

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

RESLIZUMAB (CINQAIR — TEVA CANADA INNOVATION)

Indication : l'asthme éosinophilique grave

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du reslizumab dans le traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

Critères d'instauration du traitement

1. Un diagnostic d'asthme étayé.
2. Asthme mal maîtrisé par un corticostéroïde en inhalation (CSI) à dose élevée, qui s'entend d'une dose égale ou supérieure à 500 µg de propionate de fluticasone par jour ou l'équivalent, et un ou plusieurs antiasthmiques (p. ex., bêta agoniste à longue durée d'action).
3. Taux d'éosinophiles sanguin ≥ 400 cellules/ μl dans les 12 derniers mois.
4. À tout le moins deux épisodes d'exacerbation de l'asthme d'importance clinique dans les 12 derniers mois.

Critères d'administration du médicament

1. Le reslizumab ne devrait pas être administré en association avec d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme.
2. Évaluer la maîtrise symptomatique de l'asthme selon un questionnaire validé avant de commencer le traitement.
3. Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.

Critères de renouvellement

1. L'effet du traitement est évalué tous les 12 mois pour déterminer s'il y a toujours lieu de le rembourser.
2. Le remboursement du traitement cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes :
 - 2.1. Le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme au terme de 12 mois ne s'est pas amélioré par rapport à sa valeur initiale, c'est-à-dire le score au début du traitement.
 - 2.2. Le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme obtenu au terme des 12 premiers mois de traitement ne se maintient pas par la suite.
 - 2.3. Le nombre d'exacerbations d'importance clinique s'est accru dans les 12 derniers mois.

Conditions relatives au prix

1. Une baisse de prix qui ferait en sorte que le médicament serait considéré comme étant rentable par le régime d'assurance médicaments.
2. Le coût du reslizumab pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui d'autres inhibiteurs de l'interleukine 5.

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

Version : 1.0

Date de publication : Mars 2019

Longueur du rapport : 13 pages

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESLIZUMAB (CINQAIR — TEVA CANADA INNOVATION)

Indication : l'asthme éosinophilique grave

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS au sujet de ce médicament dans cette indication, parue le 22 mars 2017.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du reslizumab comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

Critères d'instauration du traitement

1. Un diagnostic d'asthme étayé.
2. Asthme mal maîtrisé par un corticostéroïde en inhalation (CSI) à dose élevée, qui s'entend d'une dose égale ou supérieure à 500 µg de propionate de fluticasone par jour ou l'équivalent, et un ou plusieurs antiasthmatiques (p. ex., bêta agoniste à longue durée d'action [BALA]).
3. Taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μ l dans les 12 derniers mois.
4. À tout le moins deux épisodes d'exacerbation de l'asthme d'importance clinique dans les 12 derniers mois.

Critères d'administration du médicament

1. Le reslizumab ne devrait pas être administré en association avec d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme.
2. Évaluer la maîtrise symptomatique de l'asthme selon un questionnaire validé avant de commencer le traitement.
3. Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.

Critères de renouvellement

1. L'effet du traitement est évalué tous les 12 mois pour déterminer s'il y a toujours lieu de le rembourser.
2. Le remboursement du traitement cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes :
 - 2.1. Le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme au terme de 12 mois ne s'est pas amélioré par rapport à sa valeur initiale, c'est-à-dire le score au début du traitement.
 - 2.2. Le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme obtenu au terme des 12 premiers mois de traitement ne se maintient pas par la suite.
 - 2.3. Le nombre d'exacerbations d'importance clinique s'est accru dans les 12 derniers mois.

Conditions relatives au prix

1. Une baisse de prix qui ferait en sorte que le médicament serait considéré comme étant rentable par le régime d'assurance médicaments.
2. Le coût du reslizumab pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui d'autres inhibiteurs de l'interleukine 5.

Motifs de la recommandation

1. Quatre essais cliniques de phase III, comparatifs avec placebo, randomisés et à double insu offrent des données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du reslizumab : deux essais cliniques pivots identiques de 52 semaines (études 3082 [N = 489] et 3083 [N = 464]) et deux essais cliniques à l'appui de 16 semaines (études 3081 [N = 315] et 3084 [N = 492]). Dans les études 3082 et 3083, le reslizumab est associé à une réduction statistiquement significative du taux d'exacerbations d'importance clinique en

52 semaines, comparativement au placebo, chez des patients traités par un CSI à une dose intermédiaire ou élevée avec ou sans un autre antiasthmatique et dont la numération sanguine des éosinophiles est élevée (c.-à-d. ≥ 400 cellules/ μ l). Le rapport de taux ajusté pour le reslizumab contre le placebo est de 0,50 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,37 à 0,67) dans l'étude 3082 et de 0,41 (IC à 95 % de 0,28 à 0,59) dans l'étude 3083. Cependant, l'importance clinique des différences observées dans les essais cliniques pivots sur le plan de la qualité de vie, des symptômes de l'asthme et de la fonction pulmonaire est incertaine.

2. Le fabricant a présenté une métaanalyse en réseau pour évaluer l'efficacité relative du reslizumab [REDACTED]
3. Au prix indiqué de 640 \$ la fiole de 10 mg/ml, le reslizumab jumelé aux soins usuels est associé à un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) allant de 888 000 \$ à 1 200 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement aux soins usuels seuls dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave selon l'estimation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS; donc, le reslizumab n'est pas considéré comme une option rentable au prix indiqué.

Considérations sur la mise en œuvre

- Le diagnostic d'asthme peut reposer sur les signes que voici : variabilité excessive de la fonction pulmonaire et restriction du débit d'air à la spirométrie, obstruction bronchique réversible à la spirométrie, ou variabilité du débit expiratoire de pointe ou un test de provocation positif (méthacholine ou à l'effort).
- L'exacerbation d'importance clinique s'entend de l'aggravation des symptômes d'asthme qui nécessite l'administration d'un corticostéroïde à action générale pendant trois jours au minimum ou l'hospitalisation pour cause d'asthme non maîtrisé.
- À titre d'exemple de questionnaire validé sur la maîtrise de l'asthme, mentionnons l'Asthma Control Questionnaire (ACQ) ou l'Asthma Control Test (ACT). Le même questionnaire que celui utilisé à l'instauration du traitement est utilisé à chaque évaluation de la maîtrise de l'asthme aux fins de renouvellement du remboursement. Dans l'optique du renouvellement du remboursement après les 12 premiers mois de traitement, la variation du score dénotant un effet bénéfique du traitement va comme suit :
 - une diminution minimale de 0,5 point du score au questionnaire ACQ;
 - une augmentation minimale de 3 points du score au questionnaire ACT.
- Le CCEM ne peut rien recommander quant à la séquence des inhibiteurs de l'IL-5, y compris le reslizumab, en raison des données probantes limitées sur l'efficacité comparative des divers inhibiteurs de l'IL-5 et de l'efficacité de différentes séquences de traitement. De même, il ne peut recommander l'emploi d'un autre inhibiteur de l'IL-5 en cas d'échec du reslizumab en raison de l'absence de données probantes sur l'efficacité dans cette population.
- Rien de probant ne justifie un prix plus élevé pour le reslizumab par rapport aux autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave.
- Le Comité note que, dans la comparaison entre le reslizumab couplé au traitement de référence et le traitement de référence seul, le prix du reslizumab devrait diminuer de 95 % pour que le RCED soit de 50 000 \$ l'AVAQ et de 89 % pour que le RCED soit de 100 000 \$ l'AVAQ.
- Le médicament pourrait représenter une option plus favorable du point de vue du rapport cout/efficacité pour un sous-groupe de patients dont l'asthme est difficile à traiter, mais les données probantes cliniques ne permettent pas de cerner ce sous-groupe.

Points de discussion

- En vertu de l'indication autorisée par Santé Canada, le reslizumab peut être prescrit à des personnes atteintes d'asthme modéré. Le Comité fait remarquer que, dans la pratique clinique au Canada, le reslizumab, comme les autres médicaments biologiques offerts dans le traitement de l'asthme éosinophilique, serait réservé aux cas d'asthme difficiles à traiter (c.-à-d. asthme grave nécessitant un CSI à dose élevée et un autre antiasthmatique). La dose quotidienne totale moyenne du CSI dans les essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur le reslizumab dépasse les 640 μ g de propionate de fluticasone ou l'équivalent, ce

qui indique que la plupart des patients prennent un CSI à dose élevée. Les patients des ECR sur le mépolizumab ou le benralizumab reçoivent un CSI à dose élevée au début de l'étude.

- L'amélioration de la fonction pulmonaire et des résultats rapportés par les patients (p. ex., $\geq 2,5$ points au questionnaire ACQ-7) observée dans les groupes du placebo des deux essais cliniques pivots donne à penser que le traitement de ces patients par un CSI et un second antiasthmatique n'était pas optimal avant l'étude.
- Dans les essais cliniques sur le reslizumab, le critère d'admissibilité ayant trait à la numération des éosinophiles dans le sang périphérique est notablement différent de celui dans les essais cliniques sur le mépolizumab ou le benralizumab; ces différences pour ce qui est du taux d'éosinophiles se répercutent dans les indications autorisées par Santé Canada pour les inhibiteurs de l'IL-5. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'harmoniser la recommandation sur le reslizumab et celles sur les deux autres inhibiteurs de l'IL-5 offerts dans cette indication (mépolizumab et benralizumab) pour ce qui est de ce critère.
- L'un des critères d'inclusion des études 3082 et 3083 veut que le patient ait connu au moins un épisode d'exacerbation de l'asthme qui a nécessité l'administration d'un corticostéroïde à action générale pendant un minimum de trois jours, dans les 12 derniers mois. Le nombre médian d'épisodes d'exacerbation au moment où s'amorcent ces études est d'un et le nombre d'épisodes d'exacerbation au début de l'étude dans les groupes de traitement va de 1 à 12 sauf dans le groupe du placebo de l'étude 3082 où il va de 1 à 20. Les études 3081 et 3084 ne mentionnent pas le nombre d'épisodes d'exacerbation à leur début. Selon le clinicien expert consulté par le CCEM, un seul épisode d'exacerbation en 12 mois n'est pas forcément le signe d'une maîtrise insuffisante de l'asthme étant donné que des facteurs saisonniers et environnementaux peuvent accroître le risque d'exacerbation. Qui plus est, la définition de l'asthme grave non maîtrisé de la Société canadienne de thoracologie précise de fréquents épisodes d'exacerbation grave (à savoir au moins deux cures de corticothérapie systémique dans l'année écoulée). Les lignes directrices de Global Initiative for Asthma présentent des définitions semblables pour ce qui est de l'asthme grave et non maîtrisé.
- Les quatre études sur le reslizumab ont comme critère d'inclusion la démonstration de la réversibilité à la spirométrie, à l'instar des études pivots sur d'autres inhibiteurs de l'IL-5. Le clinicien expert consulté mentionne que ce critère de réversibilité est une exigence historique des essais cliniques dans ce domaine. Il ajoute que bien que la réversibilité soit toujours prise en compte dans la pratique canadienne pour poser un diagnostic d'asthme, le paramètre n'est pas suffisamment sensible pour être utilisé comme critère d'évaluation courant de la réponse au traitement de l'asthme et du degré de maîtrise de l'asthme. Des patients atteints d'asthme depuis longtemps ont une obstruction bronchique irréversible qui limite l'efficacité de cette évaluation.
- Alors que des études sur le mépolizumab ou le benralizumab examinent l'effet d'épargne corticoïde du médicament, aucune étude sur le reslizumab ne se penche sur ce paramètre. Près de 15 % des patients des études 3082 et 3083 sont dépendants d'un corticostéroïde oral (CSO). Les analyses effectuées dans ces sous-groupes ne sont pas prévues dans le protocole de ces études, ce sont des analyses par sous-groupes rétrospectives non prévues et exécutées après la collecte des données. La prudence s'impose dans l'interprétation de leurs résultats. Donc, les données probantes sont très limitées et une grande incertitude persiste quant à l'efficacité et à l'innocuité du reslizumab chez les patients qui prennent un CSO de façon continue.
- Les études sur le reslizumab ont exclu les fumeurs, comme l'ont fait les études pivots sur d'autres inhibiteurs de l'IL-5. Toutefois, le clinicien expert précise que, dans la pratique actuelle, l'on n'écarte pas ces traitements pour les patients asthmatiques qui fument et qui nécessitent des traitements supplémentaires pour maîtriser la maladie.
- Selon le clinicien expert, l'évaluation de la maîtrise de l'asthme a évolué et plusieurs instruments, dont les questionnaires ACQ et ACT, sont valides, fiables et pratiques pour évaluer la maîtrise de l'affection. La variation du score initial au questionnaire ACQ (plus précisément l'ACQ-7) est un critère d'évaluation secondaire dans les quatre études pivots sur le reslizumab. Le questionnaire ACT n'est pas une mesure prédéterminée de la maîtrise symptomatique de la maladie dans les études, mais il est établi qu'il y a une bonne corrélation entre ce questionnaire et l'ACQ. La Société canadienne de thoracologie recommande de déterminer la mauvaise maîtrise de la maladie, le cas échéant, en fonction de questionnaires normalisés, comme l'ACQ et l'ACT.
- Les essais cliniques sur le reslizumab ne comptent aucun patient non adulte, et l'indication autorisée par Santé Canada englobe exclusivement les adultes.

Contexte

Le reslizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline 4 qui se lie à l'interleukine 5 (IL-5) humaine; il s'ensuit une baisse de la production et de la survie des éosinophiles. Santé Canada a autorisé la commercialisation du reslizumab en appoint au traitement d'entretien de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte lorsque la maladie est mal maîtrisée par un CSI à une dose intermédiaire ou élevée et un autre antiasthmatique (p. ex., un BALA) et que la numération sanguine des éosinophiles est

≥ 400 cellules/ μ l à l'instauration du traitement. La posologie recommandée est de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse (IV) toutes les quatre semaines.

Historique de l'examen du médicament

En mars 2017, le CCEM a recommandé le remboursement du reslizumab comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte lorsque la maladie est insuffisamment maîtrisée par un CSI à dose intermédiaire ou élevée et un autre antiasthmatique (p. ex., un BALA) et que la numération sanguine des éosinophiles est ≥ 400 cellules/ μ l à l'instauration du traitement, sous réserve des critères cliniques et des deux conditions ci-dessous :

Critères cliniques

- Le patient a connu au moins un épisode d'exacerbation important sur le plan clinique dans les 12 derniers mois, sa note au questionnaire ACQ-7 est ≥ 1,5 point, et les analyses de la fonction pulmonaire (c.-à-d. la spirométrie) indiquent que la constriction est réversible (au minimum 12 % et 200 ml).
- Le reslizumab ne doit pas être employé avec un autre médicament biologique dans le traitement de l'asthme.

Conditions

- La prise en charge du patient relève d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.
- Une baisse de prix de 90 %.

Les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM ont présenté une demande d'avis à l'ACMTS pour savoir si la recommandation du CCEM au sujet du reslizumab devrait être mise à jour pour s'aligner sur les recommandations du Comité au sujet du benralizumab et du mépolizumab, les autres inhibiteurs de l'IL-5 offerts sur le marché. À ce propos, ils posent trois questions :

- Les critères cliniques énoncés dans les recommandations du CCEM au sujet du mépolizumab et du reslizumab devraient-ils être mis à jour pour s'aligner sur ceux énoncés dans la recommandation récente du Comité au sujet du benralizumab?
- Si les critères cliniques mentionnés dans la recommandation au sujet du benralizumab ne peuvent s'appliquer au mépolizumab et au reslizumab, serait-il approprié que le CCEM établisse de nouveaux critères cliniques applicables aux trois médicaments?
- Si des critères communs ne peuvent s'appliquer au benralizumab, au mépolizumab et au reslizumab, le CCEM pourrait-il expliquer en quoi différents critères sont nécessaires? En particulier, est-il approprié d'avoir à démontrer la réversibilité (minimale de 12 % et 200 ml) aux tests de la fonction pulmonaire (spirométrie) pour être admissible au mépolizumab et au reslizumab?

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM dans le cadre de la demande d'avis

Le CCEM a pris en considération l'information ci-dessous pour formuler son avis :

- Des volets du précis d'information préparé pour le CCEM par le PCEM lors de son examen du reslizumab en 2017.
- Les observations de deux groupes de défense des patients qui décrivent les répercussions de l'asthme éosinophilique grave et les attentes des patients à l'égard du traitement de la maladie.
- Sa recommandation au sujet de reslizumab parue en 2017.
- Ses recommandations au sujet du mépolizumab (Nucala) et du benralizumab (Fasenra).
- Le rapport d'examen produit par le PCEM pour les besoins de la demande d'avis, qui comprend une comparaison détaillée des études examinées dans chacune des évaluations du PCEM (mépolizumab, reslizumab et benralizumab) en ce qui a trait aux critères d'admissibilité et aux caractéristiques initiales des patients, ainsi qu'une comparaison de la place de chaque médicament dans le traitement.

Résumé des observations de patients pour les besoins de la demande d'avis

Deux groupes de défense des patients, l'Association pulmonaire de l'Ontario et Asthma Canada, ont transmis des commentaires pour les besoins de la présente demande d'avis au sujet du reslizumab. L'information sur le point de vue de patients provient d'entretiens téléphoniques, de sondages en ligne et de la consultation d'un comité médical consultatif. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Les symptômes et les défis que pose l'asthme sont l'essoufflement, la fatigue, la toux (avec ou sans expectorations), la respiration sifflante, la vulnérabilité aux infections et la perte de poids.
- L'asthme a de graves répercussions sur les activités physiques et les activités de loisir, et, dans une moindre mesure, sur le rendement au travail, la capacité de voyager et les activités sociales.
- Les traitements actuels atténuent la fatigue, l'essoufflement, la toux, le manque d'énergie, la perte d'appétit et la vulnérabilité aux infections dans une certaine mesure, mais les patients souhaiteraient obtenir une meilleure maîtrise de ces symptômes.
- Les patients souhaiteraient avoir à leur disposition des traitements qui diminuent l'essoufflement, la toux et la fatigue et qui améliorent leur appétit. Ils aimeraient être plus résistants aux infections et avoir une plus grande vitalité. Ils espéreraient avoir à terme une meilleure qualité de vie et une meilleure fonction pulmonaire.
- L'un des groupes de défense des patients soutient l'harmonisation des conditions d'admissibilité au traitement par le mépolizumab, le reslizumab ou le benralizumab dans les recommandations du CCEM; il considère que c'est l'occasion de s'attaquer aux questions problématiques de la réversibilité, qui devrait être retirée des critères cliniques, de l'âge précisé dans l'indication, pour élargir le plus possible la gamme d'âges, et de l'accès disparate d'une province à une autre.

Comparaison des recommandations du CCEM

Dans les recommandations du CCEM, l'indication du remboursement du mépolizumab, du reslizumab et du benralizumab est la même : en tant que médicament d'appoint dans le traitement d'entretien de l'asthme éosinophilique grave insuffisamment maîtrisé par un CSI et un autre antiasthmatique ou plus. La recommandation sur le reslizumab précise que l'asthme doit être insuffisamment maîtrisé par un CSI à une dose intermédiaire ou élevée, tandis que les recommandations sur le mépolizumab et le benralizumab indiquent que l'asthme doit être insuffisamment maîtrisé par un CSI à une dose élevée.

Le critère du nombre d'éosinophiles dans le sang est l'un des plus hétérogènes dans les recommandations du CCEM au sujet du mépolizumab, du reslizumab et du benralizumab parce que dans les études pivots sur ces trois inhibiteurs de l'IL-5, ce critère est différent. Dans la recommandation à propos du reslizumab, le nombre d'éosinophiles sanguins doit être égal ou supérieur à 400 cellules/ μ l à l'instauration du traitement. Dans la recommandation au sujet du benralizumab, le taux d'éosinophiles sanguin doit être égal ou supérieur à 300 cellules/ μ l et le patient doit avoir subi au moins deux exacerbations d'importance clinique dans les 12 derniers mois ou le taux d'éosinophiles doit être égal ou supérieur à 150 cellules/ μ l et le patient doit faire un usage continu d'un CSO. Dans la recommandation au sujet du mépolizumab, le taux d'éosinophiles sanguin doit être égal ou supérieur à 150 cellules/ μ l à l'instauration du traitement ou un taux égal ou supérieur à 300 cellules/ μ l dans les 12 derniers mois. L'usage quotidien d'un CSO est requis pour être admissible au traitement par le mépolizumab, tandis qu'aucune condition à propos d'un CSO n'est précisée pour ce qui est du reslizumab.

Les recommandations du CCEM au sujet du mépolizumab et du benralizumab abondent dans le même sens pour ce qui est du nombre d'épisodes d'exacerbation d'importance clinique dans les 12 mois avant l'instauration du traitement (au moins deux), et ni l'une ni l'autre n'exigent que la maîtrise de l'asthme soit évaluée au moyen d'un questionnaire comme l'ACQ. La recommandation à propos du reslizumab précise un épisode d'exacerbation ou plus dans les 12 mois précédant le début du traitement ainsi qu'un score ACQ-7 égal ou supérieur à 1,5 point.

La réversibilité de la constriction bronchique après l'utilisation d'un bronchodilatateur (12 % ou 200 ml) établie à la spirométrie est un préalable au remboursement du mépolizumab et du reslizumab dans les recommandations du CCEM, mais pas dans celle à propos du benralizumab.

Les fumeurs au moment de l'instauration du traitement ne sont pas admissibles au remboursement du benralizumab, tandis que cela n'est pas une condition dans les recommandations sur le mépolizumab et le reslizumab. De plus, le CCEM précise que le reslizumab

et le benralizumab ne devraient pas être employés avec un autre médicament biologique dans le traitement de l'asthme, mais il n'a pas prévu cette condition dans sa recommandation au sujet du mépolizumab, premier inhibiteur de l'IL-5 examiné par le PCEM dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave.

Les trois recommandations du CCEM posent comme condition que la prise en charge des patients relève d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.

Comparaison des études sur les inhibiteurs de l'IL-5

Dans son rapport produit dans le cadre de la demande d'avis, le PCEM compare les études retenues pour les besoins de ses examens du mépolizumab, du reslizumab et du benralizumab sur les plans des critères d'admissibilité, des caractéristiques initiales des patients, des effets bénéfiques et des risques. Cette information est cruciale pour comprendre le corpus de données probantes et cerner le cas échéant les similitudes cliniques entre le mépolizumab, le reslizumab et le benralizumab.

Dans son évaluation du benralizumab, le PCEM a examiné trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu, les études CALIMA, SIROCCO et ZONDA. Les deux premières ont recruté des patients atteints d'asthme éosinophilique grave non maîtrisé par un traitement combinant un CSI à dose élevée et un BALA. L'étude ZONDA a été menée auprès de patients atteints d'asthme éosinophilique grave devant faire un usage continu (pendant au moins six mois) d'un CSO pour maîtriser leur maladie.

Dans son évaluation du mépolizumab, le PCEM a examiné deux ECR à double insu, les études MENSA et SIRIUS. La première a recruté des patients atteints d'asthme éosinophilique grave traités par un CSI à dose élevée et un autre antiasthmatique ou plus. La seconde a recruté des patients traités par un CSI à dose élevée, un autre antiasthmatique ou plus et un CSO à une dose allant de 5 mg à 35 mg par jour.

Dans son évaluation du reslizumab, le PCEM a examiné quatre ECR à double insu : deux essais cliniques pivots identiques (les études 3082 et 3083) et deux essais cliniques à l'appui (études 3081 et 3084). Les deux premières ont recruté des patients traités par un CSI à une dose intermédiaire ou élevée avec ou sans autres antiasthmatiques et dont le taux d'éosinophiles sanguin est accru (≥ 400 cellules/ μl).

Les critères d'inclusion des études SIROCCO et CALIMA (benralizumab) et MENSA (mépolizumab) sont les mêmes en ce qui concerne l'âge, le nombre d'épisodes d'exacerbation étayés dans les 12 derniers mois, le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) avant usage d'un bronchodilatateur et la réversibilité après usage d'un bronchodilatateur dans le critère du VEMS. Les trois essais cliniques s'entendent également pour exclure les patients atteints d'une maladie pulmonaire importante autre que l'asthme, les fumeurs ou les anciens fumeurs aux antécédents de tabagisme de 10 paquets-années, les patients ayant pris un médicament biologique commercialisé (p. ex., omalizumab) ou expérimental dans les quatre derniers mois (études SIROCCO et CALIMA) ou les 130 derniers jours (étude MENSA) et les patients aux antécédents de cancer en rémission pendant moins de 12 mois. Les études retenues pour les besoins de l'examen du reslizumab ont les mêmes critères d'inclusion pour ce qui est de l'âge et de la réversibilité minimale de 12 % de l'obstruction bronchique que les études MENSA, SIROCCO et CALIMA. Elles sont également semblables aux autres en ce qu'elles excluent les patients atteints d'une maladie pulmonaire importante autre que l'asthme et les fumeurs, et semblables aux études SIROCCO et CALIMA en ce que, dans les critères d'inclusion, figure le score minimal de 1,5 au questionnaire ACQ (questionnaire ACQ-7 dans les essais cliniques retenus pour l'examen du reslizumab et questionnaire ACQ-6 dans les études SIROCCO et CALIMA).

Les critères d'inclusion des études ZONDA (benralizumab) et SIRIUS (mépolizumab) sont les mêmes en ce qui a trait au nombre d'éosinophiles dans le sang périphérique à la première consultation (≥ 150 cellules/ μl), à l'usage d'un CSO (traitement continu pendant au moins six mois consécutifs tout juste avant la première consultation dans l'étude ZONDA et traitement d'entretien par un corticostéroïde systémique dans les six mois précédant la première consultation dans l'étude SIRIUS), au VEMS < 80 % de la valeur escomptée avant l'usage d'un bronchodilatateur, à l'asthme étayé par la réversibilité de l'obstruction bronchique, la réversibilité avérée, l'hyperréactivité des voies respiratoires ou la variabilité du passage de l'air. Quant aux critères d'exclusion, les trois études excluent les patients atteints d'une maladie pulmonaire importante autre que l'asthme, les fumeurs et les anciens fumeurs aux antécédents de tabagisme de 10 paquets-années, les patients ayant pris un médicament biologique commercialisé (p. ex., omalizumab) ou expérimental dans les quatre derniers mois (étude ZONDA) ou les 130 derniers jours (étude SIRIUS).

Apparemment, les patients des études sur le benralizumab ou le reslizumab prennent un CSI à dose élevée (dose quotidienne totale moyenne > 500 µg de propionate de fluticasone ou l'équivalent) au début de l'étude, quoique d'après la distribution des doses quotidiennes, une certaine proportion des patients des études sur le reslizumab prennent le CSI à une dose moyenne. L'étude MENSA sur le mépolizumab ne présente pas la distribution des doses quotidiennes de CSI au début, elle mentionne seulement que 100 % des patients prennent un CSI à dose élevée conformément au critère d'inclusion.

Le taux d'éosinophiles initial moyen va de 590 à 710 cellules/µl dans trois des quatre études sur le reslizumab (280 cellules/µl dans l'étude 3084) et de 480 à 490 cellules/µl dans les études CALIMA et SIROCCO (benralizumab). L'étude MENSA ne dit rien du taux d'éosinophiles initial moyen.

Les antécédents d'épisodes d'exacerbation dans les 12 mois précédant le début de l'étude varient dans les études sur le mépolizumab, le reslizumab ou le benralizumab; toutefois, le nombre moyen d'épisodes d'exacerbation dans deux des quatre études sur le reslizumab (les études 3081 et 3084 ne présentent pas de données à ce sujet) et dans les études SIROCCO et CALIMA (benralizumab) est d'environ deux ou plus. Le nombre moyen d'épisodes d'exacerbation avant la répartition aléatoire n'est pas mentionné dans l'étude MENSA (mépolizumab), mais plus de la moitié des patients répartis de manière aléatoire dans les groupes de traitement ont traversé trois épisodes à tout le moins dans les 12 mois précédents.

Les patients prenant un CSO au début de l'étude sont plus nombreux dans l'étude MENSA (mépolizumab) que dans les études CALIMA et SIROCCO (benralizumab; respectivement 30 % et 13 %). Dans l'étude MENSA, les patients prenant un CSO le prennent comme traitement d'entretien, mais rien ne précise si les patients des études CALIMA et SIROCCO qui en prennent un le prennent de manière continue lorsque l'évaluation initiale est effectuée. Environ 15 % des patients des études 3082 et 3083 sur le reslizumab sont dépendants d'un CSO. Les deux autres études sur le reslizumab ont exclu les patients faisant un usage systémique d'un corticostéroïde dans les 30 jours du recrutement.

Les études d'épargne du CSO avec benralizumab (ZONDA) ou mépolizumab (SIRIUS) sont en général similaires quant aux caractéristiques initiales, sauf que l'étude ZONDA a inclus des patients au taux d'éosinophiles moyen plus haut (583 cellules/µl comparativement à 380 cellules/µl) et un plus grand nombre de patients n'ayant jamais fumé (80,4 % comparativement à 60,5 %). Il n'y a pas d'étude d'épargne du CSO avec le reslizumab.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM lors de la recommandation originale

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR sur le reslizumab, une métaanalyse en réseau transmise par le fabricant et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également tenu compte des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave et des observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes d'asthme.

Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts de patients, l'Association nationale des patients asthmatiques rattachée à la Société canadienne de l'asthme (ASC) et les British Columbia Lung Groups/British Columbia Lung Association (BCLG), ont présenté des observations. L'information transmise par l'ASC provient de 24 entrevues avec des patients et d'un sondage quantitatif en ligne auprès de 200 personnes atteintes d'asthme grave, effectués par l'ASC en 2014. L'association BCLG n'a pas précisé les méthodes de collecte de l'information. Voici en résumé les principales observations des groupes de défense des patients :

- Les symptômes de l'asthme, notamment l'essoufflement, la toux, la respiration sifflante, la vulnérabilité aux infections et la fatigue, ont des répercussions néfastes sur les patients dans leurs activités courantes. Plus précisément, les patients font état d'une diminution de l'activité physique et du rendement au travail ou à l'école, et d'isolement social dû à la stigmatisation dont fait l'objet la maladie. Les patients soulignent également les fréquentes visites aux urgences dans les 12 derniers mois.
- Pour les patients, l'inefficacité réelle ou perçue, les effets indésirables désagréables et les contraintes financières qui entravent l'accès aux médicaments sont des obstacles à la maîtrise optimale de l'asthme. Les patients sont particulièrement préoccupés

par le recours à la corticothérapie orale (systémique) en cas de maîtrise insuffisante de l'asthme par un CSI. La corticothérapie systémique entraîne des effets indésirables à court et à long terme. Les patients mentionnent également une baisse de productivité en raison de la maladie, des rendez-vous médicaux et du temps de déplacement connexe.

- Il y a des besoins à combler dans le traitement de l'asthme grave pour les patients dont les symptômes et les exacerbations ne sont pas maîtrisés par les options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle. Des thérapies qui vont au-delà du traitement symptomatique et qui améliorent la fonction pulmonaire dans l'ensemble sont nécessaires.

Bien que l'administration du médicament par perfusion au cabinet du médecin soit un sujet de préoccupation pour certains patients, la fréquence mensuelle d'administration du médicament vient atténuer cette préoccupation.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur quatre ECR à double insu : deux essais cliniques pivots identiques de 52 semaines (études 3082 et 3083) et deux essais cliniques à l'appui de 16 semaines (études 3081 et 3084), qui comparent le reslizumab à raison de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse (IV) toutes les 4 semaines au placebo. Dans tous les essais cliniques, les participants sont des patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé par un CSI à dose intermédiaire ou élevée et, pour certains, par un ou d'autres antiasthmatiques; ces médicaments sont maintenus durant la période de traitement à double insu. Les études 3082, 3084 et 3081 ont recruté des participants dont la numération sanguine des éosinophiles est élevée (≥ 400 cellules/ μ l à la sélection). Dans l'ensemble, 489, 464, 315 (seulement 211 couverts par la revue systématique du PCEM une fois exclus les patients répartis de manière aléatoire dans un groupe où le médicament est employé à une dose non autorisée) et 496 (492 couverts par la revue systématique du PCEM) patients sont répartis de manière aléatoire dans les divers groupes d'intervention des études 3082, 3083, 3081 et 3084.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- L'exacerbation qui désigne l'aggravation des signes ou des symptômes de l'asthme nécessitant le recours à la corticothérapie systémique ou l'augmentation de la dose du CSI pendant trois jours au minimum ou un traitement de l'asthme en urgence, y compris la visite imprévue au cabinet du médecin, la visite aux urgences aux fins de traitement ou l'hospitalisation sur le motif de l'asthme.
- Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) — l'écart minimal cité d'amélioration du VEMS perceptible par le patient adulte est de 230 ml.
- Le questionnaire ACQ-7 — questionnaire à remplir en fonction de l'information rapportée par le patient et qui mesure l'efficacité du traitement de l'asthme dans la semaine écoulée. Il porte sur sept aspects, cinq ayant trait aux symptômes, un à l'utilisation de secours d'un bronchodilatateur et un au pourcentage de la valeur normale prévue du VEMS. La note de 0 correspond à l'asthme bien maîtrisé, alors que la note de 6 correspond à l'asthme très mal maîtrisé. L'écart minimal d'importance clinique estimé pour toutes les versions du questionnaire ACQ est de 0,5 point.
- Le questionnaire sur la qualité de vie du patient asthmatique (AQLQ [Asthma Quality of Life Questionnaire]) — 32 questions sur la qualité de vie réparties dans quatre domaines (symptômes, limitation des activités, état émotionnel et déclencheurs environnementaux). Le patient répond aux questions selon une échelle de 7 points allant de 7 (aucune incapacité) à 1 (incapacité grave), en fonction de son état des deux semaines précédentes. L'écart minimal d'importance clinique est estimé à 0,5 point.
- L'indice d'utilité ASUI (Asthma Symptom Utility Index) — questionnaire à 11 items ayant trait à des aspects rapportés par le patient, qui évalue la fréquence et la gravité des symptômes de l'asthme et les effets indésirables du traitement, avec une pondération selon les préférences du patient. La note va de 0 à 1, plus elle est basse, plus les symptômes de l'asthme sont graves. L'écart minimal d'importance clinique est estimé à 0,09 point.
- Les événements indésirables graves (EIG), les événements indésirables (EI) dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'EI.

Le principal résultat d'intérêt dans les études 3082 et 3083 est la fréquence des exacerbations durant la période à l'étude de 52 semaines. Les paramètres d'intérêt secondaire sont la variation du VEMS initial, de la note aux questionnaires ACQ et AQLQ, et

de l'indice ASUI et le délai de première exacerbation. Dans l'étude 3081, la variation du VEMS initial en 16 semaines représente le principal résultat d'intérêt, tandis que dans l'étude 3084, la variation du VEMS initial en 16 semaines en fonction du taux d'éosinophiles initial est le principal résultat d'intérêt.

Efficacité

Dans les essais cliniques pivots de 52 semaines, les patients traités par le reslizumab traversent moins d'épisodes d'exacerbation correspondant aux critères cliniques que les patients prenant le placebo (étude 3082 : rapport de taux ajusté de 0,50; IC à 95 % de 0,37 à 0,67; $P < 0,0001$; étude 3083 : rapport de taux ajusté de 0,41; IC à 95 % de 0,28 à 0,59; $P < 0,0001$).

Le délai de première exacerbation est statistiquement plus long avec le reslizumab qu'avec le placebo; le rapport des risques instantanés ajusté est de 0,58 (IC à 95 % de 0,44 à 0,75) dans l'étude 3082 et de 0,49 (IC à 95 % de 0,35 à 0,67) dans l'étude 3083.

Dans les études 3082 et 3083, les différences entre les groupes quant au changement noté la semaine 16 aux questionnaires AQLQ et ACQ-7, et à l'indice ASUI sont statistiquement significatives, illustrant la supériorité du reslizumab sur le placebo, mais elles ne dépassent pas l'écart minimal d'importance clinique établi pour ces paramètres.

La différence entre le reslizumab et le placebo quant à la variation du VEMS en 16 semaines par rapport à la valeur initiale est modeste dans les essais cliniques d'appui (différence moyenne [DM] ajustée de 0,07 l à 0,17 l) et dans les essais cliniques pivots (DM ajustée allant de 0,07 l à 0,10 l).

Effets néfastes (innocuité)

La majorité des patients ont rapporté un EI à tout le moins durant les essais cliniques (essais cliniques pivots de 52 semaines : 76 % à 87 %; essais cliniques de 16 semaines : 55 % à 74 %). L'asthme, la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures et la céphalée sont les EI les plus courants.

Dans les essais cliniques pivots de 52 semaines, des EIG sont rapportés plus fréquemment dans le groupe du placebo (10 % à 14 %) que dans le groupe du reslizumab (8 % à 10 %); dans les essais cliniques de 16 semaines, 1 % à 4 % des patients prenant le placebo et 4 % des patients traités par le reslizumab font état d'un EIG.

La fréquence des abandons de traitement pour cause d'EI va de 2 % à 7 % dans les groupes du reslizumab et de 3 % à 12 % dans les groupes du placebo.

Cinq patients ont manifesté une réaction anaphylactique, tous des patients répartis de manière aléatoire dans un groupe du reslizumab. Trois des réactions se sont produites durant la perfusion de reslizumab ou peu après, et l'on a cessé le traitement par le reslizumab chez ces patients.

Comparaisons de traitements indirectes

Sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité, le reslizumab à la dose de 3,0 mg/kg est comparé indirectement à [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Cout et rapport cout/efficacité

Le reslizumab est offert en solution pour perfusion IV au prix de 640 \$ le flacon de 10 mg/l. Le cout annuel du traitement va de 8 349 \$ à 33 394 \$ selon que le poids du patient est de 30 kg (un flacon aux 28 jours) ou de 120 kg (4 flacons aux 28 jours).

La principale analyse économique du fabricant prend la forme d'une analyse cout/utilité comparant le reslizumab couplé au traitement de référence (BALA, corticostéroïde oral et antagoniste des récepteurs des leucotriènes) au traitement de référence seul chez les patients pour qui est prévu le médicament conformément à l'indication autorisée par Santé Canada. Le modèle consiste en un arbre décisionnel pour la réponse thérapeutique puis en des cycles Markov comprenant trois états de santé : asthme au jour le jour, exacerbation et décès. Le patient qui répond au reslizumab dans les 16 premières semaines de traitement poursuit ce traitement pendant 10 ans avant de passer au traitement de référence seul durant le reste de l'horizon temporel du modèle (50 ans). Le fabricant fait état d'un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 256 000 \$ l'AVAQ pour le reslizumab couplé au traitement de référence comparativement au seul traitement de référence. De l'avis du PCEM, plusieurs aspects de l'analyse cout/utilité du fabricant en limitent la portée : la surestimation du bénéfice du reslizumab d'après l'hypothèse d'une survie accrue par rapport au traitement de référence seul, ce que n'appuient pas les données cliniques disponibles; la surestimation du taux de mortalité due à l'asthme; l'utilité supplémentaire appliquée au traitement par le reslizumab; les coefficients d'utilité tirés d'une échelle de validité incertaine; l'incertitude quant au caractère applicable en pratique clinique canadienne de la définition de la réponse thérapeutique établie pour les besoins de la modélisation.

Le PCEM a procédé à ses propres analyses pour pallier ces limites; il a ainsi supprimé l'avantage de survie associé au reslizumab par rapport au traitement de référence et l'avantage d'utilité accordé aux patients traités par le reslizumab, il a diminué le taux de mortalité liée à l'asthme et revu le cout du traitement de référence et la répartition du poids des patients. En fonction de ces hypothèses révisées, il en arrive dans son analyse de référence au RCUD de 888 000 \$ l'AVAQ pour le reslizumab combiné au traitement de référence comparativement au traitement de référence seul. Le prix devra baisser de 95 % pour que le RCUD du reslizumab combiné au traitement de référence comparativement au traitement de référence seul diminue en deçà des 50 000 \$ l'AVAQ ou de 89 % pour qu'il soit de 100 000 \$ l'AVAQ.

Le fabricant a présenté également une analyse de minimisation des couts (AMC) à titre de supplément d'information; l'analyse compare le reslizumab à deux médicaments biologiques en vertu du postulat, appuyé par une métaanalyse en réseau financée par le fabricant, voulant que ces trois médicaments soient de même innocuité et efficacité. D'après cette analyse, le cout annuel du traitement par le reslizumab est moindre que celui du traitement par le mépolizumab ou l'omalizumab. Le PCEM a relevé des limites dans l'AMC, notamment une grande incertitude quant à l'efficacité comparative du reslizumab et de l'omalizumab, la surestimation possible de l'utilisation du traitement par l'omalizumab et la sous-estimation probable des couts liés au reslizumab. Le PCEM n'ayant pu valider la conclusion de la métaanalyse en réseau du fabricant voulant que les médicaments biologiques comparés soient tout aussi efficaces les uns que les autres, il estime que l'AMC pour les comparer n'est sans doute pas la méthode appropriée.

Demande de clarification

Les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM ont présenté une demande de clarification durant la période d'embargo de la recommandation à propos du mépolizumab. Ils ont demandé au CCEM d'étudier toutes les possibilités d'harmoniser les recommandations au sujet du mépolizumab, du reslizumab et du benralizumab. La recommandation du CCEM présente les diverses comparaisons établies et les critères que le Comité a pu harmoniser dans ses recommandations au sujet des trois inhibiteurs de l'IL-5.

Membres du CCEM

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

Réunion du 16 janvier 2019 (première réunion)

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 20 mars 2019 (reconsidération et clarification)

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun