



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

ADALIMUMAB (Humira — AbbVie)

Indication : la rectocolite hémorragique ou colite ulcéreuse

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas inscrire l'adalimumab au prix indiqué sur la liste des médicaments couverts dans le traitement de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) active modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment ou est intolérant au traitement classique, y compris les corticostéroïdes, l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) (ULTRA 1 [N = 576] et ULTRA 2 [N = 518]) démontrent que l'adalimumab est supérieur au placebo dans l'induction d'une rémission de la rectocolite hémorragique en huit semaines. Dans l'essai ULTRA 2, l'adalimumab demeure supérieur au placebo dans l'induction d'une rémission en 52 semaines. Un troisième essai auprès de patients japonais (M10-447 [N = 274]) démontre également que l'adalimumab est supérieur au placebo dans l'induction d'une rémission clinique en 52 semaines.
2. L'effet bénéfique clinique, les risques et la rentabilité de l'adalimumab par rapport aux autres biomédicaments employés dans le traitement de la rectocolite hémorragique sont incertains.

À souligner :

- Par suite de l'examen des preuves cliniques, le CCEM estime qu'une baisse de prix augmenterait la probabilité d'une recommandation de couvrir le médicament sous réserve de critères cliniques ou de conditions.
- Le Comité fait remarquer que la proportion de patients en rémission clinique grâce à l'adalimumab est faible et que la petite taille de l'échantillon de l'essai ULTRA 1 et la méthode d'imputation des données au sujet des patients qui se sont retirés de l'essai ULTRA 2 ont sans doute influé sur l'estimation de l'effet.
- Le Comité note qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'adalimumab et le placebo quant à la proportion de patients manifestant une réponse clinique en huit semaines dans l'essai ULTRA 1. La monographie du biomédicament précise que si le patient ne répond pas à l'adalimumab en huit semaines de traitement, il y a lieu de le cesser.

Contexte :

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type immunoglobuline indiqué dans le traitement de diverses maladies, notamment la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant, la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse), l'hydradénite suppurée et le psoriasis. La demande d'examen adressée au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS porte sur le traitement de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) active modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment ou est intolérant au traitement classique comprenant la corticothérapie, l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Tel qu'il est mentionné dans la monographie, l'efficacité de l'adalimumab en cas de perte de réponse ou d'intolérance à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) n'est pas établie.

La posologie recommandée dans le traitement de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) est de 160 mg en injection sous-cutanée la semaine 0, de 80 mg la semaine 2 et de 40 mg toutes les deux semaines par la suite; l'adalimumab est employé seul ou associé à des médicaments d'usage courant dans le traitement de la rectocolite hémorragique.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : la revue systématique d'ECR sur l'adalimumab dans le traitement de la rectocolite hémorragique, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de colite ulcéreuse.

Observation de patients

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de défense des intérêts de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Durant les poussées de la maladie, les patients doivent composer avec la nécessité pressante et fréquente d'aller à la toilette, certains patients éliminant des selles jusqu'à 20 reprises dans une journée, voire plus, et des symptômes comme le saignement rectal et la diarrhée sanglante (qui peuvent entraîner de l'anémie), des crampes, la douleur abdominale, la fatigue ou la fluctuation du poids. En outre, les patients peuvent subir des manifestations extra-intestinales de la maladie, dont la fièvre, la polyarthrite, l'ulcération buccale ou cutanée, l'apparition de nodules endoloris et enflammés aux tibias, entre autres symptômes systémiques.
- Les symptômes de la maladie peuvent avoir un effet dévastateur sur l'état physique, l'état émotionnel et le bien-être social du malade, causant de l'anxiété et du stress, entraver les activités de la vie quotidienne et perturber le rendement au travail.
- Le traitement de la rectocolite hémorragique comporte plusieurs volets; il comprend notamment la maîtrise des symptômes et la prise en charge de l'inflammation sous-jacente. Les groupes de défense des intérêts de patients considèrent les biothérapies comme une solution de rechange à la chirurgie (qui ne guérit pas la maladie et peut entraîner de graves complications) pour les patients chez qui les traitements usuels échouent. Ils insistent sur le fait que les biomédicaments, bien qu'ils soient les options les plus efficaces dans bien des cas, ne sont pas accessibles à tous en raison de leur coût élevé.

- Les groupes de défense des patients voient l'adalimumab, qui s'administre par injection sous-cutanée, comme une option attrayante pour les patients en région rurale ou éloignée qui doivent se déplacer sur de grandes distances lorsqu'il s'agit d'un traitement par perfusion.
- Les deux groupes de défense de patients font remarquer l'atténuation possible avec le temps de l'effet d'une biothérapie efficace, d'où l'intérêt d'avoir à sa disposition plus d'un biomédicament.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur trois ECR à double insu. Les essais ULTRA 1 (N = 576) et ULTRA 2 (N = 518) sont des études multinationales, alors que l'étude M10-447 de Suzuki (N = 274) se déroule au Japon. Le PCEM résume les preuves provenant d'une étude de prolongation à long terme en mode ouvert (ULTRA 3) dans une annexe de sa revue systématique.

- L'essai ULTRA 1 comprend une phase de traitement à double insu de 8 semaines et une phase de prolongation en mode ouvert allant jusqu'à 52 semaines. Les participants sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1:1 dans les groupes de l'adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg (160 mg la semaine 0, 80 mg la semaine 2 et 40 mg toutes les deux semaines à compter de la semaine 4), de l'adalimumab 80 mg/40 mg (80 mg la semaine 0, 40 mg la semaine 2 et 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 4) et du placebo.
- L'essai ULTRA 2 consiste en une phase à double insu de 52 semaines (8 semaines d'induction et 44 semaines de traitement d'entretien). Les participants sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes de l'adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg et du placebo.
- L'étude M10-447 consiste en une phase à double insu de 52 semaines (8 semaines d'induction et 44 semaines de traitement d'entretien). Les participants sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1:1 dans les groupes de l'adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg, de l'adalimumab 80 mg/40 mg et du placebo.

Les trois études autorisent l'augmentation de la dose, d'une fréquence d'administration de toutes les deux semaines à une fréquence hebdomadaire, pour les patients qui ne répondent pas suffisamment au traitement dans la période d'induction de huit semaines.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- La rémission clinique — Score Mayo ≤ 2 points, aucun sous-score > 1 . Le score Mayo d'activité de la maladie prend en compte la fréquence des selles (sous-score allant de 0 [normal] à 3 [5 selles ou plus que la normale]), le saignement rectal (sous-score allant de 0 [absent] à 3 [évacuation de sang pur]), la rectosigmoidoscopie (sous-score allant de 0 [normal] à 3 [anomalies graves]) et l'évaluation globale du médecin (sous-score allant de 0 [normal] à 3 [maladie grave]).
- La réponse clinique — Diminution du score Mayo complet de $\geq 30\%$ et de ≥ 3 points, et soit un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1 ou une diminution du sous-score de saignement rectal de ≥ 1 .
- Le questionnaire sur l'état de santé Short Form (36) (SF-36) — Questionnaire générique sur l'état de santé comportant 36 items couvrant 8 domaines : l'état physique, la douleur,

la vitalité, le fonctionnement social, l'état psychologique, la santé en général et les contraintes imposées par l'état physique et l'état émotionnel. Le score du sommaire de l'état physique et celui du sommaire de l'état mental vont de 0 à 100; plus le score est haut, meilleur est l'état de santé.

- Le questionnaire sur la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (IBDQ) — Questionnaire de 32 items destiné à évaluer les symptômes, la santé en général, l'humeur, les problèmes d'ordre social ou professionnel du patient, qui découlent de la rectocolite hémorragique. La hausse du score indique l'atténuation de la maladie, alors qu'une diminution du score est le signe de l'aggravation de la maladie. La réponse thérapeutique selon ce questionnaire correspond à une hausse minimale de 16 points du score.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Le principal résultat d'intérêt de l'essai ULTRA 1 est la proportion de patients en rémission clinique au terme de 8 semaines, alors que les deux principaux résultats d'intérêt des essais ULTRA 2 et M10-447 sont la proportion de patients en rémission clinique en 8 semaines et la proportion de patients en rémission clinique en 52 semaines.

Efficacité

- La proportion de patients en rémission clinique en 8 semaines est statistiquement plus grande dans le groupe de l'adalimumab que dans le groupe du placebo de l'essai ULTRA 1 (19 % contre 9 %) et de l'essai ULTRA 2 (17 % contre 9 %); cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'adalimumab et le placebo dans l'essai M10-447. Dans les essais ULTRA 2 et M10-447, la proportion de patients en rémission clinique en 52 semaines est statistiquement plus grande dans le groupe de l'adalimumab que dans le groupe du placebo (ULTRA 2 : 17 % contre 9 %; M10-447 : 23 % contre 7 %). Dans les études ULTRA, la différence de proportion entre les interventions va comme suit :
 - ULTRA 1 : 9,2 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de [redacted]) la semaine 8 ($P = 0,031$).
 - ULTRA 2 : 7,1 (IC à 95 % de 1,2 à 12,9) la semaine 8 ($P = 0,019$) et 8,8 (IC à 95 % de 2,8 à 14,5) la semaine 52 ($P = 0,004$).
 - L'étude M10-447 ne dit rien des différences de proportion et des IC à 95 %.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'adalimumab et le placebo quant à la proportion de patients manifestant une réponse clinique la semaine 8 dans l'essai ULTRA 1 (55 % pour l'adalimumab et 45 % pour le placebo). Par contre, dans les essais ULTRA 2 et M10-447, la proportion de patients présentant une réponse clinique la semaine 8 et la semaine 52 est statistiquement plus grande dans le groupe de l'adalimumab que dans le groupe du placebo. Les différences de proportion dans les études ULTRA vont comme suit :
 - ULTRA 1 : 10,0 (IC à 95 % de [redacted]) la semaine 8.
 - ULTRA 2 : 15,6 (IC à 95 % de [redacted]) la semaine 8 et 11,7 (IC à 95 % de [redacted]) la semaine 52.
 - L'étude M10-447 ne dit rien des différences de proportion et des IC à 95 %.
- Dans l'essai ULTRA 1, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'adalimumab (61 %) et le placebo (58 %) quant aux patients qui répondent au traitement en huit semaines selon le questionnaire IBDQ. Dans l'essai ULTRA 2, la proportion de patients

qui répondent au traitement la semaine 8 selon le questionnaire IBDQ est plus grande dans le groupe de l'adalimumab (58 %) que dans le groupe du placebo (46 %), une différence de 12,2 (IC à 95 % de [redacted]). La semaine 52, cette proportion est toujours plus grande dans le groupe de l'adalimumab (26 %) que dans le groupe du placebo (16 %), une différence de proportion de 9,7 (IC à 95 % de [redacted]). Bien que le plan d'analyse statistique hiérarchique ait prévu ce paramètre, l'analyse n'aurait pas dû être effectuée, car une analyse précédente dans la hiérarchie n'a pas débouché sur un résultat statistiquement significatif. Par conséquent, ces résultats au sujet des patients qui répondent selon le questionnaire IBDQ devraient être considérés comme étant exploratoires. L'étude M10-447 rapporte une différence de proportion entre l'adalimumab et le placebo la semaine 8 (42 % contre 40 %), mais elle n'est pas statistiquement significative; toutefois, la semaine 52, la proportion de patients qui manifestent une réponse clinique est statistiquement plus grande dans le groupe de l'adalimumab que dans le groupe du placebo (25 % contre 13 %; $P \leq 0,01$).

- Dans l'essai ULTRA 1, [redacted] quant au score du sommaire de l'état physique du questionnaire SF-36 avec l'adalimumab comparativement au placebo [redacted] entre les groupes pour ce qui est du sommaire de l'état mental du SF-36. Dans l'essai ULTRA 2, [redacted] entre les groupes [redacted]. Le SF-36 n'est pas un paramètre d'intérêt dans l'étude M10-447. Dans les études ULTRA, les différences de proportion vont comme suit :
 - ULTRA 1 (sommaire état physique SF-36) : [redacted] (IC à 95 % de [redacted]) la [redacted].
 - ULTRA 2 (sommaire état physique SF-36) : [redacted] (IC à 95 % de [redacted]) la [redacted] et [redacted] (IC à 95 % de [redacted]) la [redacted].
 - ULTRA 1 (sommaire état mental SF-36) : [redacted] (IC à 95 % de [redacted]) la [redacted].
 - ULTRA 2 (sommaire état mental SF-36) : [redacted] (IC à 95 % de [redacted]) la [redacted] et 1,2 (IC à 95 % de [redacted]) la [redacted].
- Dans l'essai ULTRA 1, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'adalimumab et le placebo quant à la proportion de patients présentant une cicatrisation muqueuse. Dans l'essai ULTRA 2, la proportion de patients présentant une cicatrisation muqueuse est statistiquement plus grande dans le groupe de l'adalimumab que dans le groupe du placebo la semaine 8 (41 % contre 32 %; $P = 0,032$) et la semaine 52 (25 % contre 15 %; $P = 0,009$). Dans l'étude M10-447, la proportion de patients présentant une cicatrisation muqueuse est également plus grande avec l'adalimumab qu'avec le placebo la semaine 8 (44 % contre 30 %, $P = 0,045$) et la semaine 52 (29 % contre 16 %, $P = 0,015$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
 - ULTRA 1 : 50 % du groupe de l'adalimumab et 48 % du groupe du placebo.
 - ULTRA 2 : 83 % du groupe de l'adalimumab et 84 % du groupe du placebo.
 - M10-447 : 44 % du groupe de l'adalimumab et 47 % du groupe du placebo.
- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
 - ULTRA 1 : 4 % du groupe de l'adalimumab et 8 % du groupe du placebo.
 - ULTRA 2 : 12 % du groupe de l'adalimumab et du groupe du placebo.

- M10-447 : 4 % du groupe de l'adalimumab et 7 % du groupe du placebo.
- La proportion de patients qui ont cessé le traitement à l'étude pour cause d'effets indésirables va comme suit :
 - ULTRA 1 : 5 % du groupe de l'adalimumab et du groupe du placebo.
 - ULTRA 2 : 9 % du groupe de l'adalimumab et 13 % du groupe du placebo.
 - M10-447 : 7 % du groupe de l'adalimumab et 4 % du groupe du placebo.

Les signes et symptômes de rectocolite hémorragique sont les incidents indésirables les plus fréquents et le motif le plus courant d'abandon dans les trois études.

Les effets néfastes notables les plus courants sont les réactions au point d'injection et les infections. Les premières sont plus fréquentes avec l'adalimumab qu'avec le placebo dans les trois études. L'infection est le lot de 14 % des patients traités par l'adalimumab et de 16 % des patients prenant le placebo de l'étude ULTRA 1 (8 semaines), de 45 % des patients traités par l'adalimumab et de 40 % des patients traités par le placebo (52 semaines) de l'étude ULTRA 2 et de 19 % des patients traités par l'adalimumab comparativement à 16 % des patients prenant le placebo (52 semaines) dans l'étude M10-447. Les tumeurs malignes, les réactions d'hypersensibilité, les infections opportunistes et le décès (dû à la tuberculose, n = 1) sont très rares.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'adalimumab couplé au traitement standard et ce dernier seul dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique active modérée ou grave; les données sur l'efficacité sont celles des essais cliniques ULTRA 2 et ULTRA 3. Le fabricant a transmis également une analyse de minimisation des couts opposant l'adalimumab et le traitement standard à l'infliximab couplé au traitement standard et au golimumab associé au traitement standard, en vertu de l'hypothèse de l'efficacité et de l'innocuité semblables des médicaments d'après une métaanalyse en réseau. Les deux analyses adoptent la perspective d'un payeur public au Canada et s'inscrivent dans un horizon temporel de 10 ans. Le fabricant indique que le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de l'adalimumab associé au traitement standard, comparativement à celui-ci seul, revient à 76 817 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). L'analyse de minimisation des couts conclut que l'adalimumab associé au traitement standard est plus économique que l'infliximab associé au traitement standard ou que le golimumab associé au traitement standard.

Le PCEM a procédé à ses propres analyses pour mettre à l'épreuve plusieurs aspects de l'analyse cout-utilité du fabricant qui en limitent la portée, dont :

- Les valeurs d'utilité attribuées aux états de santé du modèle sont tirées de sources d'information publiées. Les coefficients d'utilité relatifs aux états de santé ne concordent pas d'une source à une autre; en fait, ils varient énormément. Le PCEM a évalué l'incertitude des valeurs d'utilité en analysant la gamme de valeurs plausibles.
- Le taux de chirurgie adopté par le fabricant est fondé sur des données agrégatives de trois publications rapportant des taux de chirurgie en Europe, lesquels sont plus élevés que les taux estimatifs dont fait état une étude canadienne publiée.
- Le rythme d'augmentation de la dose dans les essais cliniques ULTRA diffère vraisemblablement de ce qui se fait en pratique clinique au Canada selon le clinicien expert consulté par le PCEM et selon une étude de cohorte observationnelle portant sur

l'adalimumab dans le traitement de la rectocolite hémorragique. Les résultats de l'analyse cout-utilité ne bronchent pas à la variation de ce paramètre.

- Le cout du traitement standard est établi en fonction de renseignements provenant d'un essai clinique sur l'infliximab. Les données de l'essai ULTRA 2 indiquent que ce cout serait le double de celui pris en compte dans l'analyse.
- Le fabricant postule qu'il y aurait cessation des biomédicaments de la semaine 8 à la semaine 104. D'après ce qui a été observé dans les essais ULTRA 1 et ULTRA 2, cela ne serait pas approprié.

Tenant compte de ces limites, le PCEM calcule que le RCUd de l'adalimumab associé au traitement standard, comparativement à celui-ci seul, va de 67 000 \$ à 130 000 \$ l'AVAQ.

Le PCEM note que le fabricant ne tient pas compte de l'atténuation de l'effet du traitement dans son analyse, ce qui est favorable à l'adalimumab. LE PCEM n'a pas été en mesure d'évaluer cette limite en raison de la structure du modèle. La population étudiée dans l'analyse cout-utilité est formée de patients ayant déjà été traités et de patients jamais traités encore par un anti-TNF alpha (40 % des patients de l'essai ULTRA 2 ont été traités par un anti-TNF alpha dans les cinq ans précédant l'essai). Les données publiées laissent entrevoir que le taux de réponse chez les patients traités déjà par un anti-TNF alpha sont plus bas, ce qui a pour effet d'accroître le RCUd. La rentabilité comparative de l'adalimumab et du vedolizumab dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée ou grave est inconnue et n'a pu être évaluée par le PCEM.

L'analyse comparant l'adalimumab associé au traitement standard et l'infliximab avec le traitement standard ou le golimumab avec le traitement standard est fonction du postulat voulant que les biomédicaments soit d'innocuité et d'efficacité semblables. Dans son examen clinique, le PCEM constate une grande incertitude quant à l'efficacité comparative des traitements et, de ce fait, la validité de l'analyse de minimisation des couts est incertaine.

Au prix courant indiqué de 740,36 \$ la seringue ou le stylo injecteur à 40 mg/0,8 ml, l'adalimumab (22 211 \$ la première année, 19 249 \$ par an ensuite) coute sensiblement la même chose que le golimumab (22 803 \$ la première année, 19 763 \$ par an ensuite), mais moins cher que l'infliximab (31 602 \$ la première année, 25 677 \$ par an ensuite) et le vedolizumab (26 320 \$ la première année, 21 385 \$ par an ensuite).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Dans les essais cliniques pivots, l'adalimumab n'amène pas de manière constante une amélioration statistiquement significative de plusieurs paramètres d'importance (la réponse clinique et la qualité de vie, par exemple) comparativement au placebo, d'où l'incertitude dans l'évaluation de l'avantage clinique de l'adalimumab.
- Il n'y a que peu de preuves au sujet de l'efficacité potentielle de l'adalimumab dans la réduction de l'incidence de la colectomie, dans l'amélioration de la qualité de vie et dans la diminution du nombre de jours d'absentéisme à l'école ou au travail, des aspects importants pour les patients selon leurs observations.
- Dans sa revue systématique, le PCEM synthétise l'information provenant de cinq comparaisons indirectes; toutefois, au vu des nombreuses limites et des constatations

disparates, rien n'est certain quant à une différence entre les biomédicaments des points de vue de l'induction et du maintien de la rémission, de la réponse et de la cicatrisation muqueuse dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée ou grave.

- L'adalimumab, par son mode d'administration en injection sous-cutanée, peut être une option plus commode que d'autres pour certains patients.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- L'absence d'études comparant directement l'adalimumab à d'autres biomédicaments d'usage autorisé dans le traitement de la rectocolite hémorragique.
- Les études examinées ici sont trop brèves pour être en mesure d'évaluer le risque d'effets néfastes comme les tumeurs malignes et les infections opportunistes.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 16 mars 2016

Absences :

Deux membres du CCEM sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.