score NPS total établi par endoscopie indique une réponse au traitement dans le milieu clinique.

Des analyses par sous-groupes exploratoires ont été réalisées pour les patients atteints ou non d'asthme et les patients ayant déjà subi ou non une polypectomie nasale; toutefois, aucune vérification d'hypothèses en bonne et due forme n'a été réalisée. Par conséquent, on ignore l'effet du mépolizumab par rapport à ces sous-groupes.

Obstruction nasale

Au cours de la période de rappel de quatre semaines, soit de la 49^e semaine à la 52^e semaine, la variation moyenne du score total à l'ÉVA de l'obstruction nasale par rapport au début de l'essai est de -2,45 (ÉT = 3,15) pour le groupe du placebo et de -4,24 (ÉT = 3,42) pour celui du mépolizumab. La variation médiane du début de l'essai à la 52^e semaine est de -0,82 (EIQ de -4,84 à 0,0) pour le groupe du placebo et de -4,41 (EIQ de -7,27 à -0,36) pour celui du mépolizumab. La différence médiane ajustée de variation du début de l'essai à la 52^e semaine est statistiquement significative à l'avantage du mépolizumab par rapport au placebo (différence médiane ajustée = -3,14; IC à 95 % de -4,09 à -2,18; $p < 0,001$). Fait à noter, 23 % des patients du groupe du placebo et 44 % de ceux du groupe du mépolizumab montrent une amélioration supérieure à cinq points (la DMI suggérée) de leur score à l'ÉVA de l'obstruction nasale.

Des analyses par sous-groupes exploratoires ont été réalisées pour les patients atteints ou non d'asthme et les patients ayant déjà subi ou non une polypectomie nasale; toutefois, aucune vérification d'hypothèses en bonne et due forme n'a été réalisée. Par conséquent, on ignore l'effet du mépolizumab par rapport à ces sous-groupes.

L'ampleur de l'effet thérapeutique concernant le score à l'ÉVA de l'obstruction nasale est faible, mais indique tout de même une réponse au traitement dans le milieu clinique selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de cet examen. En effet, une augmentation de 20 % à 50 % du score de départ à l'ÉVA est jugée acceptable dans la pratique clinique. Dans l'essai SYNAPSE, la variation moyenne par rapport au début de l'essai pour l'ensemble des critères d'évaluation mesurés à l'aide d'une ÉVA se situe dans cet intervalle.

Symptômes

Au cours de la période de rappel de quatre semaines, soit de la 49^e semaine à la 52^e semaine, la variation moyenne du score composite à l'ÉVA pour les symptômes nasaux par rapport au début de l'essai est de -2,19 (ÉT = 2,82) pour le groupe du placebo et de -3,81 (ÉT = 3,19) pour celui du mépolizumab. La variation médiane par rapport au début de l'essai est de -0,89 (EIQ de -4,06 à 0,0) pour le groupe du placebo et de -3,96 (EIQ de -6,68 à -0,32) pour celui du mépolizumab. La différence médiane ajustée de variation par rapport au début de l'essai est statistiquement significative à l'avantage du mépolizumab comparativement au placebo (différence médiane ajustée = -2,68; IC à 95 % de -3,44 à -1,91; $P = 0,020$). Au total, 20 % des patients du groupe du placebo et 37 % de ceux du groupe du mépolizumab montrent une amélioration supérieure à cinq points de leur score composite à l'ÉVA pour les symptômes nasaux.

Au cours de la période de rappel de quatre semaines, soit de la 49^e semaine à la 52^e semaine, la variation moyenne du score composite à l'ÉVA pour les symptômes nasaux et la douleur faciale par rapport au début de l'essai est de -2,24 (ÉT = 2,88) pour le groupe du placebo et de -3,80 (ÉT = 3,18) pour celui du mépolizumab. La variation médiane par rapport au début de l'essai est de -0,99 (EIQ de -4,29 à 0,0) pour le groupe du placebo et de -3,88 (EIQ de -6,45 à -0,25) pour celui du mépolizumab. La différence médiane ajustée de variation par rapport au début de l'essai est à l'avantage du groupe du mépolizumab comparativement à celui du

placébo (différence médiane ajustée = -2,50; IC à 95 % de -3,33 à -1,67). Au total, 21 % des patients du groupe du placebo et 38 % de ceux du groupe du mépolizumab montrent une amélioration supérieure à cinq points de leur score composite à l'ÉVA pour les symptômes nasaux et la douleur faciale.

Au cours de la période de rappel de quatre semaines, soit de la 49^e semaine à la 52^e semaine, la variation moyenne du score à l'ÉVA de la perte de l'odorat par rapport au début de l'essai est de -1,38 (ÉT = 2,65) pour le groupe du placebo et de -2,83 (ÉT = 3,61) pour celui du mépolizumab. La variation médiane par rapport au début de l'essai est de 0 (EIQ de -1,28 à 0,0) pour le groupe du placebo et de -0,53 (EIQ de -5,60 à 0,0) pour celui du mépolizumab. La différence médiane ajustée de variation par rapport au début de l'essai est statistiquement significative à l'avantage du mépolizumab comparativement au placebo (différence médiane ajustée = -0,37; IC à 95 % de -0,65 à -0,08; P = 0,020). Au total, 13 % des patients du groupe du placebo et 30 % de ceux du groupe du mépolizumab montrent une amélioration supérieure à cinq points de leur score à l'ÉVA de la perte de l'odorat.

Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de cet examen, l'ampleur de l'effet thérapeutique concernant les scores composites à l'ÉVA indique une réponse acceptable au traitement dans le milieu clinique. Toutefois, en ce qui concerne la perte de l'odorat, l'ampleur de l'effet thérapeutique est jugée minimale. Selon le clinicien expert, il est difficile de retrouver le sens de l'odorat une fois qu'il est perdu.

Congestion nasale

À la 52^e semaine, la variation moyenne du débit inspiratoire nasal de pointe par rapport au début de l'essai est plus grande dans le groupe du mépolizumab (variation moyenne = 32,5; ÉT = 57,98) que dans celui du placebo (variation moyenne = 11,2; ÉT = 65,78). La variation médiane par rapport au début de l'essai est de 0 (EIQ de -20,0 à 50,0) pour le groupe du placebo et de 30 (EIQ de 0,0 à 60,0) pour celui du mépolizumab. L'amélioration dans le groupe du mépolizumab dépasse la DMI établie à 20 l/min.

Le débit inspiratoire nasal de pointe est une mesure de l'amélioration objective de la congestion nasale, car il est influencé par la taille des polypes et l'inflammation des muqueuses nasales. Dans l'essai SYNAPSE, aucune analyse n'est effectuée entre les groupes de traitements et ce critère d'évaluation ne fait pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée au sujet de l'efficacité du mépolizumab pour soulager la congestion nasale. Il s'agit d'une occasion ratée de montrer un effet thérapeutique objectif sur un critère d'évaluation qui est jugé important dans le milieu clinique.

Réponse au traitement

Au total, 28 % des patients du groupe du placebo et 50 % de ceux du groupe du mépolizumab montrent une amélioration d'au moins un point de leur score NPS total établi par endoscopie à la fin de la période de traitement de 52 semaines. La probabilité d'obtenir une réponse au traitement dans le groupe du mépolizumab par rapport à celle d'obtenir une réponse au traitement dans le groupe du placebo est de 2,74 (IC à 95 % de 1,80 à 4,18).

Au total, 54 % des patients du groupe du placebo et 73 % de ceux du groupe du mépolizumab montrent une amélioration d'au moins 8,9 points de leur score SNOT-22 total à la fin de la période de traitement de 52 semaines. La probabilité d'obtenir une réponse au traitement dans le groupe du mépolizumab par rapport à celle d'obtenir une réponse au traitement dans le groupe du placebo est de 2,44 (IC à 95 % de 1,60 à 3,73).

Dans la pratique clinique, le score SNOT-22 est utilisé pour déterminer la réponse au traitement. Environ la moitié des patients du groupe du placebo montrent une réponse au traitement évaluée par le score SNOT-22. L'effet thérapeutique constaté dans le groupe du placebo est probablement attribuable à l'efficacité du traitement par le FM en vaporisateur nasal. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de cet examen, les bénéfices découlant du traitement quotidien par le FM correspondraient à l'atténuation de la sinusite, de l'œdème des cornets nasaux et des sécrétions, entraînant une amélioration objective des symptômes même si les polypes résistent aux stéroïdes.

Qualité de vie liée à la santé

À la fin de la période de traitement de 52 semaines, la variation moyenne du score SNOT-22 total par rapport au début de l'essai est de -15,7 (ÉT = 23,93) pour le groupe du placebo et de -29,4 (ÉT = 24,67) pour celui du mépolizumab. La variation médiane du début de l'essai à la 52^e semaine est de -14,0 (EIQ de -31,0 à 0,0) pour le groupe du placebo et de -30,0 (EIQ de -46,0 à -4,0) pour celui du mépolizumab. La différence médiane ajustée de variation par rapport au début de l'essai est statistiquement significative à l'avantage du mépolizumab comparativement au placebo (différence médiane ajustée = -16,49; IC à 95 % de -23,57 à -9,42; P = 0,003).

À la fin de la période de traitement de 52 semaines, la variation médiane par rapport au début de l'essai pour ce qui est du score sommaire de la composante physique du formulaire abrégé (36 questions) du questionnaire sur la santé SF-36 est de 0,0 (EIQ de -1,75 à 4,61) pour le groupe du placebo et de 6,75 (EIQ de 0,0 à 12,59) pour celui du mépolizumab. Pour ce qui est du score sommaire de la composante mentale de ce même questionnaire, la variation médiane par rapport au début de l'essai est de 0,0 (EIQ de -3,75 à 5,76) pour le groupe du placebo et de 1,20 (EIQ de -2,60 à 10,08) pour celui du mépolizumab.

Prise de stéroïdes à action générale contre les polypes nasaux

Les groupes de défense des intérêts des patients indiquent le besoin de diminuer le recours aux corticostéroïdes ou aux stéroïdes par voie orale.

Au cours de la période de traitement de 52 semaines, 37 % des patients du groupe du placebo et 25 % de ceux du groupe du mépolizumab ont dû suivre au moins une corticothérapie à action générale contre les polypes nasaux. À la 52^e semaine, la probabilité qu'une première corticothérapie par voie orale contre les polypes nasaux ait été nécessaire est de 37,5 % (IC à 95 % de 31,1 % à 44,6 %) dans le groupe du placebo et de 25,4 % (IC à 95 % de 20,0 % à 32,1 %) dans celui du mépolizumab.

Polypectomie nasale

Au cours de la période de traitement de 52 semaines, 23 % des patients du groupe du placebo et 9 % de ceux du groupe du mépolizumab ont subi une polypectomie nasale. Le risque estimé de subir une polypectomie avant la 52^e semaine est de 23,6 % (IC à 95 % de 18,3 % à 30,0 %) pour les patients du groupe du placebo et de 9,2 % (IC à 95 % de 5,9 % à 13,2 %) pour ceux du groupe du mépolizumab. La probabilité de subir une polypectomie nasale à n'importe quel moment avant la 52^e semaine est significativement plus faible chez les patients du groupe du mépolizumab que chez ceux du groupe du placebo (RRI de 0,43; IC à 95 % de -0,25 à 0,76; P = 0,003).

Les groupes de défense des intérêts des patients jugent qu'il est important de diminuer le recours à la polypectomie nasale. Toutefois, la durabilité de l'effet thérapeutique ne peut être évaluée en raison de la courte durée de la période de suivi et du faible nombre de patients qui y ont participé.

Effets néfastes (innocuité)

Évènements indésirables

Au cours de la période à l'étude de 52 semaines, 84 % des patients du groupe du placebo et 82 % de ceux du groupe du mépolizumab ont connu au moins un évènement indésirable (EI). Les trois EI survenus le plus souvent dans le groupe du placebo et dans celui du mépolizumab sont la nasopharyngite (23 % et 25 %), la céphalée (22 % et 18 %) et la sinusite (11 % et 5 %). Les EI suivants sont survenus chez moins de 10 %, mais plus de 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement : épistaxis, asthme, polypes nasaux, dorsalgie, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite aiguë, toux, bronchite, douleur oropharyngée, otite moyenne et arthralgie.

Évènements indésirables graves

Des EI graves sont survenus chez 7 % des patients du groupe du placebo et 6 % de ceux du groupe du mépolizumab. Aucun EI grave n'est survenu chez plus de 1 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Abandons de traitement pour cause d'effets indésirables

Au total, 2 % des patients de chaque groupe ont abandonné le traitement pour cause d'EI. On ne précise pas toutefois les EI ayant mené à l'abandon du traitement.

La mortalité.

Un décès est survenu dans le groupe du placebo. Ce décès est lié à un infarctus du myocarde mortel survenu au cours de la période de suivi, après la 52^e semaine.

Effets néfastes notables

Des infections opportunistes potentielles sont survenues chez 2,48 % des patients du groupe du placebo et 1,46 % de ceux du groupe du mépolizumab. Les infections opportunistes signalées dans le groupe du placebo sont le zona, l'herpès buccal, l'infection à Candida et la candidose oropharyngée. Dans le groupe du mépolizumab, on signale des cas de zona, d'herpès buccal et d'infections à Candida. Des infections graves sont survenues chez 2 % des patients du groupe du placebo et 0,49 % de ceux du groupe du mépolizumab. Les infections graves signalées sont la sinusite aiguë, la cellulite et l'influenza dans le groupe du placebo et la pneumonie dans celui du mépolizumab. Des réactions locales au point d'injection sont survenues chez 1,0 % des patients du groupe du placebo et 2,43 % de ceux du groupe du mépolizumab. Des réactions généralisées à la suite de l'injection sont survenues chez 0,50 % des patients du groupe du placebo et 0,97 % de ceux du groupe du mépolizumab. Aucune réaction anaphylactique n'est survenue dans les groupes de traitement. Dans le groupe du placebo, 1,0 % des patients ont connu des évènements vasculaires cardiaques et thromboemboliques graves et 0,50 % des patients ont connu des évènements ischémiques graves. Dans le groupe du mépolizumab, des troubles cardiaques graves, des évènements cardiovasculaires et thromboemboliques graves et des évènements ischémiques graves sont survenus chez un patient par type d'évènement.

Évaluation critique

L'essai SYNAPSE est limité par des déséquilibres entre les groupes au début de l'essai. Premièrement, une plus grande proportion de patients du groupe du placebo que du groupe du mépolizumab ont commencé un traitement par un antagoniste des récepteurs des leucotriènes avant celui par le médicament à l'étude (17 % contre 12 %); par conséquent, on ne peut exclure la possibilité d'un effet de confusion créé par les antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Deuxièmement, une plus grande proportion de patients du groupe du placebo que du groupe du mépolizumab avaient déjà subi au moins deux polypectomies nasales (60 % contre 48 %) avant le début de l'essai. Bien que l'on ignore si le besoin d'autres interventions chirurgicales dépend de la gravité ou de la durée de la maladie, il s'agit d'un marqueur potentiel de résistance au traitement. Un nombre plus élevé de patients du groupe du mépolizumab que de celui du placebo ont connu au moins un épisode d'exacerbation de l'asthme dans les 12 mois précédant l'évaluation de sélection (26 % contre 15 %) et au moins un épisode d'exacerbation de l'asthme nécessitant une corticothérapie à action générale, mais ne nécessitant aucune hospitalisation ni consultation à l'urgence dans les 12 mois précédant l'évaluation de sélection (20 % contre 12 %). Dans l'ensemble, la présence de ces déséquilibres au départ peut avoir une incidence sur l'évaluation des différences entre les groupes quant à l'effet thérapeutique, bien que l'ampleur et le sens du biais demeurent incertains.

D'autres déséquilibres entre les groupes, à savoir la prise d'un plus grand nombre de médicaments concomitants et un plus grand nombre d'écarts au protocole dans le groupe du placebo, peuvent avoir eu une incidence sur l'effet thérapeutique. Au cours de la période de traitement, une plus grande proportion de patients du groupe du placebo que du groupe du mépolizumab ont commencé une corticothérapie à action générale (46 % contre 34 %). De la même façon, une plus grande proportion de patients du groupe du placebo que du groupe du mépolizumab ont eu recours à un traitement de secours par un agoniste bêta-2 à courte durée d'action en inhalation (9 % contre 1 %), bien qu'il s'agisse somme toute d'un faible pourcentage. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, la prise de corticostéroïdes à action générale, quelle que soit la raison, ou d'un corticostéroïde de secours (mais pas un agoniste bêta-2 à courte durée d'action) contre l'asthme peut améliorer les symptômes des polypes nasaux, ce qui peut introduire un biais dans les résultats qui désavantage le mépolizumab. Bien que l'effet de ces autres interventions n'ait pu être évalué en raison du faible pourcentage de patients qui ont dû y avoir recours durant la période à l'étude, il est possible que le groupe du placebo ait tiré profit de ces traitements supplémentaires.

Un autre déséquilibre à signaler est la plus grande proportion de patients du groupe du placebo que du groupe du mépolizumab qui ont abandonné le traitement (17 % contre 11 %) et la proportion importante de patients chez qui l'évaluation des critères d'évaluation est incomplète (42 % contre 31 %) ou manquante (6 % contre 4 %). Bien que la majorité des évaluations incomplètes ou manquantes soient attribuables à des données biologiques, hématologiques ou urinaires manquantes en raison d'un échantillon gâché ou de consultations ou d'appels téléphoniques liés au journal du patient manqués, on constate une amélioration de la QVLS et de la productivité au travail chez 10 % des patients du groupe du placebo et 5 % de ceux du groupe du mépolizumab. Pour atténuer les abandons et les évaluations manquantes, on assigne aux patients leur pire score observé avant l'abandon du traitement ou l'évaluation manquante. Toutefois, il se peut que le pourcentage élevé des violations majeures au protocole (65 % dans le groupe du placebo contre 55 % dans celui du mépolizumab) compromette la qualité des données de cet essai, ce qui peut avoir une incidence sur l'évaluation des critères d'évaluation de l'efficacité.

Dans l'ensemble, la population à l'étude représente les patients qui sont plus susceptibles d'adhérer à la prise à long terme du médicament à l'étude. En effet, la période de rodage de quatre semaines a favorisé l'exclusion des patients qui répondent aux critères d'admissibilité de l'essai (patients atteints d'une RSCaPN de forme grave ayant subi au moins une polypectomie nasale et qui sont réfractaires au TR), mais qui présentent une intolérance ou ont une mauvaise adhésion au traitement à l'étude ou aux procédures (c.-à-d. 21 % des patients n'ont pas satisfait les critères de poursuite de l'essai). Ce plan d'étude enrichi tend à surestimer l'efficacité du traitement dans la pratique clinique. Enfin, les améliorations cliniques constatées dans le groupe du placebo au cours de la période de traitement soulèvent la question de savoir dans quelle mesure le maintien de l'effet thérapeutique constaté au cours de la période de suivi dans le groupe du mépolizumab est attribuable à ce médicament par rapport au TR (corticostéroïdes intranasaux), car le délai d'action des stéroïdes intranasaux peut être retardé chez certains patients. Comme le mentionne le clinicien expert, l'observance constante de la corticothérapie intranasale au quotidien peut avoir entraîné le maintien de la faible amélioration constatée dans le groupe du placebo au cours de la période de traitement. Par conséquent, on ne sait pas avec certitude dans quelle mesure l'effet thérapeutique constaté dans le groupe du mépolizumab est attribuable à l'efficacité du mépolizumab par rapport à celle du traitement par le FM, bien que les patients des deux groupes suivent une corticothérapie intranasale. Tous ces facteurs contribuent à la difficulté d'interpréter et d'évaluer la généralisabilité des résultats concernant l'efficacité.

Comparaisons indirectes

Aucune comparaison de traitements indirecte n'est fournie par le promoteur auprès de l'ACMTS ni repérée dans la recherche documentaire effectuée.

Autres données pertinentes

Aucune étude de prolongation à long terme ni autre étude pertinente n'est incluse dans la demande du promoteur à l'ACMTS ni repérée dans la recherche documentaire effectuée.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Adultes atteints d'une RSCaPN de forme grave mal maîtrisée par les corticostéroïdes intranasaux seuls; traitement d'entretien d'appoint aux corticostéroïdes intranasaux
Traitements	Mépolizumab en combinaison avec le TR (corticostéroïdes intranasaux et irrigation nasale avec une solution saline et corticothérapie par voie orale occasionnelle pour soulager les symptômes graves)
Prix indiqué	2 100,61 \$ pour 100 mg, sous forme de poudre lyophilisée ou de solution dans un auto-injecteur prérempli ou une seringue de sécurité
Cout du traitement	27 308 \$ annuellement
Comparateur	TR seul

Aspect	Description
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	10 ans
Principale source de donnée	Essai pivot SYNAPSE pour les paramètres d'efficacité et d'innocuité pertinents
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Il subsiste une incertitude quant à l'ampleur de l'effet thérapeutique du mépolizumab en ce qui concerne l'amélioration endoscopique et le soulagement de l'obstruction nasale, et les données probantes sont limitées quant à la durée de cet effet selon les données de l'essai disponibles. • L'évaluation de la réponse à la 24^e semaine comme le suppose le scénario de référence du promoteur ne correspond peut-être pas à la prise en charge de la RSCaPN escomptée dans la pratique clinique et ne correspond pas aux critères de remboursement proposés par le promoteur (un an). Le moment où la réponse est évaluée a une incidence sur l'ampleur du bénéfice et les coûts différentiels associés au mépolizumab. • La demande du promoteur incorpore des valeurs d'utilité propres au traitement. Cette approche double probablement les bénéfices du traitement par le mépolizumab et va à l'encontre des lignes directrices sur les pratiques exemplaires qui recommandent l'utilisation d'utilités propres aux états de santé où les différences en AVAQ résultent de l'efficacité du traitement. • Pour évaluer la réponse, le scénario de référence du promoteur utilise une échelle de la qualité de vie (SNOT-22) plutôt que le score relatif aux polypes nasaux (NPS) ou à la congestion (NCS), qui sont les critères d'évaluation principaux de l'essai SYNAPSE. Les scores NPS et NCS sont considérés comme étant des mesures plus objectives de la réponse, et on constate des différences en matière de réponse selon la mesure utilisée, ce qui a une incidence sur le rapport coût/efficacité estimé du mépolizumab. • Un horizon temporel de la vie entière, plutôt que celui de 10 ans utilisé par le promoteur, est plus approprié pour un problème de décision portant sur une population de patients atteints d'une RSCaPN en raison de la nature chronique de la maladie. Bien que les répercussions soient minimes dans le scénario de référence du promoteur, cette limite est surtout préoccupante lorsque l'on s'attend à voir diminuer l'effet thérapeutique du mépolizumab.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • La réanalyse de l'ACMTS a enlevé les utilités propres au traitement et a appliqué des utilités propres aux états de santé. L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier les limites concernant l'absence de données cliniques sur l'efficacité à long terme. • La réanalyse de l'ACMTS révèle que le mépolizumab est associé à un RCED de 380 251 \$ l'AVAQ gagnée (coûts différentiels : 176 515 \$; AVAQ différentielles : 0,46) et que la probabilité qu'il soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ est de 0 %. • Une réduction du prix d'environ 86 % est nécessaire pour qu'il soit rentable à ce seuil. Les scénarios explorant l'incertitude entourant la durée de l'effet thérapeutique, la mesure de la réponse et le moment où la réponse est évaluée ont entraîné des changements importants dans les résultats et laissent entendre que des réductions de prix du mépolizumab encore plus importantes pourraient être nécessaires.

AV = années de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; NCS = Nasal Congestion Score; NPS = Nasal Polyp Score; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; RSCaPN = rhinosinusite chronique avec polypes nasaux; TR = traitement de référence

Impact budgétaire

L'ACMTS a soulevé plusieurs limites clés concernant l'analyse du promoteur : la taille de la population cible est associée à une incertitude; les intrants utilisés pour dériver la population cible, bien que plausibles, peuvent avoir limité la généralisabilité au contexte canadien; l'accessibilité au mépolizumab peut augmenter le taux prévu de diagnostic de la RSCaPN, augmentant ainsi la taille de la population admissible; la pénétration du marché du mépolizumab est incertaine et repose sur les prévisions internes du promoteur qui n'ont pu être validées par l'ACMTS. En outre, les régimes d'assurance médicaments soulèvent une incertitude entourant l'admissibilité au traitement, particulièrement en ce qui concerne l'exigence d'une polypectomie nasale antérieure, de polypes nasaux bilatéraux ou d'un traitement préalable par des corticostéroïdes intranasaux pendant huit semaines avant de commencer le traitement par le mépolizumab, ce qui n'a pu être pallié par l'ACMTS. L'ACMTS n'a effectué aucune réanalyse de l'analyse d'impact budgétaire du promoteur en raison des limites clés axées surtout sur l'incertitude des paramètres utilisés pour dériver la population cible et les parts de marché. Elle a accepté le scénario de référence du promoteur, qui estime l'impact budgétaire du mépolizumab à 30 401 285 \$ la première année, à 34 843 638 \$ la deuxième année et à 38 893 040 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 104 137 963 \$. Lorsque ces paramètres ont été testés dans les analyses de scénario, les résultats étaient grandement influencés par une augmentation du nombre de patients ayant reçu un diagnostic de RSCaPN et l'adoption prévue du mépolizumab.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 28 septembre 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.