

### Grazax<sup>®</sup> : vaccin oral contre l'allergie au pollen des graminées (rhume des foins)

numéro 107 • novembre 2007

#### Sommaire

- ✓ **Grazax<sup>®</sup> est un vaccin auto-administré sous forme de comprimés à prise quotidienne qui offre une solution de rechange à l'immunothérapie à base d'injections chez l'adulte souffrant d'allergie au pollen des graminées (le rhume des foins).**
- ✓ **Des données probantes provenant de trois essais cliniques comparatifs et randomisés font état d'une légère amélioration des symptômes du rhume des foins par rapport au placebo avec une utilisation réduite de médicaments symptomatiques (à titre de médicaments de secours) chez les adultes ayant pris le Grazax. Aucune étude n'a comparé le Grazax à l'immunothérapie à base d'injections.**
- ✓ **On l'ignore toujours si les patients ayant pris le Grazax profiteront d'une tolérance continue au pollen des graminées suite à l'arrêt du traitement.**
- ✓ **Les effets indésirables liés au Grazax sont généralement des réactions allergiques locales, légères à modérées, de courte durée, pouvant inclure le prurit et le gonflement de la bouche de même que l'irritation de la gorge.**
- ✓ **Si la prescription du Grazax se répandait et sa prise en charge était assurée par les régimes d'assurance-médicaments provinciaux, il pourrait y avoir des répercussions importantes au niveau des coûts liés au système de soins de santé canadien et des services fournis par les allergologues.**

#### Contexte

La rhinite allergique et la conjonctivite saisonnières, induites par le pollen des graminées, se caractérisent par l'inflammation des muqueuses tapissant le nez et

les yeux, ce qui déclenche les éternuements, la démangeaison, la congestion et l'écoulement nasaux, la démangeaison et le rougeur des yeux et le larmolement<sup>1,2</sup>. La rhinoconjonctivite allergique est l'une des causes principales des visites chez le médecin de premier recours<sup>3</sup>. Les symptômes peuvent nuire aux tâches cognitives, au travail ou à la performance scolaire et diminuer la qualité de vie<sup>4-6</sup>. La rhinoconjonctivite allergique est également un facteur de risque majeur de l'asthme<sup>1,3</sup>.

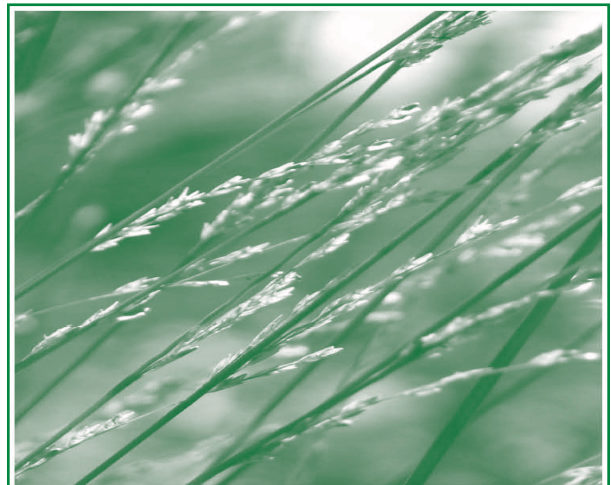


Photo avec la permission de C. Allison

#### La technologie

Grazax est la marque du fabricant européen d'une immunothérapie en forme de comprimés, soit un vaccin oral, destinée au traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques induites par le pollen des graminées (couramment appelé le rhume des foins). Les comprimés comprennent 75 000 unités qualité standardisée (SQ-T) d'un extrait purifié du pollen de la phléole des prés (*Phleum pratense*), qui dispose d'une forte réactivité croisée contre d'autres pollens des graminées<sup>7</sup>. On l'ignore le mécanisme précis du traitement à l'immunothérapie, mais on croit qu'il restitue la régulation immunitaire normale en jouant sur la réponse des cellules T aux allergènes, réduisant alors les symptômes allergiques tels que l'écoulement et la congestion nasaux et la démangeaison des yeux<sup>8,9</sup>. Le Grazax est une solution de rechange orale à l'immunothérapie à base d'injections (appelée aussi

«désensibilisation») qui nécessite une administration en clinique de spécialiste. Le Grazax est fabriqué par ALK-Abelló A/S (Copenhague, Danemark) ; Schering-Plough s'occupe du développement et du marketing du produit en Amérique du Nord<sup>10</sup>.

## Stade de la réglementation

Le Grazax n'est pas d'usage autorisé au Canada ou aux États-Unis. Cependant, il est homologué en Europe<sup>10</sup> pour la prise en charge de l'adulte (âgé de 18 à 65 ans) souffrant de symptômes importants sur le plan clinique liés à la rhinite et à la conjonctivite causées par le pollen des graminées et ayant un résultat de test par piqure ou de test spécifique à l'immunoglobuline E (IgE) indiquant la présence d'une allergie au pollen des graminées<sup>11</sup>.

## Groupe cible

La prévalence des allergies au pollen des graminées au Canada n'est pas bien établie. Supposant des taux de prévalence similaires aux taux européens, à peu près 25 % d'adultes canadiens souffrirait d'allergies, dont environ 50 % au pollen des graminées<sup>12</sup>.

## Pratique courante

Les options de traitement actuelles du rhume des foins incluent l'éviction de l'allergène (bien que la présence généralisée de l'herbe rende cette solution difficile), suivi par la prise en charge des symptômes, principalement avec les antihistaminiques, les corticoïdes intranasaux, les décongestionnants, l'acide cromoglycique et l'ipratropium<sup>2,5</sup>. Malgré la thérapie symptomatique, plus de 40 % des patients indiquent que la prise en charge est partielle ou médiocre, surtout en cas de symptômes sévères<sup>3,6,12</sup>.

En cas d'échec de la thérapie symptomatique, l'immunothérapie (désensibilisation) avec une série d'injections sous-cutanées mensuelles sur une période de trois à cinq ans, a pu réduire les symptômes ainsi que le besoin de médicaments de secours pour le traitement des symptômes, ralentir le taux de progression à l'asthme allergique et améliorer la qualité de vie<sup>13,14</sup>. Ces effets perdurent pendant au moins trois ans après l'arrêt du traitement<sup>15</sup>.

On a également rapporté qu'une courte série d'injections immunothérapeutiques présaisonnières peut réduire les symptômes et les besoins médicamenteux, avec quatre à sept d'injections de doses croissantes d'allergène au pollen des graminées traitées chimiquement, administrées avant la saison pollinique<sup>16</sup>.

Les réactions locales au site d'injection peuvent gêner le patient et on a rapporté des réactions systémiques graves, y compris l'anaphylaxie et la mort, rarement<sup>15</sup>. Il est conseillé d'administrer les injections d'immunothérapie en centre spécialisé équipé de matériel de réanimation (même si ces injections sont souvent administrées par le médecin de premier recours) et d'observer le patient pendant 30 à 60 minutes après l'injection<sup>13,15,17</sup>.

Ces raisons expliquent l'intérêt d'une voie d'administration d'immunothérapie plus sûre et pratique. En Europe, l'immunothérapie par gouttes sublinguales offre une solution de rechange aux injections depuis 1986<sup>9,18</sup>. L'immunothérapie à base de gouttes sublinguales n'est pas disponible au Canada<sup>9</sup>.

## Données probantes

Aucune étude clinique n'a comparé le Grazax à l'immunothérapie à base d'injections. Deux<sup>3,13</sup> des trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) en double aveugle parrainés par l'industrie font état d'une réduction statistiquement significative des scores symptomatologiques et de l'utilisation des médicaments de secours chez les adultes recevant le Grazax par rapport au placebo, dans la prise en charge de la rhinoconjonctivite allergique<sup>3,6,13</sup>.

Lors de ces trois essais, les patients avaient accès aux médicaments de secours au besoin (les antihistaminiques et les corticoïdes intranasaux et oraux) de manière progressive. Les critères d'évaluation étaient le nombre de symptômes auto-déclarés et l'usage des médicaments de secours. Les patients ont enregistré les symptômes journaliers les attribuant une note de zéro à trois (aucun, léger, modéré, grave)<sup>13</sup>. Les symptômes nasaux enregistrés étaient l'écoulement, l'obstruction, les éternuements et la démangeaison. Les symptômes oculaires ont compris une sensation de granules, la rougeur et le larmolement. L'usage des médicaments de secours a également été enregistré tous les jours.

### Étude 1 (GT-02)

Une étude d'optimisation des doses chez 855 adultes a constaté que Grazax 75 000 SQ-T était la dose la plus efficace (comparé à 2 500 SQ-T et à 25 000 SQ-T) en administration pendant environ 8 semaines avant la saison pollinique des graminées et pendant. Les critères d'évaluation étaient les scores de symptômes de rhinoconjonctivite et d'usage de médicaments, la qualité de vie et le nombre de jours sans symptômes lors de la saison pollinique. Les réductions de scores moyens de symptômes journaliers et d'usage de médicaments étaient de 16 % (p=0,071) et 28 % (p=0,047).

respectivement chez les 294 patients sous Grazax 75 000 SQ-T par rapport aux patients dans le groupe placebo\*. (Les 175 autres patients ont reçu des doses plus faibles de Grazax.) Selon une combinaison de scores auto-déclarés, d'entrées journalières et d'échelles de mesure standardisées, les patients ayant reçu le Grazax 75 000 SQ-T ont rapporté une meilleure qualité de vie ( $p=0,021$ ) par rapport aux patients dans le groupe placebo<sup>2,6</sup>. D'ailleurs, le nombre de jours sans symptômes a été 18 % plus élevé ( $p=0,041$ ) dans le groupe Grazax que dans le groupe placebo.

### **Étude 2 (GT-07)**

Un essai de moindre échelle a concerné 114 patients atteints de rhinoconjonctivite modérée à grave et d'asthme allergique léger à modéré étant randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir le Grazax ou le placebo 10 à 14 semaines avant la saison pollinique et durant celle-ci<sup>3</sup>. Les principaux critères d'évaluation étaient les scores moyens de traitement asthmatique et des symptômes ; les résultats secondaires étaient les scores moyens de symptômes de rhinoconjonctivite et d'usage de médicaments de secours. Les symptômes de rhinoconjonctivite étaient 37 % plus faibles ( $p=0,004$ ) chez les patients sous Grazax par rapport aux patients dans le groupe placebo ; l'usage de médicaments de secours a également été moindre, soit 41 % plus faible ( $p=0,036$ ) au sein du groupe Grazax. Les variations en termes des scores d'usage de médicaments asthmatiques et de symptômes étaient négligeables ; il y avait une variation de 0,3 au niveau du score moyen des symptômes asthmatiques entre les deux groupes (le score maximal étant de 32) et une variation de 0,05 au niveau du score moyen de médicaments asthmatiques (proportionnellement, une seule inhalation de médicament asthmatique valait un score de 2)<sup>3</sup>.

### **Étude 3 (GT-08) 13**

Un essai sur 634 adultes a comparé 316 patients prenant le Grazax à 318 patients prenant le placebo. Tous les patients avaient commencé le traitement au moins 16 semaines avant la saison pollinique 2005. Les critères d'évaluation étaient les scores moyens de symptômes de rhinoconjonctivite et d'usage de médicaments de secours. Les scores de symptômes chez les patients sous Grazax ont été 30% plus faibles ( $p=0,001$ ) que dans le groupe placebo. En plus, l'usage des médicaments de secours a été 38 % ( $p<0,001$ ) plus faible avec Grazax. Cet essai continuera pendant deux saisons polliniques supplémentaires avec une période de suivi de deux ans

pour évaluer l'efficacité soutenue du Grazax par rapport au placebo. Selon un examen préliminaire des résultats, ALK-Abelló A/S rapporte que les patients prenant le Grazax pendant deux saisons polliniques de suite avaient 36 % de symptômes de rhinoconjonctivite en moins et ont utilisé les médicaments de secours 46 % de moins que le groupe placebo<sup>7</sup>. Les résultats complets de cette étude n'ont pas encore été publiés.

Un ECR de petite envergure étudiant 60 enfants (âgés de cinq à douze ans) a rapporté que le Grazax 75 000 SQ-T était généralement bien toléré chez les 45 enfants ayant pris ce médicament pendant 28 jours en dehors de la saison pollinique en comparaison aux 15 enfants ayant reçu le placebo<sup>19</sup>. L'efficacité du traitement n'a pas été évaluée par cette étude.

## **Effets indésirables**

Lors des essais cliniques avec le Grazax, 70 % des patients adultes ont rapporté des effets indésirables<sup>11</sup>. Ces derniers ont principalement été des réactions allergiques locales, légères à modérées, de courte durée, pouvant inclure le prurit et le gonflement des muqueuses orales de même que l'irritation de la gorge et l'éternuement<sup>11</sup>. Dans l'étude 1, il y a eu le retrait de 18 participants (2 %) en raison d'effets indésirables non spécifiés, probablement ou potentiellement liés au traitement. Un événement indésirable grave (l'œdème uvulaire) a été rapporté<sup>6</sup>. Dans l'étude 2, le prurit oral (l'irritation) a été rapporté chez 53 % des patients sous Grazax par rapport à 5 % prenant le placebo, mais il a généralement été léger et n'a pas provoqué de retraits<sup>3</sup>. Dans l'étude 3, il y a eu cinq effets indésirables liés au traitement (œdème de Quincke, gonflement de la gorge et œdème du pharynx) ayant mené au retrait de patients<sup>13</sup>. Aucune réaction délétère ou mortalité n'a été rapportée lors de ces essais. Parmi les 45 enfants âgés de 5 à 12 ans ayant reçu le Grazax pendant 28 jours lors d'un essai, le prurit oral a été rapporté chez 28 enfants (62 %) par rapport à un enfant (7 %) dans le groupe placebo<sup>19</sup>. Deux enfants sous Grazax ont abandonné l'essai en raison d'effets indésirables ; un enfant a eu une crise d'asthme nécessitant un séjour à l'hôpital.

## **Administration et coût**

Le comprimé sublingual de Grazax est pris tous les jours pendant l'année, à partir de quatre mois avant la saison pollinique des graminées<sup>11</sup>, qui s'étend normalement de la fin mai au mois d'août<sup>12</sup>. Une initiation du traitement deux à trois mois avant la saison pollinique, sans doute pas optimale, peut procurer certains avantages<sup>11</sup>. Vu le risque d'effets indésirables, la première dose est

\* valeur  $p < 0,05$  indique une signification statistique



administrée sous surveillance médicale pendant 20 à 30 minutes. L'arrêt du traitement est conseillé en cas d'absence d'amélioration des symptômes lors de la première saison pollinique<sup>11</sup>.

Au Royaume-Uni, le prix de 30 comprimés de Grazax est de 67,50 £<sup>12</sup>, soit environ 145 \$CA. Tablant sur une prise quotidienne à longueur d'année, le coût annuel canadien par patient serait d'environ 1 764,00 \$CA. Si le traitement s'étend sur trois ans, le coût total par patient serait d'environ 5 292,00 \$CA. En revanche, le prix d'un vaccin allergique à base d'injections varie de 300 à 400 \$CA pour une période de traitement de trois ans, sans inclure les frais de médecin associés à 36 visites mensuelles (D<sup>r</sup> Stuart Carr, Division de l'immunologie clinique et des allergies, Université de l'Alberta, Edmonton : communication personnelle du 7 août 2007). Le diagnostic d'une allergie au pollen des graminées par le test par piqûre ou le test spécifique à l'IgE est nécessaire avant l'administration d'un traitement à base d'injections ou d'immunothérapie orale.

Deux analyses pharmacoéconomiques parrainées par l'industrie estiment que le Grazax est rentable selon un coût annuel de traitement en Europe variant entre 1 500 € et 2 200 € (soit 2 160 à 3 168 \$CA). Ces deux analyses se fondent sur les données cliniques de l'étude 3<sup>13</sup> et utilisent 20 000 £ (soit 43 000 \$CA) comme seuil de volonté de payer pour une année de vie pondérée par la qualité gagnée. Il y a eu une comparaison des coûts associés à l'usage des médicaments de secours, aux visites chez le médecin et aux heures de travail manquées chez les patients recevant uniquement le traitement symptomatique à ceux des patients recevant le Grazax en association avec le traitement symptomatique. Ces analyses supposaient qu'après trois ans consécutifs de traitement journalier au Grazax, les patients auraient une tolérance continue au pollen des graminées pendant six années après l'arrêt du traitement<sup>20,21</sup>. Néanmoins, on l'ignore les données sur les effets soutenus de Grazax sur six ans et par conséquent, sa rentabilité réelle est inconnue.

## Activités dans le domaine

Les essais de phase III sur l'innocuité et l'efficacité du Grazax sont en cours aux États-Unis (chez l'adulte) et en Allemagne (chez l'enfant)<sup>10</sup>. ALK-Abelló A/S développe également des produits d'immunothérapie en comprimés visant les allergies aux acariens et à l'herbe à poux<sup>10</sup>. Un essai de phase III est en cours comparant l'efficacité et l'innocuité d'un comprimé d'immunothérapie sublingual (fabriqué par Stallergenes) contre placebo dans la prise en charge de la

rhinoconjonctivite du pollen des graminées chez l'enfant<sup>22</sup>.

## Taux d'utilisation

À l'heure actuelle, seul un petit nombre de patients souffrant de pollinose réfractaire sévère reçoit de l'immunothérapie à base d'injections sous-cutanées d'extraits allergéniques. Cependant, les avantages procurés par un traitement auto-administré (moins de visites chez un allergologue, pas d'attente après les injections et une plus faible probabilité d'effets indésirables graves en comparaison aux injections immunothérapeutiques) pourraient faire augmenter le nombre de Canadiens qui recevront l'immunothérapie sublinguale pour le rhume des foins.

La prévalence des affections allergiques, y compris le rhume des foins, augmente à l'échelle mondiale<sup>23,24</sup>, ce qui pourrait stimuler la demande pour Grazax. Le réchauffement de la planète et le changement climatique pourraient également influencer sur l'incidence, la prévalence et la sévérité des affections allergiques en entraînant une saison pollinique des graminées plus précoce et plus longue<sup>24</sup>. La durée de la saison de croissance en Europe a augmenté de 10 à 11 jours depuis les 30 dernières années<sup>24</sup>.

Au départ, le Grazax sera probablement prescrit par les allergologues chez les patients ne répondant pas au traitement symptomatique<sup>25</sup>. Toutefois, la demande des patients pourrait entraîner une prescription plus large de ce médicament en tant que traitement initial par les médecins de premier recours.

## Questions d'implantation

Un comprimé d'immunothérapie standardisé et auto-administré en forme sublinguale offrira une solution de rechange plus pratique et éventuellement plus sûre en comparaison aux injections immunothérapeutiques sous-cutanées. Un essai clinique a rapporté de légères améliorations des symptômes, de l'usage des médicaments de secours et de la qualité de vie chez les patients prenant le Grazax en continu sur 22 mois<sup>13</sup>.

On l'ignore si un traitement au Grazax sur trois ans permettrait une tolérance continue avec moins de symptômes pendant les saisons polliniques futures, tel que démontré par l'immunothérapie à injections. Sans cette information, il est difficile d'évaluer l'efficacité et la rentabilité à long terme du Grazax.

De nombreux patients souffrant du rhume des foins traitent leurs symptômes avec des médicaments sans ordonnance, achetés à leurs frais. Si la prescription de

Grazax se répandait en tant que traitement allergique initial et sa prise en charge était assurée par les régimes d'assurance-médicaments provinciaux, il pourrait y avoir des répercussions importantes au niveau des coûts liés au système de soins de santé canadien et des services fournis par les allergologues.

## Références

1. Gandhi RK, et al. *Otorinolaringologia* 2005;55(3):187-201.
2. Rak S, et al. *Qual Life Res* 2007;16(2):191-201.
3. Dahl R, et al. *Allergy* 2006;61(2):185-90.
4. Calderon M, et al. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(6):338-44.
5. McCorry DC, et al. *Management of allergic rhinitis in the working-age population* [Evidence Report/Technology Assessment]. Rockville (MD): AHRQ; 2003. No. 16. Accessible au : <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/rhinwork/rhinwork.pdf>
6. Durham SR, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):802-9.
7. Evans D. *New medicine report: grass allergen treatment*. Ipswich (UK): Suffolk Primary Care Trust; 2007. Accessible au : <http://www.sphn.nhs.uk/27514/Grazax.doc/>
8. Organisation mondiale de la Santé. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases* [WHO position statement]. Geneva: OMS; 1997. Accessible au : <http://www.eaaci.net/media/PDF/W/275.pdf/>
9. Immunotherapy. *CMAJ* 2005;173(6 Suppl):S46-S50.
10. ALK-Abelló. *Annual report*. Hoersholm (DK): ALK-Abelló; 2006. Accessible au : <http://nozebra.ipapercms.dk/alkabello/uk/aarsrapport06uk/>
11. ALK-Abelló. *GRAZAX: Summary of product characteristics*. Horsholm (DK): ALK-Abelló; 2007. Accessible au : <http://www.grazax.com/NR/rdonlyres/FDE99EF3-64D5-4405-AA2B-9527759F6D73/0/SPCENG.pdf>
12. National Prescribing Centre (UK). *Grazax sublingual immunotherapy against grass pollen allergy*. Dans : *MeReC Extra* [base de données électroniques]. Liverpool (UK): NPC; 2007. Supplement to Issue No 27. Accessible au : [http://www.npc.co.uk/MeReC\\_Extra/2007/no27\\_2007\\_suppl.htm#INT/](http://www.npc.co.uk/MeReC_Extra/2007/no27_2007_suppl.htm#INT/)
13. Dahl R, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(2):434-40.
14. National Horizon Scanning Centre. *Grazax allergy vaccine for moderate to severe seasonal allergic rhinitis (grass pollen hay fever)*. Dans : *New and emerging technology brief* [base de données électronique]. Birmingham (UK): The University; 2006. Accessible au : [http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF\\_files/2006reports/Grazax.pdf/](http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2006reports/Grazax.pdf/)
15. Wilson DR, et al. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis* [Cochrane review]. Dans : *Cochrane Database of Systematic Reviews* [base de données électronique]. Hoboken (NJ): Wiley InterScience; 2007. CD 002893. Accessible au : <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002893/pdf/fs.html/> (abonnement requis)
16. Corrigan CJ, et al. *Allergy* 2005;60(6):801-7.
17. Li JT, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(1 Suppl 1):1-40.
18. Passalacqua G, et al. *Allergy Clin Immunol Int* 2005;17(5):181-5.
19. Ibañez MD, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(6):516-22.
20. Canonica GW, et al. *Respir Med* 2007.
21. Bachert C, et al. *Clin Exp Allergy* 2007;37(5):772-9.
22. ClinicalTrials.gov. *Efficacy and safety of 300 IR sublingual immunotherapy (SLIT) tablets in children suffering from grass pollen rhinoconjunctivitis*. Dans : *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD): NLM; 2006. NCT00409409. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00409409?order=1/>

23. Senti G, et al. *International Reviews of Immunology* 2005;24(5-6):519-31.
24. Organisation mondiale de la Santé. Phenology and human health: allergic disorders: report of a WHO meeting, Rome, Italy, 16-17 January 2003. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2003. EUR/03/5036791. Accessible au : <http://www.euro.who.int/document/e79129.pdf/>
25. Chapman V. Grass pollen allergen extract. Dans : *New Medicines Profile* [base de données électronique]. 2007. Issue No. 07/01. Accessible au : <http://www.nelm.nhs.uk/Record%20Viewing/viewRecord.aspx?id=577370/>

**Citer comme suit :** Allison C, Fraser J. *Grazax*<sup>®</sup> : vaccin oral contre l'allergie au pollen des graminées [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 107]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

Remerciements à Raymond Banks, spécialiste de l'information, pour ce bulletin.

\*\*\*\*\*

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMTS et ne représentent pas forcément celles de ses examinateurs.

L'ACMTS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Examineurs **Stuart Carr, MD, FRCP(C) FAAAAI**, Stollery Children's Hospital, Université de l'Alberta, **Eric Leith, MD FRCP(C)**, Université de Toronto.

Le Dr Carr a perçu des honoraires de Schering Canada pour ces allocutions mais ces derniers n'étaient pas directement liés à ce produit ou à ces recherches.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimée)  
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS NO 40026386  
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT  
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À AGENCE CANADIENNE  
DES MÉDICAMENTS ET  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865 AVENUE CARLING  
OTTAWA ON K1S 5S8