



## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Ibrutinib (Imbruvica)

**Indication** : En combinaison avec le vénétoclax dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique jamais traitée auparavant chez l'adulte, notamment en présence d'une délétion 17p.

**Promoteur** : Janssen

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions.



## Résumé

### **Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Imbruvica?**

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Imbruvica, en combinaison avec le vénétoclax, dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant jamais été traitée chez l'adulte, notamment en présence d'une délétion 17p, abrégée del(17p), sous réserve de certaines conditions.

#### **Quels sont les patients admissibles?**

En combinaison avec le vénétoclax, Imbruvica n'est remboursé que dans le traitement de la LLC jamais traitée auparavant chez l'adulte ( $\geq 18$  ans), notamment en présence d'une del(17p). Les personnes admissibles doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste). Les personnes ayant subi une opération lourde dans les quatre semaines précédant la première dose du traitement à l'étude ainsi que celles présentant un trouble de la coagulation, une atteinte au système nerveux central, un syndrome de Richter ou une anémie hémolytique auto-immune ou une thrombopénie non maîtrisée ne sont pas admissibles au remboursement.

#### **Quelles sont les conditions de remboursement?**

Le traitement combiné par Imbruvica et le vénétoclax ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un hématologue ou un oncologue possédant une expertise et une expérience du traitement de la LLC et de la surveillance du traitement, et si le coût pour les régimes d'assurance ne dépasse pas celui du traitement par le comparateur le moins cher remboursé dans le traitement de la LLC. Les personnes dont la maladie progresse pendant le traitement ou qui ne tolèrent pas le médicament cessent d'être admissibles au remboursement.

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

- Selon les données probantes de deux essais cliniques, Imbruvica, en combinaison avec le vénétoclax, procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients atteints de LLC.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS des données d'économie de la santé, Imbruvica, en combinaison avec le vénétoclax, ne représentait pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité a déterminé que les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un coût plus élevé pour le traitement de la LLC par Imbruvica, en combinaison avec le vénétoclax, par rapport à d'autres comparateurs remboursés.



## Résumé

- Imbruvica, en combinaison avec le vénétoclax, répond aux besoins des patients d'avoir davantage d'options de traitement de la LLC qui soient mieux tolérés et dont le profil de toxicité soit meilleur que celui des immunochimiothérapies et des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), en monothérapie, offerts actuellement.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Imbruvica, en combinaison avec le vénétoclax, devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 15,4 millions de dollars sur les trois prochaines années. L'impact budgétaire estimé est fortement influencé par les hypothèses concernant la proportion de patients prévalents chez qui on amorcerait un traitement après une période de surveillance attentive.

### Autres renseignements

#### Qu'est-ce que la leucémie lymphoïde chronique?

La LLC est une maladie dans laquelle il y a une croissance et une accumulation démesurée de petits lymphocytes B matures dans différentes parties du corps, comme le sang, la moelle osseuse, les nœuds lymphatiques et le tissu lymphoïde. Les symptômes des patients atteints de LLC ressemblent à ceux du lymphome, soit de la fièvre, des frissons, des sueurs nocturnes et une perte de poids non voulue. Parmi les autres signes courants, on compte la fatigue, l'enflure des nœuds lymphatiques ou une splénomégalie. Cependant, certains patients ne présentent aucun symptôme visible. La LLC est le type de leucémie le plus courant dans les pays occidentaux; d'après les statistiques canadiennes sur le cancer de 2018, l'incidence des LLC était de 6,0 pour 100 000 personnes (soit 1 725 nouveaux cas).

#### Besoins non comblés en matière de leucémie lymphoïde chronique

Il n'existe pas de traitement curatif de la LLC; par conséquent, les patients ont besoin d'un traitement permanent. Ils peuvent aussi arrêter de répondre aux traitements actuels ou présenter une rechute en raison de l'apparition d'une résistance des cellules tumorales. Ils pourraient également ne pas tolérer les effets toxiques et les interactions médicamenteuses des traitements actuels.

#### Combien coûte Imbruvica?

Le traitement par Imbruvica, en combinaison avec le vénétoclax, devrait coûter environ 214 852 \$ pour 15 cycles de 28 jours.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ibrutinib, en combinaison avec le vénétoclax, dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique jamais traitée auparavant chez l'adulte, notamment en présence d'une délétion 17p, ou del(17p), sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

## Justification

Les données probantes issues d'un essai clinique randomisé (ECR) ouvert de phase III (GLOW) et d'un essai international à cohortes multiples de phase II (CAPTIVATE) indiquent que le traitement par l'ibrutinib combiné au vénétoclax (combinaison IV) procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients atteints de LLC. L'essai GLOW (N = 211) montre une différence statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) entre les combinaisons IV et CO (chlorambucil et obinutuzumab) sur le plan de la survie sans progression (SSP) des patients ne présentant pas de del(17p) et non admissibles à la fludarabine. Lors de l'essai GLOW, la SSP médiane n'avait pas encore été atteinte dans le groupe recevant l'ibrutinib combiné au vénétoclax, tandis qu'elle était de 21,0 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 27,53 à 28,58 mois) dans le groupe recevant la combinaison CO. Le rapport des risques instantanés (RRI) relatif à la SSP, déterminé par un comité d'examen indépendant (CEI), est de 0,216 (IC à 95 % de 0,131 à 0,357;  $p < 0,0001$ ), et donne l'avantage à la combinaison IV comparativement à la combinaison CO. L'essai CAPTIVATE montre également une différence statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) entre le taux de réponse complète (RC) d'importance clinique, déterminé par le chercheur, qui atteint 55,9 % (IC à 95 % de 47,5 % à 64,2 %) dans la cohorte de patients (N = 159) ne présentant pas de del(17p), admissibles à la fludarabine et ayant reçu la combinaison IV pendant une durée fixe, et le taux minimal prédéfini, qui n'est que de 37 %. Le taux de RC est de 55,3 % (IC à 95 % de 47,6 % à 63,1 %) chez l'ensemble des patients traités et de 50,0 % (IC à 95 % de 28,1 % à 71,9 %) chez ceux présentant une del(17p). Cependant, compte tenu des limites importantes des comparaisons de traitement indirectes (CTI) effectuées à partir d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIA) et de données individuelles sur les patients tirées d'études observationnelles, on ne peut tirer aucune conclusion définitive quant au bénéfice relatif du traitement par la combinaison IV comparativement aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) offerts (c.-à-d. l'ibrutinib, le zanubrutinib et l'acalabrutinib), aux combinaisons BR (bendamustine et rituximab) ou VO (vénétoclax et obinutuzumab) chez les patients atteints de LLC, qu'ils soient ou non admissibles à la fludarabine.

Le CEEP reconnaît le besoin d'options de traitement supplémentaires de la LLC, et en particulier de traitements mieux tolérés et dont le profil de toxicité soit meilleur que celui des immunochimiothérapies et des inhibiteurs de la BTK en monothérapie employés actuellement. Dans ce contexte, les patients atteints de la LLC et les cliniciens reconnaissent la valeur ajoutée clinique d'un traitement oral ciblé par l'ibrutinib, en combinaison avec le vénétoclax, bien toléré dans cette population. Les observations des groupes de défense des intérêts des patients soulignent un besoin de traitements administrés pendant une durée limitée qui procurent une rémission et une maîtrise des symptômes plus longues, et améliorent la qualité de vie tout en présentant moins d'effets secondaires. Compte tenu de l'ensemble des données probantes, le CEEP

conclut que l'ibrutinib, en combinaison avec le vénétoclax, comble certains besoins soulevés par les patients, car il constitue une autre option de traitement administré à durée fixe par voie orale qui peut prolonger la rémission.

En raison des limites du modèle pharmacoéconomique, il est impossible d'estimer le rapport cout/efficacité différentiel de la combinaison IV par rapport à tout autre comparateur. Le CEEP a donc examiné les résultats d'une analyse comparant uniquement les couts des médicaments. Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'ibrutinib et le vénétoclax et aux prix accessibles au public pour les autres schémas de comparaison, le cout d'acquisition des médicaments est plus élevé pour la combinaison IV que pour les combinaisons CO et VO dans la population non admissible à la fludarabine, et que pour les combinaisons BR et FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) dans la population admissible. Par cycle de traitement, le cout de la combinaison IV est également plus élevé que celui de l'acalabrutinib ou de l'ibrutinib, administrés en monothérapie. Comme on ne peut tirer de conclusion sur l'efficacité comparative de la combinaison IV par rapport aux autres comparateurs, le cout total de la combinaison IV ne devrait pas dépasser celui du traitement le moins cher remboursé dans ce contexte.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. La LLC n'a jamais été traitée chez l'adulte (≥ 18 ans), notamment en présence d'une del(17p).	Les données probantes issues de l'essai GLOW et de la cohorte de l'essai CAPTIVATE traitée pendant une durée fixe montrent que la combinaison IV procure un bénéfice d'importance clinique par rapport à la combinaison CO chez les patients atteints de LLC non admissibles à la fludarabine, et par rapport à un seuil prédéfini, chez ceux qui y sont admissibles.	—
2. Les patients ont un bon indice fonctionnel ECOG.	Nous n'avons pas trouvé de données probantes démontrant un bénéfice de la combinaison IV chez les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est supérieur à 2 au départ. L'essai GLOW et la cohorte de l'essai CAPTIVATE traitée pendant une durée fixe n'ont inclus que des patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0, 1 ou 2.	—
3. Les patients ne se trouvent pas dans l'une des situations suivantes : 3.1. opération lourde dans les quatre semaines précédant la première dose du traitement à l'étude; 3.2. trouble de l'hémostase; 3.3. atteinte du SNC;	Nous n'avons pas trouvé de données probantes démontrant un bénéfice de la combinaison IV chez les patients ayant subi une opération lourde dans les quatre semaines précédant la première dose du traitement à l'étude, un trouble de l'hémostase, une atteinte du SNC, le syndrome de Richter ou une anémie hémolytique auto-immune ou	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
3.4. syndrome de Richter; 3.5. anémie hémolytique auto-immune ou thrombopénie non maitrisée.	thrombocytopénie non maitrisée, car l'essai GLOW et la cohorte de l'essai CAPTIVATE traitée pendant une durée fixe n'ont pas inclus ces groupes de patients.	
<b>Renouveau</b>		
4. Le renouvellement du remboursement de la combinaison IV se fonde sur des évaluations cliniques effectuées tous les 1 à 3 mois et conformes à celles réalisées pour le traitement de référence.	Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, la réponse au traitement est évaluée en fonction des variations de numération dans le sang périphérique, qui peut facilement être mesurée par le clinicien traitant des patients. Le clinicien expert mentionne que les examens de la moelle osseuse ne sont pas souvent répétés dans la pratique clinique, mais qu'ils l'ont été dans le cadre des essais cliniques conformément aux critères définis pour la réponse au traitement.	—
<b>Arrêt du traitement</b>		
5. Le traitement par l'ibrutinib combiné au vénétoclax cesse dans les éventualités suivantes : 5.1. progression de la maladie selon les critères d'évaluation de la réponse de l'IWCLL; 5.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.	Nous n'avons pas trouvé de données probantes démontrant qu'il serait efficace de poursuivre le traitement par l'ibrutinib combiné au vénétoclax après la progression de la maladie.	—
<b>Prescription</b>		
6. L'ibrutinib combiné au vénétoclax est prescrit par un hémato-oncologue ayant de l'expérience et une expertise du traitement de la LLC et de la surveillance thérapeutique.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit uniquement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale et en temps opportun.	—
<b>Prix</b>		
7. Le prix de la combinaison IV est négocié afin que le cout de ce traitement pour les régimes d'assurance médicaments n'excède pas celui du traitement par le comparateur le moins cher remboursé dans le traitement de la LLC.	Compte tenu des limites associées aux données comparatives directes et à l'impossibilité de tirer des conclusions des CTI, on ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour justifier le paiement d'un surcout pour la combinaison IV par rapport au comparateur le moins cher remboursé dans le traitement de la LLC. La combinaison IV étant un schéma à dose fixe, une réduction de prix pourrait s'avérer nécessaire afin que le cout de ce traitement pour le système de santé soit comparable à celui d'autres schémas thérapeutiques.	<p>Pour chaque cycle de traitement, le prix de la combinaison IV est plus élevé que celui des combinaisons CO, VO, BR et FCR, qui sont également des schémas à dose fixe.</p> <p>Par cycle de traitement, la combinaison IV coute également plus chers que l'acalabrutinib ou l'ibrutinib utilisés en monothérapie. Ces traitements étant administrés jusqu'à la progression de la maladie, leur cout total pour le système de santé dépend donc de la durée de la survie sans progression.</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
8. La faisabilité de l'adoption du traitement est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

BR = bendamustine et rituximab; CO = chlorambucil et obinutuzumab; CTI = comparaison de traitement indirecte; del(17p) = délétion de 17 p; DDR = durée de la réponse; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FCR = fludarabine, cyclophosphamide et rituximab; IV = ibrutinib et vénétoclax; IWCLL = International Workshop on chronic lymphocytic leukemia; LLC = leucémie lymphoïde chronique; SNC = système nerveux central

## Points de discussion

- Le CEEP examine la possibilité que la combinaison IV réponde aux besoins des patients et permette de réaliser des économies, étant donné qu'il s'administre par voie orale et pendant une durée fixe. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, si un patient obtient une réponse satisfaisante à ce traitement, il est probable qu'on le lui prescrive de nouveau, car la résistance au traitement n'est pas incontournable, ce qui peut représenter un avantage par rapport aux inhibiteurs de la BTK utilisés en continu. Par ailleurs, un traitement comme la combinaison IV qui s'administre pendant une durée fixe pourrait présenter un intérêt chez les patients plus âgés ou plus susceptibles atteints d'insuffisance rénale ou de fibrillation atriale, et être utilisé à la place des inhibiteurs de la BTK qui sont des traitements prolongés qui augmentent le risque d'effets indésirables chez ces patients.
- Bien que les patients atteints de LLC associée à une del(17p) soient inclus dans l'indication approuvée par Santé Canada, la cohorte de l'essai CAPTIVATE traitée pendant une durée fixe ne comptait qu'un petit nombre de ces patients (n = 20), ce qui peut avoir contribué à l'incohérence des résultats issus de l'analyse de ce sous-groupe. Il n'est donc pas certain que la combinaison IV procure de manière constante un bénéfice chez ces patients. Le CEEP prend note de la confiance du clinicien expert concernant l'efficacité des inhibiteurs de la BTK dans le traitement de la LLC associée à une del(17p), compte tenu des données probantes sur leur utilisation en monothérapie, notamment chez les patients présentant un risque génétique élevé.
- Le CEEP discute du groupe témoin de l'essai GLOW qui a reçu la combinaison CO, ce qui ne correspond pas au traitement de référence actuel. Selon le clinicien expert, la combinaison CO a été historiquement utilisée de manière occasionnelle comme traitement de référence dans une population plus âgée de patients atteints de LLC, mais pas nécessairement dans une population plus jeune. Les inhibiteurs de la BTK (ibrutinib, acalabrutinib et zanubrutinib) représentent des comparateurs plus pertinents dans le cadre d'une administration en continu, au même titre que l'ibrutinib ou le vénétoclax en monothérapie, les immunochimiothérapies BR et VO ou encore l'acalabrutinib et le zanubrutinib dans le cadre du traitement de première intention. La combinaison CO n'est pas couramment utilisée en première intention, mais de nombreux essais pivots l'ont utilisé dans leur groupe témoin comme traitement de première intention chez des patients non admissibles à la fludarabine. L'acalabrutinib a été approuvé dans le traitement

de la LLC à la suite des résultats d'un essai de phase III (ELEVATE TN) comparant l'acalabrutinib seul à l'acalabrutinib combiné à l'obinutuzumab et à la combinaison CO.

- Le promoteur a soumis les résultats de deux comparaisons indirectes ajustées par appariement (CIA) et deux études observationnelles réalisées à partir de données individuelles sur les patients, comparant la combinaison IV à des comparateurs pertinents au Canada. Les analyses comportent tout de même d'importantes limites importantes, qui pourraient restreindre l'interprétabilité des résultats d'efficacité comparative et mettre à mal la généralisabilité des résultats aux patients du Canada. À la lumière des données comparatives indirectes présentées, le CEEP ne peut tirer de conclusions fermes quant au bénéfice relatif de l'ibrutinib, des inhibiteurs de la BTK existants (c.-à-d. l'acalabrutinib et le zanubrutinib), ainsi que des schémas BR ou VO chez les patients atteints de LLC, qu'ils soient ou non admissibles à la fludarabine.
- Le CEEP examine également la rétroaction des groupes de patients, qui met l'accent sur leur expérience d'une meilleure tolérabilité de l'ibrutinib, en combinaison avec le vénétoclax, comparativement aux autres options thérapeutiques. L'amélioration de la survie, la bonne maîtrise des symptômes du cancer, le prolongement de la rémission et l'amélioration de la qualité de vie avec réduction au minimum des effets secondaires ont été établis par les patients comme des résultats importants. Cependant, compte tenu des limites des essais et des données probantes tirées des CTI, les bénéfices du schéma I et V sur la QVLS ou sur les effets indésirables par rapport aux autres options de traitement offertes doivent être interprétés avec prudence.
- L'étude CLL17, un essai clinique randomisé en cours de phase III, ouvert, multicentrique et prospectif, vise à comparer l'efficacité de l'ibrutinib administré de façon continue en monothérapie à celle des combinaisons VO et IV administrées pendant une durée fixe. Cette étude pourrait combler le manque de données probantes fournies par les comparaisons directes entre la combinaison IV et les comparateurs pertinents.
- Le modèle pharmacoéconomique manque de rigueur pour estimer le rapport cout/efficacité de la combinaison IV par rapport à l'un ou l'autre des comparateurs retenus, en raison de deux limites méthodologiques importantes. Premièrement, les méthodes utilisées pour déterminer l'appartenance à un état ne sont pas conformes aux exigences de la structure du modèle déclaré. Deuxièmement, le modèle ne réussit pas à intégrer l'intervalle sans traitement souhaité après la progression de la maladie à la suite du traitement de première intention, révélant d'autres préoccupations quant à sa validité apparente. Le CEEP n'est donc pas en mesure de déterminer le rapport cout/efficacité différentiel ni l'ampleur de la réduction de prix nécessaire.
- Le prix des médicaments de la combinaison IV par cycle de traitement est plus élevé que celui de l'acalabrutinib ou de l'ibrutinib en monothérapie. Cependant, la combinaison IV étant un schéma à dose fixe, le cout total d'acquisition de ces médicaments pour traiter un patient dont la maladie ne progresse pas pendant plus de 2,2 ans devrait être inférieur à celui de l'acalabrutinib en monothérapie. Quant aux économies globales pour le système de santé, elles sont difficiles à chiffrer, car elles dépendent de l'efficacité relative de chaque schéma thérapeutique et du risque d'effets indésirables.

- L'estimation de l'impact budgétaire est entachée d'une forte incertitude concernant le nombre réel de patients chez qui l'on amorce un traitement après une période de surveillance attentive. Selon le clinicien expert, l'estimation présentée est trop faible et on peut s'attendre à ce que le traitement soit mis en route chez un pourcentage beaucoup plus élevé de patients après une période de surveillance attentive. Cela permettrait au CEEP de disposer de plus d'information.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion** : Le 13 septembre 2023

**Absences** : Deux membres sont absents.

**Conflits d'intérêts** : Aucun

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, 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 chez un 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.

Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation. 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 par d'autres lois en vigueur au pays et accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition 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.