



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Cannabidiol (Epidiolex)

Indication : Dans le traitement d'appoint des crises épileptiques associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez le patient âgé de deux ans ou plus.

Promoteur : Jazz Pharmaceuticals Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Epidiolex?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Epidiolex dans le traitement d'appoint des crises épileptiques associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez le patient âgé de deux ans ou plus, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Epidiolex ne doit être remboursé que chez les patients âgés de deux ans et plus présentant des crises épileptiques causées par la STB malgré un traitement par d'autres anticonvulsivants.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Epidiolex ne doit être remboursé que chez les patients connaissant au moins huit crises épileptiques par période de 28 jours qui ne sont pas maîtrisées malgré la prise d'au moins deux anticonvulsivants, s'il est prescrit par des médecins ayant l'expérience du diagnostic et de la prise en charge des patients vivant avec la STB, et si son coût est réduit. Epidiolex ne doit pas être remboursé s'il est utilisé en combinaison avec des inhibiteurs de mTOR ou avec du cannabis récréatif ou médicinal.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique (CARE6) montrent que le traitement par Epidiolex, lorsqu'il est couplé à la prise d'au moins un anticonvulsivant, diminue la fréquence des crises épileptiques associées à la STB comparativement au placebo.
- Bien que de nombreux traitements soient offerts, il demeure chez les patients connaissant des crises épileptiques associées à la STB une morbidité non négligeable. Epidiolex pourrait répondre à des besoins importants pour les patients, comme il s'agit d'une option de traitement supplémentaire qui réduit le nombre de crises, un critère d'évaluation important pour les patients atteints de STB.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Epidiolex ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Epidiolex devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 28 millions de dollars sur les trois prochaines années. Au prix indiqué,



Résumé

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.

Autres renseignements

Que sont les crises épileptiques associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville?

La STB est une maladie génétique rare caractérisée par l'apparition de tumeurs non cancéreuses (appelées tubers) dans différentes parties du corps, le plus souvent le cerveau, le cœur, les poumons, les reins, la peau et les yeux. Les tubers qui se forment dans le cerveau provoquent différents types de crises épileptiques qui peuvent être fréquentes, graves, voire mortelles. La STB touche une naissance sur 5 000 à 10 000; toutefois, le nombre de personnes qui connaissent des crises épileptiques attribuables à cette maladie demeure inconnu.

Besoins non comblés en contexte de sclérose tubéreuse de Bourneville

Bien qu'il existe de nombreux anticonvulsivants sur le marché, il subsiste un besoin à combler en matière de traitements surs qui réduisent davantage le nombre de crises épileptiques et leur gravité chez les patients dont les crises ne sont pas maîtrisées par les médicaments qu'ils prennent déjà.

Combien coûte Epidiolex?

Le traitement par Epidiolex devrait coûter annuellement environ 12 631 \$ pour les enfants âgés de 2 ans à 6 ans, 20 036 \$ pour ceux de 7 ans à 11 ans, 32 730 \$ pour ceux de 12 ans à 17 ans et 45 672 \$ pour les adultes de 18 ans ou plus.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du cannabidiol dans le traitement d'appoint des crises épileptiques associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez le patient âgé de deux ans ou plus, sous réserve des conditions énumérées dans le [tableau 1](#).

Justification

La STB est un trouble multisystémique rare dont les crises épileptiques de différents types constituent la manifestation neurologique la plus fréquente, touchant 70 % des patients. Les crises épileptiques associées à la STB commencent généralement au cours de la première année de vie et évoluent de manière agressive au fil du temps, entraînant une morbidité importante et la possibilité d'une mortalité précoce.

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené à double insu (CARE6; N = 224) montre que, chez les patients connaissant des crises épileptiques associées à la STB qui ne sont pas totalement maîtrisées par la prise d'anticonvulsivants, le traitement par le cannabidiol procure un bénéfice clinique ajouté pour ce qui est de la fréquence des crises comparativement au placebo. Dans l'essai CARE6, la diminution moyenne en pourcentage du nombre de crises épileptiques associées à la STB par rapport au début de l'essai est de 48,6 % chez les patients traités par le cannabidiol à la dose de 25 mg/kg/jour et de 26,5 % chez ceux traités par le placebo. Ces résultats sont associés à une différence de diminution moyenne en pourcentage de la fréquence des crises épileptiques, du début de l'essai à la 16^e semaine, de 31,0 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 13,9 % à 43,3 %; P = 0,000 9) à l'avantage du cannabidiol. En outre, la proportion de patients présentant une diminution d'au moins 50 % de la fréquence des crises épileptiques est de 36,0 % parmi les patients traités par le cannabidiol et de 22,4 % parmi ceux traités par le placebo (rapport de cotes [RC] = 1,95; IC à 95 % de 0,95 à 4,00). Dans la pratique clinique, on s'attend à ce que de 20 % à 30 % des patients présentant des crises épileptiques associées à la STB montrent une forte réponse au traitement par le cannabidiol (c'est-à-dire une diminution de 50 %), ce que l'on constate dans le groupe du traitement par le cannabidiol.

Les patients soulèvent le besoin de nouveaux traitements efficaces qui diminuent la fréquence et la gravité des crises épileptiques, entraînant, au bout du compte, des effets positifs sur la qualité de vie en général. De plus, les traitements présentant moins d'effets secondaires sont souhaitables pour les patients. À la lumière de l'examen des données probantes, le CCEM conclut que le cannabidiol comblerait certains de ces besoins, dont celui de diminuer la fréquence des crises épileptiques; toutefois, les données probantes sont insuffisantes pour évaluer l'effet du cannabidiol sur la gravité des crises, l'absence totale de crises, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et la cognition.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le cannabidiol et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du cannabidiol combiné au traitement usuel est de 295 503 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement usuel seul. À ce RCED, le cannabidiol n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de

50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients âgés de deux ans ou plus atteints de STB et ayant des antécédents d'épilepsie mal maîtrisée par leur traitement actuel par des anticonvulsivants. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le cannabidiol n'est remboursé que chez le patient ayant reçu un diagnostic confirmé de crises épileptiques associées à la STB et qui répond aux critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. âge de deux ans ou plus; 1.2. prise actuelle d'au moins un anticonvulsivant à une posologie stable remontant à au moins quatre semaines avant l'amorce du traitement. 	Les données probantes tirées de l'essai CARE6 montrent un bénéfice clinique chez les patients ayant reçu un diagnostic clinique de STB (selon les critères établis lors de l'International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference de 2012) et qui prenaient au moins un anticonvulsivant à une posologie stable depuis au moins quatre semaines avant la sélection.	Les cliniciens suivent les lignes directrices de l'International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group mises à jour en 2021 pour diagnostiquer la STB. La mise à jour des lignes directrices est jugée appropriée pour repérer les patients atteints de STB même si dans l'essai CARE6, le recrutement des patients repose sur les lignes directrices de 2012.
2. Le patient présente les caractéristiques suivantes : <ol style="list-style-type: none"> 2.1. au moins huit crises épileptiques par période de 28 jours avant l'amorce du traitement par le cannabidiol; 2.2. crises épileptiques mal maîtrisées malgré un traitement actuel ou antérieur par au moins deux anticonvulsivants. 	Dans l'essai CARE6, les patients doivent avoir connu au moins huit crises épileptiques au cours de la période de référence de 28 jours, dont au moins une par semaine, au moins trois semaines sur les quatre. Au cours de la période de référence, les patients ont connu de 8 à 558 crises épileptiques associées à la STB. Aucune donnée probante n'appuie la prise du cannabidiol chez les patients qui connaissent moins de huit crises épileptiques par période de 28 jours. Au début de l'essai CARE6, le nombre médian d'anticonvulsivants pris antérieurement est de quatre et le nombre médian de ceux pris en concomitance est de trois. Les cliniciens experts proposent comme condition un traitement antérieur par au moins deux anticonvulsivants, qui correspond à la définition des crises épileptiques réfractaires couramment utilisée dans la pratique clinique actuelle.	Le groupe de travail de la commission de l'ILAE sur les stratégies thérapeutiques propose que l'épilepsie réfractaire aux médicaments soit définie comme étant « l'échec d'un essai adéquat de deux schémas d'anticonvulsivants choisis et utilisés de façon appropriée et tolérés (en monothérapie ou en combinaison) visant à obtenir une absence soutenue de crises épileptiques ^a ».
Renouveaulement		
3. La durée maximale de la première autorisation est de 6 mois. À la demande de renouvellement du remboursement, le médecin démontre l'effet clinique bénéfique.	Les cliniciens experts indiquent qu'idéalement, les patients présentant des crises épileptiques associées à la STB seraient évalués aussi souvent que tous les trois mois pour surveiller le	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	traitement et effectuer des ajustements de médicaments, bien que dans la pratique, la plupart de ces patients soient évalués généralement tous les six mois. Ainsi, il est approprié de demander une évaluation de la réponse au traitement au moins tous les six mois.	
Arrêt		
4. Le traitement par le cannabidiol cesse en l'absence d'un effet clinique bénéfique ou en cas d'effets toxiques graves ou d'intolérance au traitement.	Cette condition vise à faire en sorte que le cannabidiol soit utilisé de manière sécuritaire chez les patients qui tirent profit de ce traitement.	—
Prescription		
5. Le patient est suivi par un médecin possédant une expertise du diagnostic et du traitement de la STB.	Il est important qu'un diagnostic juste soit posé et que les crises épileptiques associées à la STB soient prises en charge de façon adéquate, de sorte que le cannabidiol soit prescrit aux patients chez qui il est approprié et que les effets indésirables graves soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
6. Le cannabidiol n'est pas remboursé s'il est administré dans les situations suivantes : 6.1. chez des patients prenant des inhibiteurs de mTOR; 6.2. chez des patients consommant du cannabis récréatif ou médicinal ou prenant d'autres médicaments à base de cannabinoïdes.	Peu de données probantes appuient l'utilisation du cannabidiol en combinaison avec des inhibiteurs de mTOR ou chez les patients qui consomment du cannabis récréatif ou médicinal. Les patients qui prennent des inhibiteurs de mTOR par voie orale, qui consomment ou ont déjà consommé du cannabis récréatif ou médicinal, qui ont pris des médicaments à base de cannabinoïdes dans les trois mois précédant le début de l'essai, ou qui ont des antécédents connus d'abus de substances psychoactives ou chez qui l'on soupçonne de tels antécédents sont exclus de l'essai CARE6.	—
Prix		
7. Le prix est réduit.	Le RCED du cannabidiol combiné au traitement usuel est de 295 503 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au traitement usuel seul. Une réduction de prix d'au moins 63 % est nécessaire pour que le RCED du cannabidiol combiné au traitement usuel passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au traitement usuel seul.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Faisabilité de l'adoption		
8. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du cannabidiol.	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.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; IC = intervalle de confiance; ILAE = International League Against Epilepsy; mTOR = cible de la rapamycine chez les mammifères; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; STB = sclérose tubéreuse de Bourneville

^a Kwan, P., et coll. « Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. » *Epilepsia*, vol. 51, n° 6, 2010, p. 1069 à 1077.

Points de discussion

- La STB est une maladie hétérogène rare qui entraîne un état neurologique débilant caractérisé par des crises épileptiques et des troubles neuropsychiatriques (troubles neuropsychiatriques associés à la STB [TNAS]), comme une déficience intellectuelle et des troubles du comportement. Le CCEM reconnaît l'importance de diminuer la fréquence des crises épileptiques pour la qualité de vie en général; malgré le nombre élevé d'anticonvulsivants offerts actuellement sur le marché, les patients continuent de connaître des crises graves et débilitantes. Il existe un besoin thérapeutique à combler et une morbidité importante liée à l'épilepsie associée à la STB, et le cannabidiol pourrait constituer une autre option thérapeutique visant à réduire le fardeau des crises épileptiques.
- Les patients recrutés dans l'essai CARE6 connaissent au moins huit crises épileptiques par période de 28 jours (médiane = 56,9; étendue de 7,7 à 558,0), ont déjà été traités par un nombre médian de 4 anticonvulsivants (étendue de 0 à 15) et reçoivent actuellement un nombre médian de 3 anticonvulsivants (étendue de 0 à 5). Après les échanges avec les cliniciens experts, le CCEM estime que la population incluse dans l'essai CARE6 a déjà reçu de nombreux traitements et est atteinte d'une maladie réfractaire s'accompagnant d'un lourd fardeau de crises épileptiques. Le CCEM conclut que le bénéfice pour les patients connaissant moins de huit crises épileptiques associées à la STB par période de 28 jours demeure inconnu.
- Les données probantes provenant de l'essai de phase III CARE6 montrent que le cannabidiol administré à la dose de 25 mg/kg/jour entraîne une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises épileptiques associées à la STB comparativement au placebo (31,0 %; IC à 95 % de 13,9 % à 43,3 %). Comme l'IC à 95 % du critère d'évaluation principal contient la possibilité qu'il n'y ait aucun bénéfice clinique et que l'estimation de la diminution absolue ajustée en fonction du placebo (22,1 %; IC à 95 % non déclaré) est inférieure au seuil de 25 %, le CCEM juge que l'ampleur du bénéfice clinique est incertaine. Fait à noter, les résultats relatifs aux critères d'évaluation liés à la fréquence des crises épileptiques sont associés à un degré de certitude modéré selon l'évaluation par l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) en raison de l'imprécision et de l'incertitude quant à l'ampleur de l'effet du cannabidiol. Le CCEM se

penche également sur la définition d'une diminution d'importance clinique de la fréquence des crises épileptiques reposant sur l'essai CARE6 (p. ex., une diminution de 25 %, de 50 % ou de 75 % de la fréquence des crises épileptiques). Bien que dans les essais cliniques cette définition corresponde souvent à une diminution de 50 % de la fréquence des crises épileptiques, le CCEM reconnaît la présence d'une hétérogénéité dans le type de crises épileptiques et leur fréquence parmi les patients atteints de STB, ce qui entraîne, par le fait même, une variation de la définition d'une amélioration d'importance clinique dans la pratique clinique. Ainsi, il est jugé approprié de définir l'amélioration d'importance clinique en se fondant sur l'expertise clinique.

- En ce qui concerne le critère d'évaluation secondaire défini comme étant la proportion de patients obtenant une diminution de 50 % du nombre de crises épileptiques associées à la STB, les résultats sont jugés d'importance clinique; toutefois, ils ne montrent aucune différence statistiquement significative par rapport au groupe du placebo en raison de la variation constatée dans le groupe du placebo (36,0 % contre 22,4 %; différence moyenne = 13,6 %; IC à 95 % de -0,7 % à 28,0 %).
- Le CCEM se penche sur l'incertitude globale associée aux critères d'évaluation suivants en raison de leur nature secondaire et exploratoire et de la disponibilité limitée des données : gravité des crises épileptiques, absence de crises, QVLS, utilisation de médicaments de secours et fréquence de l'état de mal épileptique. Les patients et les cliniciens indiquent que l'absence totale de crises épileptiques est un critère d'évaluation important de l'amélioration de la qualité de vie. Toutefois, le bénéfice potentiel du cannabidiol sur l'absence de crises demeure inconnu, car dans l'essai CARE6, un seul patient du groupe du cannabidiol a connu une absence totale de crises épileptiques et les analyses portant sur ce critère ne font pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique. L'amélioration de la QVLS et les TNAS sont d'autres critères d'évaluation relevés comme étant importants pour les patients et les personnes aidantes. Toutefois, on ne connaît pas l'effet du cannabidiol sur ces critères étant donné la petite taille des échantillons et le faible taux de réponse aux questionnaires évaluant la QVLS, lesquels, selon les cliniciens experts, ne sont pas utilisés dans la pratique clinique. En outre, l'essai CARE6 n'évalue aucun critère d'évaluation relatif au comportement ou à la cognition. Le CCEM considère également que la durée de l'essai CARE6 (113 jours) n'est pas assez longue pour évaluer l'effet du cannabidiol sur la QVLS et les TNAS.
- Le CCEM n'évalue que les données probantes sur le groupe du cannabidiol à la dose de 25 mg/kg/jour. Il ne tient pas compte de la dose inférieure (10 mg/kg/jour) ni de la dose supérieure (50 mg/kg/jour) pour les crises épileptiques associées à la STB, car ces doses ne sont pas approuvées par Santé Canada, bien qu'il reconnaisse la possibilité de différences posologiques.
- Au moment de l'essai CARE6, les patients prenant des inhibiteurs de mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) (p. ex., évérolimus, sirolimus) sont exclus. L'effet antitumoral des inhibiteurs de mTOR peut également entraîner une diminution de la fréquence ou de la gravité des crises épileptiques; il est donc difficile de déterminer le bénéfice thérapeutique du cannabidiol s'il est administré en concomitance avec ces inhibiteurs. De plus, aucune donnée probante n'appuie l'utilisation concomitante du cannabidiol et des inhibiteurs de mTOR chez les patients atteints de crises épileptiques associées à la STB.

- On ne peut établir l'efficacité et l'innocuité à long terme du cannabidiol en s'appuyant sur les résultats de l'essai CARE6. En général, les résultats de la phase de prolongation menée en mode ouvert de l'essai CARE6 concordent avec ceux de la phase à double insu. Toutefois, la phase de prolongation en mode ouvert comporte des limites, dont l'absence d'un comparateur et le fait que la population est composée de patients ayant terminé la phase à double insu de l'essai CARE6, limitant ainsi l'interprétation et la généralisabilité des résultats.
- L'ACMTS examine en parallèle le cannabidiol dans le traitement des crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut et au syndrome de Dravet. Il se peut que les résultats relatifs au rapport cout/efficacité de ces évaluations ne soient pas comparables en raison de différences dans la structure des modèles, les paramètres relatifs à l'efficacité clinique, les valeurs d'utilité associées aux états de santé et les couts pris en compte. Le Comité note le degré élevé d'incertitude de l'évaluation économique – en particulier, l'absence de correspondance entre la structure du modèle et l'expérience attendue des cliniciens et des patients en ce qui concerne la STB, et les limites de la méthode utilisée pour estimer les valeurs d'utilité – qu'une nouvelle analyse n'a pas permis de résoudre. Par conséquent, une réduction de prix plus importante pourrait être nécessaire.

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 canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la réunion : Le 29 février 2024

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

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

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

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