



**PRESS RELEASE**

## **Les autorités réglementaires américaines (FDA) approuvent le médicament d'Ipsen SOHONOS™ (capsules de palovarotène), premier et unique traitement pour les personnes atteintes de fibrodysplasie ossifiante progressive**

- Ce traitement novateur a pour effet de diminuer la formation anormale de nouvelle matière osseuse dans les tissus mous et conjonctifs chez les personnes atteintes de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), une maladie osseuse ultra-rare.
- La FOP, qui touche près de 400 personnes aux États-Unis, entraîne progressivement une perte de la mobilité, affecte considérablement la qualité de vie et réduit l'espérance de vie médiane à 56 ans.
- SOHONOS™ peut être prescrit dès à présent aux États-Unis pour les patients éligibles âgés de 8 ans et plus chez les filles et de 10 ans et plus chez les garçons.

**PARIS, FRANCE**, le 16 août 2023 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) annonce aujourd'hui l'approbation par les autorités réglementaires américaines (Food and Drug Administration, FDA) de SOHONOS™ (capsules de palovarotène) en tant que rétinoïde indiqué pour la diminution du volume de nouvelles ossifications chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus pour les filles et de 10 ans et plus pour les garçons atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP).

« L'approbation de SOHONOS par la FDA représente une avancée majeure pour la communauté américaine de la FOP. Pour la première fois, les médecins disposent d'un médicament approuvé, dont il a été démontré qu'il réduit la formation anormale de nouvelle matière osseuse, connue sous le nom d'ossification hétérotopique (OH), qui restreint gravement la mobilité et a un impact dévastateur sur le quotidien des personnes atteintes de FOP, » a déclaré Howard Mayer, Directeur de la Recherche et du Développement chez Ipsen. « Le développement de médicaments dans les maladies rares nécessite l'engagement et la conviction absolus de toutes les personnes impliquées. Chez Ipsen, nous sommes sincèrement reconnaissants envers la communauté des patients et des experts médicaux de la FOP, car nous n'aurions pu mettre au point le tout premier traitement aux États-Unis pour la prise en charge de la FOP sans leur participation aux essais cliniques et leur soutien continu. »

La FOP impacte le quotidien de près de 400 personnes aux États-Unis et de 900 personnes dans le monde<sup>1,2</sup>. La maladie progresse en continue avec des épisodes de poussée provoquant une croissance osseuse rapide, ce qui limite sévèrement la mobilité et les fonctions du patient<sup>3,4</sup>. La plupart des personnes vivant avec la FOP perdent inévitablement la capacité de manger et de boire par elles-mêmes. Elles ne peuvent plus prendre soin d'elles ni utiliser les toilettes seules. Elles ne peuvent pas conserver leur emploi<sup>5</sup>. À l'âge de 30 ans, la majorité des personnes atteintes de FOP ont besoin d'un fauteuil roulant et d'une assistance à plein temps<sup>3,6</sup>. La prise en charge de la FOP se limitait auparavant aux soins palliatifs. La FOP réduit l'espérance de vie médiane à 56 ans. La mort prématurée est causée par la formation d'une matière osseuse autour de la cage thoracique entraînant des problèmes respiratoires et une insuffisance cardiorespiratoire. Elle peut également être causée par des chutes entraînant des fractures ou des traumatismes crâniens, l'ankylose au niveau des articulations empêchant le patient de se protéger lorsqu'il chute<sup>7</sup>.

« La FOP bouleverse le quotidien des personnes diagnostiquées et de leurs familles. Il ne se passe pas un jour sans que les personnes touchées ne s'inquiètent de la douleur physique invalidante causée par l'ossification au niveau des muscles, d'un autre blocage articulaire ou du fardeau émotionnel de ne plus

être capable de faire une activité qu'ils aiment ou de tenir dans leurs bras un être cher, » a déclaré Michelle Davis, Directrice exécutive de l'International FOP Association. « Le tout premier traitement contre la FOP a le potentiel de réduire le volume de formation osseuse anormale, ce qui permettra d'améliorer l'état de santé des personnes vivant avec la FOP. »

L'approbation de la FDA se base sur les données d'efficacité et de tolérance de l'essai de Phase III MOVE, le premier et le plus grand essai multicentrique ouvert mené chez des patients adultes et enfants. Les données sur 18 mois publiées dans le [Journal of Bone and Mineral Research](#)<sup>8</sup> comparaient 107 patients (soit 12 % du nombre estimé d'individus vivant avec la FOP dans le monde) ayant reçu le palovarotène par voie orale avec les patients non traités de l'étude mondiale de l'histoire naturelle de la FOP d'Ipsen<sup>9</sup>. Les résultats de l'étude ont démontré que le palovarotène réduisait efficacement le volume d'ossification hétérotopique annualisé par rapport à l'absence de traitement en dehors des soins standards (réduction de 54 % constatée avec un modèle linéaire pondéré à effets mixtes)<sup>8</sup>. L'étude a également démontré que le palovarotène a un profil de sécurité bien caractérisé, avec des effets indésirables compatibles avec la classe des rétinoïdes systémiques. Les effets indésirables les plus courants liés au traitement (incidence  $\geq 10$  %) rapportés dans l'étude étaient des effets cutanéomuqueux (par ex. : sécheresse de la peau, sécheresse des lèvres, alopecie, éruption d'origine médicamenteuse, prurit) ainsi que des effets musculosquelettiques (par ex. : arthralgie et fermeture prématurée du cartilage de croissance chez l'enfant en phase de croissance)<sup>8</sup>.

« En tant que praticien qui soigne des patients atteints de FOP, je constate personnellement les défis et les craintes que les patients et leurs familles doivent gérer au quotidien, » a déclaré le Dr Edward Hsiao, Professeur de médecine, département Endocrinologie et Métabolisme, Université de Californie, San Francisco. « L'étude de Phase III MOVE publiée a démontré que SOHONOS peut réduire les nouvelles ossifications hétérotopiques et que le palovarotène peut être toléré par de nombreux patients atteints de FOP. SOHONOS ne convient pas à tous les patients. Comme pour tout médicament, il existe des risques, en particulier dans ce cas pour les enfants qui peuvent développer une fermeture précoce du cartilage de croissance. En outre, SOHONOS produit les mêmes effets secondaires que les autres rétinoïdes, notamment la sécheresse de la peau et des muqueuses. Néanmoins, sachant que l'accumulation des OH dans la FOP est progressive, irréversible et bouleverse le quotidien des personnes touchées, ce médicament représente une option de traitement importante pour notre communauté FOP. »

### **SOHONOS, premier et unique traitement de la FOP**

SOHONOS est un médicament oral qui se caractérise par une sélectivité particulière pour le sous-type de récepteur gamma de l'acide rétinoïque, important régulateur du développement du squelette et d'os ectopique dans la voie de signalisation des rétinoïdes. Ce médicament est un médiateur des interactions entre les récepteurs, les facteurs de croissance et les protéines dans la voie de signalisation des rétinoïdes, ayant pour but de réduire les nouvelles formations osseuses anormales (OH). La posologie recommandée pour SOHONOS consiste en une dose quotidienne de 5 mg (ou ajusté au poids chez les patients pédiatriques de moins de 14 ans pour le traitement chronique, qui peut être modifiée/augmentée en cas de symptômes de poussées. SOHONOS peut être prescrit dès à présent aux États-Unis pour les patients éligibles.

Afin de garantir aux personnes éligibles aux États-Unis l'accès à SOHONOS, le programme de soutien aux patients Ipsen Cares est disponible pour les personnes vivant avec la FOP et leurs aidants afin de fournir un accompagnement éducatif et de répondre aux questions en matière de couverture, d'accès et de remboursement (tél. : 1-866-435-5677 ).

SOHONOS a obtenu le statut de médicament orphelin et la désignation « Breakthrough Therapy » comme traitement de la FOP auprès des autorités réglementaires américaines (FDA), qui ont également accordé un examen prioritaire à sa demande d'approbation. SOHONOS, également connu sous la dénomination commune internationale de palovarotène, est en cours d'examen auprès de plusieurs autres autorités

réglementaires. En Juillet 2023 la commission européenne n'a pas accordé d'autorisation de mise sur le marché pour palovarotene. SOHONOS™ (capsules de palovarotène) est actuellement autorisé chez les patients éligibles aux États-Unis et au Canada<sup>10</sup> et a obtenu une approbation conditionnelle aux Émirats arabes unis.

Avec cette approbation, la FDA a également émis un bon d'examen prioritaire pour les maladies pédiatriques rares. Ce bon peut être utilisé pour des demandes ultérieures de médicaments qui ne pourraient pas bénéficier d'un examen prioritaire

### Informations de sécurité importantes concernant SOHONOS

#### AVERTISSEMENT : TOXICITÉ EMBRYOFOÉTALE ET FERMETURE PHYSIQUE PRÉMATURÉE CHEZ L'ENFANT EN PHASE DE CROISSANCE

##### Toxicité embyo-foetale

**SOHONOS est contre-indiqué pendant la grossesse. SOHONOS présente un risque de toxicité fœtale. En raison du risque de tératogénicité et afin de minimiser l'exposition du fœtus, SOHONOS ne doit être administré que si les conditions pour la prévention de la grossesse sont remplies.**

##### Fermeture prématurée des épiphyses

**Une fermeture prématurée de l'épiphyse se produit chez l'enfant en phase de croissance traité par SOHONOS, une surveillance étroite est recommandée.**

### Contre-indications

SOHONOS est contre-indiqué chez les patientes pendant la grossesse et chez les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité aux rétinoïdes, ou à tout composant de ce produit.

### Mises en garde et précautions d'emploi

- **Toxicité embryo-fœtale** : SOHONOS peut nuire au fœtus et est contre-indiqué pendant la grossesse. Conseillez aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par SOHONOS et pendant 1 mois après la dernière dose. Si une grossesse survient pendant le traitement par Sohonos, interrompez immédiatement le traitement et orientez la patiente vers un obstétricien/gynécologue expérimenté en toxicité reproductive.
- **Fermeture épiphysaire prématurée chez les patients pédiatriques en croissance** : SOHONOS peut provoquer une fermeture épiphysaire prématurée irréversible et des effets indésirables potentiels sur la croissance. Avant de commencer le traitement avec SOHONOS, tous les patients pédiatriques en croissance doivent avoir une évaluation de base de la maturité squelettique et une surveillance continue jusqu'à ce que les patients atteignent la maturité squelettique ou la taille adulte finale. Le cas échéant, un arrêt temporaire ou définitif peut être justifié.
- **Effets indésirables cutanéomuqueux** : Sécheresse de la peau, sécheresse des lèvres, prurit, éruption cutanée, alopécie, érythème, exfoliation cutanée (desquamation de la peau), sécheresse oculaire. Des mesures prophylactiques sont recommandées pour réduire les risques ou traiter les effets cutanéomuqueux indésirables (par ex. : émouillants pour soins de la peau, écran solaire, baume à lèvres, larmes artificielles). Certains de ces effets peuvent nécessiter une diminution des doses ou un arrêt du traitement. Des réactions de photosensibilisation ont été associées à l'utilisation de rétinoïdes et peuvent survenir avec SOHONOS. Des mesures de précaution contre la phototoxicité sont recommandées (par ex. : utilisation d'écran solaire, de vêtements de protection et de lunettes de soleil).
- **Troubles du métabolisme osseux** : Augmentation du risque de fracture vertébrale radiologique et d'une diminution de la teneur minérale osseuse et de la densité osseuse peut survenir au niveau de la colonne vertébrale. Une évaluation radiologique périodique de la colonne vertébrale est recommandée. Les rétinoïdes ont été associés à des changements hyperostotiques (éperons osseux) et une calcification des tendons ou des ligaments peut survenir avec SOHONOS.

- **Troubles psychiatriques** : Des effets psychiatriques nouveaux ou aggravés ont été rapportés avec SOHONOS, notamment la dépression, l'anxiété, des troubles de l'humeur et des pensées et comportements suicidaires. Surveiller toute manifestation de symptômes psychiatriques nouveaux ou aggravés pendant le traitement par SOHONOS. Les patients et/ou les aidants doivent contacter leur prestataire de soins de santé s'ils constatent des symptômes psychiatriques nouveaux ou aggravés pendant le traitement par SOHONOS.
- **Cécité nocturne** : Le risque peut dépendre de la dose, ce qui rend la conduite d'un véhicule la nuit potentiellement dangereuse pendant le traitement. Conseillez aux patients d'être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent un véhicule la nuit et de consulter un médecin en cas de déficience visuelle.

### Effets indésirables

Voici les effets indésirables qui sont le plus fréquemment observés ( $\geq 10\%$ ) dans les essais cliniques : sécheresse de la peau, sécheresse des lèvres, arthralgie, prurit, douleur dans les extrémités, éruption cutanée, alopécie, érythème, maux de tête, douleurs dorsales, desquamation de la peau, nausées, douleurs musculo-squelettiques, myalgie, sécheresse oculaire, hypersensibilité, œdème périphérique, pyrexie et fatigue.

### Interactions médicamenteuses

- Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent augmenter l'exposition à SOHONOS. Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4, ainsi que le pamplemousse, le pomelo ou les jus contenant ces fruits.
- Les inducteurs du CYP3A4 peuvent diminuer l'exposition à SOHONOS. Éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A3.
- L'utilisation simultanée de vitamine A et de SOHONOS peut avoir des effets cumulatifs. L'administration de SOHONOS en concomitance avec la vitamine A à des doses supérieures à l'apport journalier recommandé (AJR) et/ou d'autres rétinoïdes oraux doit être évitée en raison du risque d'hypervitaminose A.
- L'utilisation de rétinoïdes à action générale a été associée à des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (méningite séreuse); dans certains de ces cas, des tétracyclines étaient utilisées en concomitance. Éviter l'administration de SOHONOS en concomitance avec des dérivés de la tétracycline.

### Populations spécifiques

- **Grossesse** : SOHONOS est contre-indiqué pendant la grossesse. Obtenir un test de grossesse sérique négatif dans la semaine précédant le traitement par SOHONOS et périodiquement, si nécessaire, au cours du traitement par SOHONOS et 1 mois après l'arrêt du traitement, sauf si la patiente n'est pas à risque de grossesse. Si une grossesse survient pendant le traitement par SOHONOS, interrompre immédiatement le traitement et orienter la patiente vers un obstétricien/gynécologue ou tout autre spécialiste expérimenté dans la reprotoxicité pour évaluation et avis.
- **Allaitement** : Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre SOHONOS et ne doivent pas allaiter pendant au moins un mois après la dernière dose de SOHONOS.
- **Femmes et hommes en âge de procréer** : Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace au moins un mois avant et pendant le traitement par SOHONOS, et un mois après la dernière dose sauf si une abstinence continue est choisie.
- **Usage pédiatrique** : Tous les patients pédiatriques en phase de croissance doivent faire l'objet d'une évaluation de référence de la croissance et de la maturité du squelette avant de commencer le traitement ainsi que d'une surveillance clinique et radiographique continue tous les 6-12 mois jusqu'à ce qu'ils atteignent la maturité squelettique ou leur taille adulte.
- **Insuffisance rénale ou hépatique** : SOHONOS n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Veuillez consulter les Informations complètes relatives à la prescription ainsi que la MISE EN GARDE sur le site [Web Ipsen.com/us](http://Web Ipsen.com/us)

## **À propos d'Ipsen**

Ipsen est une société biopharmaceutique mondiale de taille moyenne focalisée sur la mise au point de médicaments innovants en Oncologie, dans les Maladies rares et en Neurosciences. Avec un chiffre d'affaires Groupe de 3,0 milliards d'euros pour l'exercice 2022, Ipsen vend des médicaments dans plus de 100 pays. Parallèlement à sa stratégie d'innovation externe, la R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences de la vie : Paris-Saclay (France), Oxford (Royaume-Uni), Cambridge (États-Unis) et Shanghai (Chine). Ipsen emploie environ 5 400 personnes dans le monde. Ipsen est coté à Paris (Euronext : IPN) et aux États-Unis à travers un programme d'American Depositary Receipt (ADR : IPSEY) sponsorisé de niveau I. Le site Internet d'Ipsen est [ipсен.com](https://www.ipсен.com).

## **Pour plus d'informations :**

### **Contacts**

#### **Investisseurs**

##### **Craig Marks**

Vice-Président, Relations Investisseurs  
+44 (0) 7584 349 193

##### **Nicolas Bogler**

Responsable Senior, Relations investisseurs  
+33 6 52 19 98 92

#### **Médias**

##### **Amy Wolf**

Vice-présidente, Stratégie de la marque  
Corporate  
et Communication  
+41 (0) 79 576 07 23

##### **Rachel Reiff**

ÉTATS-UNIS Directrice Communication  
Franchise  
+1 908 616 1680

##### **Anna Gibbins**

Directrice Communication Franchise,  
Maladies Rares  
+44 (0) 7717 801 900

##### **Ioana Piscociu**

Responsable senior,  
Relations Media Global  
+33 6 69 09 12 96

## **Avertissement Ipsen**

Les déclarations prospectives et les objectifs contenus dans ce communiqué sont basés sur la stratégie et les hypothèses actuelles de la Direction d'Ipsen. Ces déclarations et objectifs dépendent de risques et d'incertitudes connus ou non qui peuvent entraîner une divergence significative entre les résultats, performances ou événements effectifs et ceux envisagés dans ce communiqué. De tels risques et imprévus pourraient affecter la capacité d'Ipsen à atteindre ses objectifs financiers, lesquels reposent sur des hypothèses raisonnables quant aux conditions macroéconomiques à venir formulées d'après les informations disponibles à ce jour. L'utilisation des termes « croit », « envisage » et « prévoit » ou d'expressions similaires a pour but d'identifier des énoncés prospectifs, notamment les attentes d'Ipsen quant à des événements futurs tels que les soumissions et décisions réglementaires. De plus, les objectifs mentionnés dans ce document sont établis sans tenir compte d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier tous ces paramètres. Ces prévisions sont notamment fondées sur des données et hypothèses considérées comme raisonnables par Ipsen. et dépendent de circonstances ou de faits susceptibles de se produire à l'avenir et dont certains échappent au contrôle du Groupe, et non pas exclusivement de données historiques. Les résultats réels pourraient s'avérer substantiellement différents de ces objectifs compte tenu de la matérialisation de certains risques ou incertitudes, et notamment qu'un nouveau médicament peut paraître prometteur au cours d'une phase préparatoire de développement ou après des essais cliniques, mais n'être jamais commercialisé ou ne pas atteindre ses objectifs commerciaux, notamment pour des raisons réglementaires ou concurrentielles.

Ipsen doit ou peut avoir à faire face à la concurrence de produits génériques, qui pourrait se traduire par des pertes de parts de marché. En outre, le processus de recherche et développement comprend plusieurs étapes et, lors de chaque étape, le risque est important qu'Ipsen ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et qu'il soit conduit à renoncer à poursuivre ses efforts sur un médicament dans lequel il a investi des sommes significatives. Aussi, Ipsen ne peut être certain que des résultats favorables obtenus lors des essais précliniques seront confirmés ultérieurement lors des essais cliniques ou que les résultats des essais cliniques seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du médicament concerné. Il ne saurait être garanti qu'un médicament recevra les approbations réglementaires nécessaires ou qu'il atteindra ses objectifs commerciaux. Les résultats réels pourraient être sensiblement différents de ceux annoncés dans les déclarations prévisionnelles si les hypothèses sous-jacentes s'avèrent inexactes ou si certains risques ou incertitudes se matérialisent. Les autres risques et incertitudes comprennent, sans toutefois s'y limiter, la situation générale du secteur et la concurrence ; les facteurs économiques généraux, y compris les fluctuations des taux d'intérêt et des taux de change ; l'incidence de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation en matière de santé ; les tendances mondiales vers une plus grande maîtrise des coûts de santé ; les avancées technologiques, les nouveaux médicaments et les brevets obtenus par la concurrence ; les problèmes inhérents au développement de nouveaux médicaments, notamment l'obtention d'une homologation ; la capacité d'Ipsen à prévoir avec précision les futures conditions du marché ; les difficultés ou délais de production ; l'instabilité financière de l'économie internationale et le risque souverain ; la dépendance à l'égard de l'efficacité des brevets d'Ipsen et d'autres protections concernant les médicaments novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets ou des recours réglementaires. Ipsen dépend également de tierces parties pour le développement et la commercialisation de ses médicaments, ce qui peut donner lieu à des redevances substantielles ; en outre ces partenaires pourraient agir de manière à nuire aux activités d'Ipsen ainsi qu'à ses résultats financiers. Ipsen ne peut être certain que ses partenaires tiendront leurs engagements. À ce titre, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de bénéficier de ces accords. Une défaillance d'un de ses partenaires pourrait engendrer une baisse imprévue de revenus pour Ipsen. De telles situations pourraient avoir un impact négatif sur l'activité d'Ipsen, sa situation financière ou ses résultats. Sous réserve des dispositions légales en vigueur, Ipsen ne prend aucun engagement de mettre à jour ou de réviser les énoncés prospectifs ou objectifs visés dans le présent communiqué afin de refléter des changements qui viendraient affecter les événements, situations, hypothèses ou circonstances sur lesquels ces énoncés se fondent. L'activité d'Ipsen est soumise à des facteurs de risques qui sont décrits dans ses documents d'information enregistrés auprès de l'Autorité des Marchés Financiers. Les risques et incertitudes présentés ne sont pas les seuls auxquels le Groupe doit faire face et le lecteur est invité à prendre connaissance de la dernière édition du Document d'enregistrement universel d'Ipsen, disponible sur [www.ipsen.com](http://www.ipsen.com).

---

<sup>1</sup> Pignolo RJ, et al Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and a patient organisation. *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16 : 350

<sup>2</sup> Baujat G, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. *Orphanet J Rare Dis* (2017) 12: 123

<sup>3</sup> Pignolo RJ, et al. Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. *Bone* 2020;134:115274.

<sup>4</sup> Pignolo et al. The Natural History of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Prospective, Global, 36-Month Study. *Genetics in Medicine*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.013>

<sup>5</sup>. Al Mukaddam M, et al. *Val Health* 2022;25:S273 (POSA427)

<sup>6</sup> Pignolo RJ, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;10 Suppl 2:437– 48.

<sup>7</sup> Kaplan et al, Early Mortality and Cardiorespiratory Failure in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2010. doi: [10.2106/JBJS.I.00705](https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00705)

<sup>8</sup> Pignolo RJ, et al. Reduction of New HO in the Open-Label, Phase 3 MOVE Trial of Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *J Bone Miner Res*. 2022.

<sup>9</sup>. Pignolo RJ, et al. The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: A prospective 36-month study. *Gen Med*. 2022,ISSN 1098-3600,<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.013>.

<sup>10</sup>. Government of Canada, Notice: Multiple Additions to the Prescription Drug List (PDL). Viewed 30 November 2022, <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/prescription-drug-list/notices-changes/multiple-additions-2022-01-24.html>>.