



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

ÉVOLOCUMAB

(Repatha — Amgen Canada)

Indication : l'hyperlipidémie primaire

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'inscrire l'évolocumab sur la liste des médicaments assurés comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote (HFhé) lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), sous réserve des critères cliniques et de la condition ci-dessous :

Critères cliniques :

- Diagnostic d'HFhé établi.
- Incapacité d'atteindre l'objectif thérapeutique fixé pour ce qui est du C-LDL (< 2,0 mmol/l).
- Le patient est soumis au traitement de référence optimal (en règle générale, une statine avec ou sans ézétimibe).

Condition :

- Le cout du traitement par l'évolocumab à raison de 420 mg une fois par mois pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser le cout du traitement par l'évolocumab à raison de 140 mg toutes les 2 semaines.

Motifs de la recommandation :

1. Quatre essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu (LAPLACE-2, RUTHERFORD-2, DESCARTES et GAUSS-2) démontrent que l'évolocumab à la dose de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg une fois par mois, qu'il soit associé ou pas à l'ézétimibe et à une statine en traitement de fond, est statistiquement supérieur au placebo dans la diminution du taux de C-LDL.
2. Dans ses propres analyses des données de la modélisation pharmacoéconomique du fabricant, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) constate que le rapport cout-utilité différentiel de l'évolocumab au prix indiqué (██████████), en association avec une statine de forte puissance, va de 23 822 \$ à 68 813 \$ l'année de vie

Programme commun d'évaluation des médicaments

ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) par comparaison avec la statine de forte puissance seule ou avec l'ézétimibe couplé à une statine de forte puissance. Par conséquent, le CCEM estime que l'évolocumab est une option thérapeutique rentable dans le traitement de l'HFh₂ lorsque les options thérapeutiques offertes ne permettent pas d'atteindre l'objectif fixé sur le plan du taux de C-LDL.

3. L'évolocumab utilisé à la dose de 420 mg 1 fois par mois fait grimper les coûts sans améliorer les résultats cliniques comparativement à la dose de 140 mg toutes les 2 semaines.

En présence d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste

Recommandation :

Le CCEM recommande de ne pas inscrire l'évolocumab sur la liste des médicaments assurés comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de C-LDL.

Motifs de la recommandation :

1. Les essais cliniques étant brefs, les preuves, en raison de leur insuffisance, ne permettent pas d'évaluer l'avantage clinique de l'évolocumab dans la réduction du risque d'accident cardiovasculaire chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste.
2. Le fabricant a demandé que l'évolocumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de patients à haut risque atteints d'hyperlipidémie primaire ou de dyslipidémie mixte qui ont subi un accident cardiovasculaire déjà et dont le taux de C-LDL ne diminue pas jusqu'à l'objectif fixé en dépit d'un traitement standard; toutefois, ces patients représentent une proportion relativement faible (< 35 %) des patients étudiés dans les essais cliniques. En outre, ces essais n'ont pas prévu d'analyses de sous-groupes précisément dans ce groupe de patients.

À souligner :

- L'évolocumab est indiqué également comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à d'autres thérapies hypolipémiantes (p. ex., statines, ézétimibe, aphérese des LDL) chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de C-LDL. Le fabricant ne demande pas le remboursement de son médicament dans cette indication; donc, l'examen du PCEM en fait abstraction.
- Le mécanisme d'action de l'évolocumab est inédit, et les études examinées, ECR comme études de prolongation, n'offrent pas suffisamment d'information pour dresser le portrait de l'innocuité du médicament à long terme.

Contexte :

L'évolocumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie à la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Il est d'usage autorisé par Santé Canada dans les indications que voici : en appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale

tolérée chez l'adulte atteint d'HFh_e ou d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste lorsqu'il est nécessaire de diminuer davantage le taux de C-LDL; en appoint au régime alimentaire et à d'autres thérapies hypolipémiantes chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus atteints d'HF homozygote lorsqu'il est nécessaire de diminuer davantage le taux de C-LDL. La présente demande d'examen adressée au PCEM se limite à l'utilisation de l'évolocumab dans le traitement de l'HFh_e ou de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste lorsqu'il est nécessaire de diminuer davantage le taux de C-LDL.

L'évolocumab est offert en seringues ou en auto-injecteurs préremplis à 140 mg/ml et il s'administre en injection sous-cutanée. La posologie recommandée est de 140 mg toutes les 2 semaines (ÉVO 140 q2s) ou de 420 mg 1 fois par mois (ÉVO 420 qm).

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : la revue systématique d'ECR et d'études pivots sur l'évolocumab, 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 d'hypercholestérolémie.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada et le Familial Hypercholesterolemia Canada Patient Network, ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Ils ont collecté l'information par des sondages en ligne, des entrevues, des groupes de discussion, des réunions-discussions fermées, des tribunes en ligne et des recherches documentaires. Voici le résumé des observations transmises par ces groupes :

- Les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire, de subir des incidents comme un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un infarctus du myocarde. La maladie génère du stress et s'accompagne de divers symptômes émotionnels, comme l'anxiété, la crainte et le sentiment de frustration provenant de l'incapacité de faire baisser le cholestérol au taux souhaité ou de le maintenir à ce taux.
- Les patients ont expérimenté des thérapies orales, statines et ézétimibe, par exemple, ainsi que la plasmaphérèse. Les traitements oraux ont comme effet indésirable la myalgie, l'essoufflement, la fatigue, l'arthralgie, la douleur thoracique, les céphalées, la faiblesse, la sensibilité ou les spasmes musculaires, des troubles de sommeil, la sécheresse buccale ou la dysgueusie, des troubles gastro-intestinaux et des réactions cutanées. L'aphérèse est inconfortable et nécessite de s'absenter du travail. L'efficacité de ces traitements s'estompe avec le temps.
- Les patients soulignent le besoin à combler dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale, car pour de nombreux patients, le taux de cholestérol ne s'abaisse pas suffisamment et des incidents cardiovasculaires surviennent tout de même en dépit du traitement. Les patients préféreraient des traitements occasionnant moins d'effets indésirables et plus commodes sur le plan de l'administration que les thérapies offertes à l'heure actuelle. Les groupes de patients ne sont pas préoccupés outre mesure par le mode d'administration en injection sous-cutanée.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM englobe les quatre ECR à double insu que voici :

- LAPLACE-2 (N = 1 899) répartit au hasard les patients dans divers groupes de traitement de fond (statines) : atorvastatine aux doses de 10 mg et de 80 mg, rosuvastatine aux doses de 5 mg et de 40 mg et simvastatine à la dose de 40 mg. Une fois leur état stable, les patients sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:2:1:1:1:1 dans les groupes de l'évolocumab aux doses de 140 mg et de 420 mg, du placebo semblable, du placebo semblable couplé à l'ézétimibe à la dose de 10 mg une fois par jour (seuls les patients traités par l'atorvastatine) pendant 12 semaines.
- RUTHERFORD-2 (N = 331), étude comparative avec placebo où les participants atteints d'HFhé sont répartis au hasard dans un rapport de 2:2:1:1 dans les groupes de l'évolocumab aux doses de 140 mg et de 420 mg et du placebo apparié pendant 12 semaines.
- DESCARTES (N = 905) est aussi une étude comparative avec placebo (randomisation 2:1 dans les groupes de l'évolocumab et du placebo) où l'évolocumab est administré à la dose de 420 mg et où les traitements de fond sont divers (atorvastatine à raison de 10 mg par jour, atorvastatine à raison de 80 mg par jour, atorvastatine à raison de 80 mg par jour associée à ézétimibe ou régime alimentaire seulement) pendant 52 semaines.
- GAUSS-2 (N = 307) est une étude comparative avec ézétimibe dont les participants sont intolérants aux statines. Ils sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:2:1:1 dans les groupes de l'évolocumab aux doses de 140 mg et de 420 mg et du placebo semblable associé à l'ézétimibe à raison de 10 mg par jour pendant une période de traitement de 12 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 variation en pourcentage du taux de C-LDL dans la période à l'étude.
- Les incidents cardiovasculaires et les décès — événements déterminés par un comité indépendant qui les a classés comme suit : décès toutes causes confondues, décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, hospitalisation pour cause d'angine instable, revascularisation coronaire, AVC, accident ischémique transitoire et hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La variation en pourcentage du taux de C-LDL constitue le principal résultat d'intérêt dans les quatre études.

Efficacité

- Les incidents cardiovasculaires selon l'examen du comité indépendant sont peu nombreux, tout au plus 2 % des patients dans les groupes d'intervention des essais cliniques, sans différence nette entre les groupes sous cet angle.
- Dans l'étude GAUSS-2, la réduction en pourcentage du taux de C-LDL est statistiquement plus grande dans les groupes de l'évolocumab que dans les groupes de l'ézétimibe. La différence moyenne par les moindres carrés entre les groupes sur ce plan va comme suit :
 - ÉVO 140 q2s contre ézétimibe : -38,06 (IC à 95 % de -43,73 à -32,39) la semaine 10/12 et -36,90 (IC à 95 % de -42,26 à -31,55) la semaine 12.

- ÉVO 420 qm contre ézétimibe : -37,55 (IC à 95 % de -42,16 à -32,94) la semaine 10/12 et -38,69 (IC à 95 % de -43,06 à -34,32) la semaine 12.
- Dans l'étude RUTHERFORD-2, les deux groupes de l'évolocumab sont supérieurs aux groupes du placebo quant à la baisse du C-LDL les semaines 10/12 et 12. La différence moyenne par les moindres carrés entre les groupes sur ce plan va comme suit :
 - ÉVO 140 q2s contre placebo : -60,2 % (-65,8 à -54,5) la semaine 10/12 et -59,2 % (IC à 95 % de -65,1 à -53,4) la semaine 12.
 - ÉVO 420 qm contre placebo : -65,6 % (-71,3 à -59,8) la semaine 10/12 et -61,3 % (IC à 95 % de -69,0 à -53,6) la semaine 12.
- Dans l'étude LAPLACE-2, la réduction en pourcentage du taux de C-LDL est statistiquement plus grande dans les groupes de l'évolocumab que dans les groupes de l'ézétimibe et du placebo, quelle que soit la statine en traitement de fond. La différence moyenne par les moindres carrés entre les groupes sur ce plan au terme de 12 semaines va comme suit :
 - Atorvastatine à la dose de 80 mg en traitement de fond :
 - ÉVO 140 q2s contre ézétimibe/placebo q2s : -47,20 (IC à 95 % de -57,54 à -36,86).
 - ÉVO 420 qm contre ézétimibe/placebo qm : -38,88 (IC à 95 % de -48,21 à -29,56).
 - ÉVO 140 q2s contre placebo q2s : -76,29 (IC à 95 % de -86,87 à -65,72).
 - ÉVO 420 qm contre placebo qm : -70,51 (IC à 95 % de -79,81 à -61,20).
 - Atorvastatine à la dose de 10 mg en traitement de fond :
 - ÉVO 140 q2s contre ézétimibe/placebo q2s : -47,20 (IC à 95 % de -57,54 à -36,86).
 - ÉVO 420 qm contre ézétimibe/placebo qm : -38,88 (IC à 95 % de -48,21 à -29,56).
 - ÉVO 140 q2s contre placebo q2s : -76,29 (IC à 95 % de -86,87 à -65,72).
 - ÉVO 420 qm contre placebo qm : -70,51 (IC à 95 % de -79,81 à -61,20).
 - Analyse agrégative (toutes statines confondues en traitement de fond) :
 - ÉVO 140 q2s contre placebo q2s : -70,79 (IC à 95 % de -74,13 à -67,44).
 - ÉVO 420 qm contre placebo qm : -62,18 (IC à 95 % de -65,93 à -58,43).
- Dans l'étude DESCARTES au terme de la période de traitement de 52 semaines, on note une réduction du taux de C-LDL statistiquement significative dans le groupe ÉVO 420 qm comparativement au groupe du placebo (-56,97 %; IC à 95 % de -61,08 à -52,85).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Toutes études confondues, les incidents indésirables les plus fréquents sont la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures, la grippe, la myalgie et la céphalée. La proportion de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
 - 12 semaines : ÉVO 140 q2s, 39 % à 61 %; ÉVO 420 qm, 35 % à 71 %; ézétimibe/placebo q2s, 43 % à 69 %; ézétimibe/placebo qm, 38 % à 77 %; placebo q2s, 41 % à 43 %; placebo qm, 36 % à 55 %.
 - 52 semaines : ÉVO 420 qm, 75 % et placebo qm, 74 %.

- Toutes études confondues, les incidents indésirables graves sont relativement rares. La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
 - 12 semaines : ÉVO 140 q2s, 3 % à 5 %; ÉVO 420 qm, 1 % à 4 %; ézétimibe/placébo q2s, 1 % à 2 %; ézétimibe/placébo qm, 1 % à 6 %; placebo q2s, 3 % à 4 %; placebo qm, 3 % à 5 %.
 - 52 semaines : ÉVO 420 qm, 6 % et placebo qm, 4 %.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont très peu nombreux dans les études LAPLACE-2, RUTHERFORD-2 et DESCARTES. Dans l'étude GAUSS-2, la proportion des abandons est plus grande que dans les autres études, et il y a une différence numérique entre les groupes sur ce plan. C'est dans le groupe de l'ézétimibe/placébo qm que la proportion est la plus grande (18 %) et dans le groupe ÉVO 140 q2s qu'elle est la plus faible (6 %). La proportion de patients qui cessent le traitement en raison d'effets indésirables va comme suit :
 - 12 semaines : ÉVO 140 q2s, 0 % à 6 %; ÉVO 420 qm, 0 % à 11 %; ézétimibe/placébo q2s, 3 % à 8 %; ézétimibe/placébo qm, 1 % à 18 %; placebo q2s, 0 % à 2 %; placebo qm, 0 % à 4 %.
 - 52 semaines : ÉVO 420 qm, 2 % et placebo qm, 1 %.

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse cout-utilité de l'évolocumab dans quatre groupes de patients :

- En appoint à une statine de puissance moyenne ou forte chez des patients atteints d'hyperlipidémie primaire ou de dyslipidémie mixte, par comparaison avec la statine de puissance moyenne ou forte seule ou associée à l'ézétimibe.
- En appoint à une statine de puissance moyenne ou forte chez des patients présentant une hyperlipidémie non familiale et à haut risque ayant subi déjà un accident cardiovasculaire, par comparaison avec la statine de puissance moyenne ou forte seule ou associée à l'ézétimibe.
- En appoint à une statine de forte puissance chez des patients atteints d'HFhé, par comparaison avec la statine de puissance forte seule ou associée à l'ézétimibe.
- Chez des patients intolérants aux statines, par comparaison avec l'ézétimibe ou l'absence de traitement.

L'évaluation de l'effet des traitements repose sur le regroupement des données sur l'efficacité en matière de diminution (absolue) du taux de C-LDL provenant des études LAPLACE-2 et RUTHERFORD-2 et des résultats d'une métaanalyse de 26 ECR portant sur des statines, qui estime l'impact de la réduction absolue à divers degrés du taux de C-LDL sur la survenue d'accidents cardiovasculaires (Baigent, 2010). Les analyses s'inscrivent dans la perspective du système de santé public canadien et dans un horizon temporel de la vie entière (jusqu'à l'âge de 120 ans). Le cout de l'évolocumab à raison de 140 mg toutes les 2 semaines est établi en fonction du prix de [REDACTED]. Le fabricant rapporte que, dans toutes les analyses, le traitement par l'évolocumab se traduit par un plus grand gain d'AVAQ à un cout additionnel, comparativement aux autres traitements, pour un RCUD supérieur à 57 000 \$ l'AVAQ dans tous les groupes et sous-groupes de patients, sauf en ce qui concerne les patients atteints d'HFhé où le RCUD va de 18 457 \$ à 34 744 \$ l'AVAQ.

Voici les principaux aspects de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée de l'avis du PCEM :

- Dans son modèle, le fabricant reprend l'estimation de l'effet clinique de l'ézétimibe de l'étude GAUSS-2 qui compare l'évolocumab à deux doses (140 mg et 420 mg) au placebo apparié et à l'ézétimibe à la dose de 10 mg par jour. La modélisation évalue l'ézétimibe en appoint à une statine comme traitement de fond, mais les patients de l'étude GAUSS-2 ne prennent pas de statines; par conséquent, il se peut que l'effet de l'ézétimibe selon le modèle soit en deçà de l'effet réel du traitement par l'ézétimibe associé à une statine. Le fabricant aurait pu reprendre de l'étude LAPLACE-2, qui compte un groupe traité par l'ézétimibe associé à une statine, l'estimation de l'efficacité de l'ézétimibe en appoint à une statine.
- Le modèle incorpore les rapports de taux d'incidents cardiovasculaires calculés d'après la métaanalyse de Baigent en 2010, où les groupes de patients ne sont pas homogènes. Tandis que l'estimation du taux de syndrome coronarien aigu et d'AVC ischémique provient des études où les patients sont traités par des statines plutôt que des études où des statines sont moins ou pas utilisées (donc, les patients les plus représentatifs de la population évaluée), l'estimation du taux de coronaropathie et d'AVC ischémiques mortels est déterminée pour toute la population, non pas d'après les études où les patients sont traités par des statines plutôt que les études où des statines sont moins ou pas utilisées.
- Dans son scénario de référence, le fabricant envisage l'horizon temporel de la vie entière jusqu'à l'âge de 120 ans et une durée de traitement pouvant aller jusqu'à 75 ans, une période trop longue sachant que la modélisation commence alors que les patients ont 59 ans et qu'il n'y a pas de preuves à long terme sur le médicament.
- Les coefficients d'utilité du modèle se fondent sur des valeurs établies dans l'essai clinique de Matza et ses collaborateurs (2015), financé par l'industrie, alors que des données d'utilité canadiennes relatives aux incidents cardiovasculaires existent. Cependant, les résultats de la modélisation ne sont pas sensibles à l'écart entre ces données.
- Dans le modèle, le calcul du coût annuel des statines ne correspond pas au calcul du coût en fonction du prix des statines au Canada. Toutefois, les résultats de la modélisation ne sont pas sensibles à l'écart entre ces prix.

Dans ses propres analyses en vue de pallier les limites mentionnées ci-dessus, le PCEM constate que les résultats de la modélisation sont sensibles à l'effet de diminution du C-LDL sur les décès pour cause de coronaropathie, à l'efficacité de l'ézétimibe dans la diminution du C-LDL et à la variation de l'horizon temporel. Il obtient les résultats ci-dessous lorsque des modifications sont apportées pour réduire au minimum les limites :

- Chez les patients atteints d'hyperlipidémie primaire et les patients à haut risque atteints d'hyperlipidémie, le RCUD de l'évolocumab associé à une statine de puissance moyenne ou forte va comme suit :
 - De 124 922 \$ à 180 427 \$ l'AVAQ par comparaison avec la statine de moyenne ou de forte puissance seule.
 - De 263 929 \$ à 397 180 \$ l'AVAQ par comparaison avec l'ézétimibe associé à une statine de puissance moyenne ou forte.
- Chez les patients atteints d'HFh_é, le RCUD de l'évolocumab associé à une statine de puissance forte va de 23 822 \$ à 68 813 \$ l'AVAQ par comparaison avec la statine de forte puissance seule ou avec l'ézétimibe associé à une statine de forte puissance.
- Chez les patients intolérants aux statines, le RCUD de l'évolocumab seul va de 95 842 \$ à 172 177 \$ l'AVAQ par comparaison avec l'absence de traitement ou avec l'ézétimibe.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- L'évolocumab est relativement coûteux par rapport aux autres options thérapeutiques. Le Comité estime que, pour la majorité des patients dont il est question dans la demande d'inscription du fabricant, seule une baisse de prix importante (50 % à 80 %) ferait que le médicament serait considéré comme une option rentable comparativement aux statines seules ou à l'ézétimibe associé à une statine.
- L'ACMTS devrait étudier la possibilité d'effectuer l'examen thérapeutique de la classe des hypolipémiants afin de déterminer l'avantage clinique relatif des inhibiteurs de PCSK9.

Lacunes de la recherche :

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

- La monographie indique que l'effet de l'évolocumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été déterminé.
- L'innocuité et l'efficacité à long terme de l'évolocumab demeurent à évaluer.
- Les données cliniques sur l'emploi de l'évolocumab chez des patients ayant subi des incidents cardiovasculaires sont limitées. Le fabricant mène actuellement un vaste ECR comparatif avec placebo et à double insu pour évaluer l'impact de l'évolocumab associé à une statine sur les accidents cardiovasculaires majeurs chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire (FOURIER; N = 27 564).

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 20 janvier 2016

Absences :

Aucune

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.