

New Patented Medicine Regulations in Canada: Updated Case Study of a Manufacturer's Decision-Making about a Regulatory Submission for a Rare Disorder Treatment



INDEPENDENT ARTICLE

AUTHORS

Nigel SB Rawson, Ph.D.¹

Donna Lawrence, M.Sc.²

SUBMISSION DATE

January 1, 2020

PUBLICATION DATE

January 20, 2020

CITATION

Rawson, Nigel SB; Lawrence, Donna (2020). New Patented Medicine Regulations in Canada: Updated Case Study of a Manufacturer's Decision-Making about a Regulatory Submission for a Rare Disorder Treatment.

Canadian Health Policy, January 2020.

Toronto: Canadian Health Policy Institute,

www.canadianhealthpolicy.com.

COPYRIGHT

©Canadian Health Policy Institute Inc.

All rights reserved. Unauthorized reproduction or distribution of this article in whole or in part is strictly prohibited.

ABSTRACT

The Canadian federal government is imposing sweeping changes for the price review guidelines of the Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB), the quasi-judicial agency whose role is to set ceiling prices for patented medicines sold in Canada. The revisions are due to come into effect in July 2020. The objective of this article is to examine the planned changes in the draft PMPRB guidelines and to apply them to a hypothetical case study of the decision-making process that the pharmaceutical manufacturer of a new medication for a rare disorder is likely to go through when assessing whether to seek regulatory approval in Canada under the new regulations. The case study demonstrates that the changes in the PMPRB's draft guidelines will create a high level of uncertainty among manufacturers of drugs for rare disorders due the major price reductions that will be forced upon them. Manufacturers will be faced with a decision of whether to delay the introduction of a new product into Canada or not launch it at all. The high level of uncertainty being generated by the changes in the PMPRB's draft guidelines will imperil the launch of all new medicines in Canada because it will significantly decrease the attractiveness of the country as a jurisdiction in which pharmaceutical companies seek regulatory approval for new products. The uncertainty will especially impact manufacturers of new specialty high-cost medications, but it will not be limited to them. The result will be long delays in patient access to important new therapies. In some cases, manufacturers may not seek regulatory approval in Canada if they decide that the market is not worth the risk of failing to secure a reasonable price in both Canada and other jurisdictions. This would eliminate access for all patients, even those with private insurance. Access to drugs for rare disorders with private and (especially) public insurance coverage is already difficult, if not impossible, to obtain for many Canadian patients. The changes in the PMPRB's regulations will make the situation much worse.

¹ President of Eastlake Research Group and an affiliated scholar with Canadian Health Policy Institute.

² Director of HTA and Health Economics at PDCI Market Access Inc.

INTRODUCTION

As part of its focus on “affordability, accessibility and appropriate use of prescription drugs,”³ the Canadian federal government is introducing sweeping changes in the price review guidelines of the Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB), the quasi-judicial agency whose role is to set ceiling prices for patented medicines sold in Canada.⁴ The new regulations are due to come into effect in July 2020.

The regulations include replacing countries with relatively higher drug prices with lower price countries in the PMPRB’s international price comparison analysis, enforcing hard thresholds for cost per quality-adjusted life year (QALY), imposing a reduction in a drug’s price if its annual sales in Canada exceed a defined level, and requiring pharmaceutical companies to divulge information to the PMPRB on confidential rebates and other commercial terms negotiated with payers in Canada.

This article updates an earlier one⁵ now that the draft guidelines have been released by the PMPRB.⁶ The planned procedure is applied to a hypothetical case study of the decision-making process that the pharmaceutical manufacturer of a new medication for a rare disorder is likely to go through when assessing whether to seek regulatory approval in Canada when the new guidelines come into effect.

PMPRB REGULATIONS TRANSFORMATION

After the first sale of a new patented drug, the PMPRB presently performs a scientific review of the medicine and categorizes it as being a breakthrough or a substantial, moderate or slight/no improvement over current therapy. The price that a pharmaceutical

manufacturer intends to charge for the drug in Canada is assessed against the highest and median international prices (HIPC7 and MIPC7) in seven comparator countries: France, Germany, Italy, Sweden, Switzerland, the United Kingdom and the United States (the PMPRB7). Table 1 shows the criteria for setting prices in each category.

Under the new guidelines, medicines will initially be divided into:

- Grandfathered products: those that have received a Drug Information Number (DIN) before August 21, 2019.
- Non-grandfathered products: those that have not received a DIN as of August 21, 2019.

The changes in the PMPRB’s regulations and guidelines will require a more complex process with five components. The basic methodology for non-grandfathered (i.e. new) medicines is as follows:

1. Interim Maximum List Price (iMLP)

Instead of the seven countries that have been used for price comparisons during the past 30 years, a new test will be introduced based on 11 comparator countries in which the countries with relatively higher public drug prices (Switzerland and the United States) will be replaced with the lower price countries of Australia, Belgium, Japan, the Netherlands, Norway and Spain. The new comparator countries, which will be known as the PMPRB11, effectively represent the entire 31 Organization for Economic Cooperation and Development countries.

At introduction to Canada, all new medications will be assigned an Interim Maximum List Price (iMLP). The iMLP is set at the median international list price (MIP) for the PMPRB11 countries for which the company has provided information during the interim period.⁷

³ Health Canada (2017). Remarks from the Honourable Jane Philpott, Minister of Health, to the Economic Club of Canada – May 16, 2017. Ottawa: Government of Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2017/05/economic-club-ofcanada-may162017.html>.

⁴ PMPRB (2018). Mandate and jurisdiction. Ottawa: Government of Canada. <http://pmprb-cepmb.gc.ca/about-us/mandate-and-jurisdiction>.

⁵ Rawson NSB (2018). New patented medicine regulations in Canada: case study of a manufacturer’s decision-making about regulatory submission for a rare disorder treatment. Can Health Policy. Toronto: Canadian Health Policy Institute. <https://www.canadianhealthpolicy.com/products/new-patented-medicine-regulations-in-canada--case-study-of-a-manufacturer---s-decision-making.html>.

⁶ PMPRB (2019). PMPRB Guidelines 2019. Ottawa: Government of Canada. <https://www.canada.ca/content/dam/pmprb-cepmb/documents/consultations/draft-guidelines/draft-guidelines-en.pdf>.

⁷ The median is the midpoint of the prices in the comparator countries.

The Canadian “list” or public price for the product must be no higher than the iMLP for the period during which it is applicable.

The iMLP will be recalculated annually and will apply until either three years have elapsed after the date of the introduction of the medicine into Canada or the date when the company has filed international price information for at least five of the PMPRB11 countries, whichever comes first. At the end of the interim period, the maximum list price (MLP) will be set.

2. Setting the Maximum List Price (MLP)

The MLP will be set as the lower of the MIP or the median domestic Therapeutic Class Comparison (dTCC). However, it will also be subject to a price floor set by the lowest international price (LIP) in the PMPRB11 countries for which the company has provided information at the end of the interim period.

The MLP is set using the following method:

- The MIP and the LIP are identified.
- The dTCC price is identified, which may be a complicated process as described in the new guidelines.
- If the dTCC price is higher than the MIP, the MLP is set by the MIP. If the MIP exceeds the MLP in subsequent time periods by more than 10%, the MLP may be adjusted based on the actual lagged Consumer Price Index, but the MLP cannot exceed the MIP.
- If the dTCC price is lower than the MIP but higher than the LIP, the MLP is set by the dTCC.
- If the dTCC price is lower than the LIP, the MLP is set by the LIP.

Circumstances may exist where the MLP is lower than the iMLP set during the interim period. Companies will be granted until the subsequent reporting period after the MLP is set to ensure the List Price of the medicine is reduced to below the MLP.

3. MRP for Category I Products

Medicines will be classified as either Category I or Category II based on certain market characteristics.

Category I medicines are subject to a Maximum Rebated Price (MRP) ceiling. The MRP takes into account the pharmacoeconomic value and affordability measured by its market size. Companies must ensure that the patented medicine’s net price – its Average Transaction Price (ATP) – is lower than its MRP.

A medicine will be classified as Category I if it meets either of the following criteria:

- 12-month treatment cost greater than 50% of Canada’s Gross Domestic Product (GDP) per capita – current GDP per capita is about \$60,000.⁸ Following the filing of introductory period pricing information, the medicine’s 12-month treatment cost will be calculated by the PMPRB based on the maximum dosage per course of treatment listed in the Product Monograph, the maximum number of courses of treatment per 12 months based on the nature of the condition, clinical practices and other relevant criteria, and the highest Canadian List Price.
- Estimated or actual market size revenue exceeds an annual threshold, which will initially be set at \$25 million.

All other patented medicines are classified as Category II.

The MRP is calculated as follows:

- The Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) measured as cost per quality-adjusted life years (QALYs) for each indication of the patented medicine will be identified from the cost-utility analyses filed by the company with a health technology assessment (HTA) agency, i.e. the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) for all of Canada except Quebec, or the Institut national d’excellence en santé et services sociaux (INESSS) for Quebec.
- The ICER will be compared against the applicable Pharmacoeconomic Value Threshold (PVT) of \$60,000 per QALY.
- The Pharmacoeconomic Price (PEP) is calculated. This is the price at which the medicine’s ICER would be equivalent to the PVT. For medicines that

⁸ All monetary values are in Canadian dollars.

provide health benefits relative to current care, the PEP is calculated as in Table 2.

- The PEP may be further adjusted for market size if the medicine realizes annual quantities such that, if priced at the MRP set by the PEP, revenues would be in excess of \$25 million.
- For medicines for indications with an estimated total prevalence no greater than 1 in 2,000 across all approved indications, the MRP will be set at 50% above the PEP but will be further adjusted for market size if the patented medicine realizes annual revenues in excess of \$12.5 million.

If this procedure results in an MRP greater than the MLP, the MRP will be set at the same level as the MLP.

4. Identification of Relevant Indication

For patented medicines with more than one approved indication, the relevant indication for which the MLP (and MRP, if applicable) will be assessed will be determined by the PMPRB. This could occur at introduction or as part of a reassessment if additional indications are approved during the life cycle of the medicine. For Category I medicines, the relevant indication will be the indication triggering the Category I classification criteria for annual treatment cost. For Category I medicines where more than one or no indication meet this threshold and for Category II medicines, the relevant indication will be the condition with the highest prevalence (i.e. the largest patient population).

5. Market Size Adjustment

A market size adjustment is applied to Category I medicines with quantities sold such that annual revenues would exceed \$25 million across all dosage forms and strengths of the medicine when priced at the MRP(s) set by the PEP. This adjustment will be applied annually to determine the MRP in accordance with Table 3. Medicines with an estimated total prevalence no greater than 1 in 2,000 across all approved indications will be designated as rare disorder medicines. The MRP for these medicines will initially be calculated as shown in Table 4. The market size adjustment to a medicine's MRP will be assessed annually based on actual quantity sold during the previous calendar year. This adjustment will be

applied incrementally based on units sold in each tier over \$25 million.

CASE STUDY

Decision-making about regulatory submission under new PMPRB Guidelines

As previously, this case study relates to a hypothetical new drug known as Innocel whose relevant characteristics are summarized in Table 5. Innocel has been developed for patients with a specific genetic mutation suffering from a rare, severely-debilitating musculoskeletal disorder that has a prevalence of about 60-70 Canadians (both children and adults) per year. Innocel would be appropriate therapy for 55 patients. Innocel is formulated as an oral 150 mg tablet to be taken twice daily and is indicated as first-line therapy for long-term treatment to be used in addition to the present standard of care, which consists of diet and physiotherapy. As a treatment for a severe disease with no effective therapeutic alternative, Innocel received a priority review from Health Canada.

The manufacturer's list price for Innocel is \$400 per tablet, i.e. \$292,000 per year. In its HTA submission to CADTH, the manufacturer's estimated ICER based on the list price is \$625,000 per QALY. However, as it frequently does, CADTH used more conservative cost estimates, an assumption of no price reduction at loss of exclusivity and a different utility decline ratio and, consequently, estimated the ICER to be \$975,000 per QALY.

Under the existing process, the manufacturer launches Innocel at a list price of \$292,000 per year after regulatory approval from Health Canada. The PMPRB becomes involved after Innocel's first sale. The PMPRB agrees with Health Canada's assessment of Innocel as a substantial improvement and assesses its Canadian list price against the MIPC7, i.e. the median of the prices in the PMPRB7 countries.⁹ The PMPRB finds that the Canadian list price for Innocel is the same as the MIPC7 and, therefore, is within guidelines.

⁹ Since there are no other drugs in the same therapeutic class, Innocel's price is assessed against the MIPC7.

How might the proposed PMPRB reforms apply to Innocel if it were launched after July 2020?

The first process would be the international price reference test using the PMPRB11 countries to calculate Innocel's MLP. Since prices in several of the countries in the PMPRB11 group are lower, we will assume that the MIP is 20% lower than the MIPC7, resulting in an MLP of \$233,600 per year (i.e. cost per tablet is \$320).

The second process would be an assessment to see whether Innocel should be classified as a Category I drug. Since Innocel's list price for a 12-month period is \$292,000 which is greater than \$30,000 (50% of the Canadian per capita GDP), Innocel would be classified as a Category I drug. Cost-effectiveness analyses only need to be filed for the drugs exceeding the GDP threshold.

The next process would consist of the calculation of the PEP. For this, the following information is required:

- Innocel's list price from the HTA report (\$400 per tablet),
- Pharmacoeconomic Value Threshold of \$60,000,
- Treatment cost per patient of the medicine over the modelled time horizon (scenarios representing 15, 10 and 7 years of treatment are presented),
- Incremental QALY gain of Innocel over the comparator, and
- Incremental Costs of Innocel over the comparator. Since the ICER was previously specified as being \$975,000, Incremental Costs are assumed to be \$975,000 multiplied by Incremental QALY gain. In the real world, QALYs and Incremental Costs would be identified from a modelling exercise that included discounting, and the ICER calculated.

The results of the calculations are shown in Table 6. The three scenarios demonstrate that the PEP for Innocel would be between 16.4% and 55.2% of the list

price. If a higher ICER of \$150,000 (as proposed in the earlier guidance¹⁰ for rare disorder drugs and the regulatory impact analysis statement¹¹), the PEP would still be between 24.7% and 59.6% of the list price (Table 7).

Because the anticipated annual sales based on the PEP would be less than \$12.5 million, the MRP would be calculated as 1.5 times the PEP. For the three scenarios in Table 6, the MRPs would be \$98.62, \$223.98 and \$331.41, respectively (24.7%, 56.0% and 82.9% of the list price). However, Innocel is a life-long therapy so that the estimated incremental QALY gains of Innocel over the comparator and the modelled duration of therapy in scenario 1 in Table 6 are more realistic, which implies that the MRP would be drastically less than the list price.

Even allowing for an MRP of 1.5 times the PEP, the use of a PVT of \$60,000 for a rare disorder drug like Innocel would most likely lead to an MRP of 45%-75% below currently acceptable prices. A price reduction of this degree is obviously not a business-sustainable proposition.

What should Innocel's manufacturer do about its price?

Innocel's manufacturer could:

- Launch Innocel at the annual price of \$292,000 and face a PMPRB excessive price investigation, which is likely to delay patient access.
- Make a reduction of 45% or more in Innocel's price at the time that regulatory approval is received. A decision like this would be a risk to the pricing of Innocel in other countries and bring the Canadian affiliate company into conflict with its global headquarters.
- Delay the launch of Innocel in Canada until after it has been launched in other countries. If Innocel has previously been launched in only a few of the PMPRB11 countries, the MIP may change as the drug becomes available in more of the PMPRB11, which could lead to the manufacturer delaying the

¹⁰ PMPRB (2018). Guidance document on changes to the Guidelines. Ottawa: Government of Canada. <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=1376&lang=en>.

¹¹ Government of Canada (2017). Regulations amending the Patented Medicines Regulations: regulatory impact analysis statement. Canada Gazette I: 151. <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2017/2017-12-02/html/reg2-eng.html>.

launch in Canada until there is more certainty in the MIP. This would delay access for all Canadian patients.

- Not seek regulatory approval for Innocel in Canada. This will deny access to all Canadian patients. Even if patients and healthcare providers wanted to access Innocel through Health Canada's Special Access Programme, its price would need to comply with the PMPRB's rules, severely limiting or closing off that pathway for patients to access life-saving therapies.

DISCUSSION

This case study demonstrates that the calculations of the PEP and the MRP are complicated and dependent on several factors, including the time modelled for estimated treatment costs, and incremental gain in QALYs and incremental costs versus the comparator. However, when the ICER is as large as the one used for Innocel, the PEP will always be much lower than the list price because the PEP calculation is designed to enforce a \$60,000 cost-effectiveness threshold on all new medicines without taking account of the innovative nature of the new drug or the limited number of potential patients in the case of a rare disorder medicine. With such products, manufacturers will be faced with a decision of whether or not to introduce a new product into Canada. Although the case study concerns a medicine for a genetic condition, rare disorders include many other non-genetic conditions, including rare cancers.

A crucial question that will arise for manufacturers of drugs like Innocel is: is the drug commercially viable in Canada with a discount of more than 45% if there is an indirect risk to successful launches and pricing negotiations in other countries? Manufacturers of drugs like Innocel may simply make the decision not to seek regulatory approval in Canada.

Manufacturers of drugs for rare disorders already face numerous barriers that must be overcome before their products can be accessed by the Canadian patients who need them.¹² In particular, current cost-effectiveness methods used in HTAs do not work well when evaluating drugs for rare disorders.¹³ QALYs may give the impression of precision but have several limitations¹⁴ because health economic models are based on a set of assumptions and results can vary widely, even between different HTA agencies using the same data.

The PMPRB provides no basis for the derivation of the calculation of PEP. However, it is clearly designed to compel manufacturers to reduce their price to one consistent with a \$60,000 cost-effectiveness threshold. No exception is made for drugs for rare disorders or other high-cost medicines for specialized therapies. The allowable 50% increase in the price of a rare disorder drug in the market size evaluation is of little benefit for a drug like Innocel if the PEP is only 25% of the list price. Moreover, if the manufacturer identified several other rare disorders for which the drug is effective such that the overall prevalence for all approved indications increased to more than 1 in 2,000, the market size evaluation may come into play and reduce the MRP below the PEP.

The potential negative impact of the revisions in the PMPRB's guidelines is not limited to drugs for rare disorders. Consider, for example, a manufacturer that develops an oral anti-diabetic drug, which we will call Glucopil, designed to be taken once daily that is more effective and has a better safety profile than similar existing oral anti-diabetic drugs. The manufacturer wants to charge \$2 per pill (\$730 per year) to be competitive with existing oral anti-diabetic drugs. The prevalence of diabetes in Canada in 2010 was 7.6% so that about 2.7 million Canadians have the disease.¹⁵ Many Canadians are unaware that they have diabetes, but we will assume that about half (1.35 million) are being treated. Since several drugs for

¹² Rawson NSB (2018). Regulatory, reimbursement and pricing barriers to accessing drugs for rare disorders in Canada. Vancouver: Fraser Institute.

¹³ Richter T, Janoudi G, Amegatse W, Nester-Parr S (2018). Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR. *Orphanet J Rare Dis* 13: 15.

¹⁴ Pettitt D, Raza S, Naughton B, Roscoe A, Ramakrishnan A, Ali A, Davies B, Dopson S, Hollander G, Smith JA, Brindley DA (2016). The limitations of QALY: a literature review. *J Stem Cell Res Ther* 6: 4.

¹⁵ Canadian Diabetes Association (2011). Diabetes: Canada at the tipping point. Toronto: Canadian Diabetes Association. <https://www.diabetes.ca/CDA/media/documents/publications-and-newsletters/advocacy-reports/canada-at-the-tipping-point-english.pdf>.

diabetes exist, we further assume that only 10% of the 1.35 million people with diabetes, i.e. 135,000, are suitable candidates for Glucopil. If all 135,000 individuals with diabetes received Glucopil for a year at \$730 each, the estimated cost would be approximately \$98.5 million, which would far exceed the \$25 million market value threshold in the PMPRB guidelines and would trigger a requirement to adjust the confidential price of Glucopil to \$1.73 (a reduction of approximately 14%).

The new regulations reference the lowest available list price in the PMPRB11 countries as the floor and the median international price as the ceiling price and applying these criteria to both private and public payers, which has never been tried previously anywhere in the world. Neither has any country used the total market size, including confidential rebates, to apply economic thresholds and market size adjustments at the individual product level.

CONCLUSION

The changes in the regulations and guidelines will enforce price reductions that devalue and penalize manufacturers efforts to bring truly ground-breaking medications to Canadians in need of them. The high level of uncertainty generated by the changes in the PMPRB's guidelines will imperil the launch of all new medicines in Canada because they will drastically diminish the attractiveness of the country as a priority jurisdiction in which pharmaceutical companies seek regulatory approval for new products.

The uncertainty will especially impact manufacturers of new specialty high-cost medications, but it will not be limited to them. The result will be long delays in patient access to important new therapies or, in many cases, complete denial of access because manufacturers will not seek regulatory approval if they decide that the Canadian market is not worth the risk of having to reduce their list price by an extreme amount that has the potential to impact sales in other jurisdictions. This will eliminate access for all patients, even those with private insurance. Access to drugs for rare disorders with insurance coverage is already difficult, if not impossible, to obtain for many Canadian patients. The changes in the PMPRB's regulations will make the situation dramatically worse.

ACKNOWLEDGEMENTS

Dr. Rawson received independent funding for this work from RAREi, a collaboration of innovative pharmaceutical companies focused on the development of medicines for rare disorders, including Alexion Pharma Canada Corp., Amicus Therapeutics Canada Inc., Biogen Canada Inc., Biomarin Pharmaceutical Inc., Horizon Therapeutics Canada, Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc., Mitsubishi Tanabe Pharma Canada, Recordati Rare Disease Canada Inc., Sobi Canada Inc., Ultragenyx Pharmaceutical Inc., and Vertex Pharmaceuticals (Canada) Inc. RAREi also provided funding to CHPI to facilitate free public access to this research paper via an Open Access project sponsorship.

AUTHORS



Dr. Nigel SB Rawson is President of Eastlake Research Group and an affiliated scholar with CHPI. Dr. Rawson holds a M.Sc. in statistics from the University of Newcastle-upon-Tyne and a Ph.D. in

pharmacoepidemiology from the University of Southampton. He was a Sessional Faculty member in the DeGroote School of Business at McMaster University, has held academic research positions in the Universities of London and Southampton in the United Kingdom, University of Saskatchewan as Merck Frosst/MRC Research Professor in Pharmacoepidemiology, and was Professor of Pharmacoepidemiology at Memorial University of Newfoundland. Dr. Rawson has also been a senior researcher in an independent research centre in one of the largest health insurers in the United States, where he collaborated with the Food and Drug Administration on drug safety studies, and GlaxoSmithKline's only epidemiologist in Canada providing advice and analysis for the company's current and developing medicines and vaccines. Dr. Rawson has published more than 140 book chapters and articles in peer-reviewed journals.



Ms. Donna Lawrence is the Director of HTA and Health Economics at PDCI Market Access Inc. She holds a B.Sc. from McMaster University and a M.Sc. in pharmacology from the University of Toronto.

Ms. Lawrence is responsible for leading PDCI's Health Technology Assessment group, comprised of graduate level health economists and clinical evaluation experts. She has 15 years of experience in health economic consulting and draws on that extensive experience with health economic analysis and dissemination in numerous indications to help provide assistance and strategic guidance to clients. Ms. Lawrence oversees the building and adaptation of budget impact and pharmacoeconomic models and reports and works closely and collaboratively with clients to help them strategically navigate through the Canadian reimbursement landscape. Ms. Lawrence also facilitates PDCI's partnerships with Canadian and International Expert Health Economists on projects as needed. Prior to joining PDCI in 2013, she was a Senior Project Leader at OptumInsight where she gained experience managing Canadian and international health economic submissions, including submissions to CDR, pCODR, INESSS and the Canadian Private Payer.

Table 1: Present PMPRB Price Criteria

Scientific review result	Breakthrough	Substantial improvement	Moderate improvement	Slight/no improvement
Price allowed	MIPC7	Higher of MIPC7 and top price of drugs in same therapeutic class	Higher of: 1) Midpoint of MIPC7 and top price of drugs in same therapeutic class, and 2) Top price of drugs in the same therapeutic class	Usually, top price of drugs in same therapeutic class
Note: No patented product is ever permitted to be priced higher than the HIPC7				

Table 2: Pharmacoeconomic Price Calculation for Medicines Providing Health Benefits Relative to Current Care

$PEP = P_1 \left(\frac{PVT * \text{Incremental QALYs} + \text{Treatment Cost} - \text{Incremental Costs}}{\text{Treatment Cost}} \right)$	
<p>PEP: Pharmacoeconomic Price; P₁: Medicine’s list price used in health technology assessment (HTA) agency’s report; PVT: Pharmacoeconomic Value Threshold of \$60,000; Increment QALYs is the estimate of incremental QALY gains of the medicine over the comparator in the HTA agency’s base case cost-utility analysis model; Treatment Cost is the estimated costs per patient of the medicine over the time horizon studied in the HTA agency’s report; Incremental Costs are the estimate of incremental costs of the medicine over the comparator.</p>	

Table 3: Market Size Adjustment for Category I Medicines

Annual revenues	Incremental adjustment factor	Maximum Rebated Price for:	
		Medicines with a Pharmacoeconomic Price	Medicines without a Pharmacoeconomic Price
<\$25 million	0%	Pharmacoeconomic Price	Lower of LIP, dTCC, iTCC
\$25 - \$50 million	-10%	Pharmacoeconomic Price adjusted by applicable factor	Lower of LIP, dTCC, iTCC adjusted by applicable factor
\$50 - \$75 million	-20%		
\$75 - \$100 million	-30%		
\$100 - \$125 million	-40%		
\$125 million +	-50%		

dTCC: Median Domestic Therapeutic Class Comparison; iTCC: International Therapeutic Class Comparison; LIP: Lowest International Price

Table 4: Market Size Adjustment for Category I Rare Disorder Medicines

Annual revenues	Incremental adjustment factor	Maximum Rebated Price for:	
		Medicines with a Pharmacoeconomic Price	Medicines without a Pharmacoeconomic Price
<\$12.5 million	+50%	1.5 * Pharmacoeconomic Price	Lower of LIP, dTCC, iTCC
\$12.5 - \$25 million	0%	Pharmacoeconomic Price	
\$25 - \$50 million	-10%	Pharmacoeconomic Price adjusted by applicable factor	Lower of LIP, dTCC, iTCC adjusted by applicable factor
\$50 - \$75 million	-20%		
\$75 - \$100 million	-30%		
\$100 - \$125 million	-40%		
\$125 million +	-50%		

dTCC: Median Domestic Therapeutic Class Comparison; iTCC: International Therapeutic Class Comparison; LIP: Lowest International Price

Table 5: Relevant Characteristics of Innocel

Indication	First-line therapy for long-term treatment of a genetic mutation causing a rare, severely-debilitating musculoskeletal disorder
Annual prevalence of indication	About 60-70 Canadians; Innocel would be appropriate therapy for 55 patients
Formulation	Oral 150 mg tablet to be taken twice daily
Health Canada review	Priority because Innocel is for a severe disease with no effective therapeutic alternative
Manufacturer's estimated ICER	\$625,000 per QALY
CADTH's estimated ICER	\$975,000 per QALY
Manufacturer's list price	\$292,000 per year

* CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; QALY: Quality-adjusted life year

Table 6: Pharmacoeconomic Price Calculation for Innocel with \$60,000 Pharmacoeconomic Value Threshold

		Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
List price used in health technology assessment agency's report per tablet	P_1	\$400	\$400	\$400
Incremental cost-effectiveness ratio		\$975,000	\$975,000	\$975,000
Pharmacoeconomic Value Threshold	PVT	\$60,000	\$60,000	\$60,000
Estimate of incremental QALY gains of Innocel over the comparator	Incremental QALYs	4	2	1
Modelled duration of therapy (years)		15	10	7
Estimated costs per patient of Innocel	Treatment cost	\$4,380,000	\$2,920,000	\$2,044,000
Estimate of incremental costs of Innocel over the comparator	Incremental costs	\$3,900,000	\$1,950,000	\$975,000
Pharmacoeconomic Price	PEP	\$65.75	\$149.32	\$220.94
PEP as a percentage of list price		16.4%	37.3%	55.2%

Table 7: Pharmacoeconomic Price Calculation for Innocel with \$150,000 Pharmacoeconomic Value Threshold

		Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
List price used health technology assessment agency's report per tablet	P_1	\$400	\$400	\$400
Incremental cost-effectiveness ratio		\$975,000	\$975,000	\$975,000
Pharmacoeconomic Value Threshold	PVT	\$150,000	\$150,000	\$150,000
Estimate of incremental QALY gains of Innocel over the comparator	Incremental QALYs	4	2	1
Modelled duration of therapy (years)		15	10	7
Estimated costs per patient of Innocel	Treatment cost	\$4,380,000	\$2,920,000	\$2,044,000
Estimate of incremental costs of Innocel over the comparator	Incremental costs	\$3,900,000	\$1,950,000	\$975,000
Pharmacoeconomic Price	PEP	\$98.63	\$173.97	\$238.55
PEP as a percentage of list price		24.7%	43.5%	59.6%

Nouvelle réglementation sur les médicaments brevetés au Canada: Étude de cas mise à jour sur le processus décisionnel d'un fabricant au sujet d'une demande d'approbation d'un traitement pour une maladie rare



ARTICLE INDÉPENDENT

AUTEURS

Nigel SB Rawson, Ph.D.¹⁶
Donna Lawrence, M.Sc.¹⁷

DATE DE SOUMISSION

1 janvier 2020

DATE DE PUBLICATION

20 janvier 2020

CITATION

Rawson, Nigel SB; Lawrence, Donna (2020). Nouvelle réglementation sur les médicaments brevetés au Canada: Étude de cas mise à jour sur le processus décisionnel d'un fabricant au sujet d'une demande d'approbation d'un traitement pour une maladie rare. *Canadian Health Policy*, janvier 2020. Toronto: Canadian Health Policy Institute, www.canadianhealthpolicy.com.

DROITS D'AUTEUR

©Canadian Health Policy Institute Inc. Tous droits réservés. La distribution ou la reproduction de cet article, en tout ou en partie, est strictement interdite.

SOMMAIRE

Le gouvernement fédéral canadien impose des changements radicaux aux lignes directrices sur l'examen des prix du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB), l'organisme quasi judiciaire dont le rôle est de fixer des prix plafonds pour les médicaments brevetés vendus au Canada. Ces changements devraient entrer en vigueur en juillet 2020. L'objectif de cet article est d'examiner les changements prévus aux lignes directrices du CEPMB et de les appliquer à une étude de cas hypothétique sur le processus décisionnel que suivrait vraisemblablement le fabricant d'un nouveau médicament pour une maladie rare pour évaluer s'il chercherait à le faire approuver au Canada à la suite des nouvelles règles. L'étude de cas démontre que les modifications prévues aux lignes directrices du CEPMB créeront un niveau élevé d'incertitude chez les fabricants de médicaments pour des maladies rares en raison d'importantes baisses de prix qui leur seront imposées. Les fabricants devront décider s'ils doivent retarder l'introduction d'un nouveau produit au Canada ou ne pas le lancer du tout. Le niveau élevé d'incertitude généré par les modifications envisagées aux lignes directrices du CEPMB mettra en péril le lancement de tous les nouveaux médicaments au Canada, car il réduira considérablement l'attrait du pays comme endroit prioritaire où les compagnies pharmaceutiques cherchent à faire approuver de nouveaux produits. Cette incertitude touchera particulièrement – mais pas uniquement – les fabricants de nouveaux médicaments spécialisés à coût élevé. Les patients devront par conséquent attendre plus longtemps avec d'avoir accès à de nouveaux traitements importants. Dans certains cas, les fabricants pourraient carrément décider de renoncer à faire approuver leurs produits au Canada s'ils déterminent qu'une éventuelle commercialisation sur le marché canadien ne suffirait pas à compenser le risque de ne pas pouvoir les vendre à un prix raisonnable au Canada et dans d'autres pays. Une telle situation empêcherait tous les patients, incluant ceux détenant une assurance privée, d'avoir accès à ces médicaments. L'accès aux médicaments pour les maladies rares est déjà difficile, voire impossible, à obtenir pour de nombreux patients canadiens couverts par une assurance privée et (surtout) publique. Les changements réglementaires envisagés par le CEPMB aggraveront vraisemblablement la situation.

¹⁶ Président de Eastlake Research Group et chercheur associé au Canadian Health Policy Institute.

¹⁷ Directrice de l'ÉTS et de l'économie de la santé chez PDCI Market Access Inc.

INTRODUCTION

Le gouvernement fédéral canadien, qui s'est donné comme priorité « l'abordabilité, l'accessibilité et l'utilisation appropriée des médicaments sur ordonnance »¹⁸, impose des changements radicaux aux lignes directrices sur l'examen des prix suivies par le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB), l'organisme quasi judiciaire dont le rôle est de fixer des prix plafonds pour les médicaments brevetés vendus au Canada¹⁹. Ces modifications doivent entrer en vigueur en juillet 2020.

Aux termes de la nouvelle réglementation, les pays qui affichent des prix des médicaments plus élevés seraient remplacés par des pays dont les prix sont plus faibles pour la comparaison internationale qu'effectue le CEPMB. De plus, on imposerait un plafond strict de coût par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), et une réduction du prix d'un médicament si ses ventes annuelles au Canada dépassent un certain seuil, en plus d'obliger les sociétés pharmaceutiques à divulguer des renseignements confidentiels au CEPMB sur les rabais consentis et autres conditions commerciales négociées avec les payeurs au Canada.

Cet article met à jour une analyse précédente²⁰, maintenant que le projet de changements aux lignes directrices a été publié par le CEPMB²¹. Les changements prévus sont appliqués à une étude de cas hypothétique sur le processus décisionnel que suivrait vraisemblablement le fabricant d'un nouveau médicament pour une maladie rare pour évaluer s'il chercherait à le faire approuver au Canada une fois les nouvelles lignes directrices entrées en vigueur.

CHANGEMENT DES RÈGLES DU CEPMB

Actuellement, lorsqu'un nouveau médicament breveté est initialement commercialisé, le CEPMB le soumet à un examen scientifique et le classe dans l'une des catégories suivantes : découverte, amélioration importante, modeste ou minime/nulle par rapport aux traitements actuels. Le prix qu'un fabricant pharmaceutique a l'intention d'exiger pour le médicament au Canada est comparé aux prix les plus élevés et aux prix médians dans sept pays de comparaison : France, Allemagne, Italie, Suède, Suisse, Royaume-Uni et États-Unis (le CEPMB7). Le Tableau 1 montre les critères d'établissement des prix pour chaque catégorie.

Selon les nouvelles lignes directrices, les médicaments seront initialement divisés en :

- Produits bénéficiant de droits acquis: ceux qui ont reçu un numéro d'identification de médicament (DIN) avant le 21 août 2019.
- Produits sans droits acquis: ceux qui n'ont pas reçu de DIN en date du 21 août 2019.

Les modifications apportées à la réglementation du CEPMB rendront le processus plus complexe en ajoutant cinq composantes. La méthodologie de base pour les médicaments sans droits acquis (c'est-à-dire nouveaux) est la suivante :

1. Prix courant maximum provisoire (PCMP)

Pour réaliser la comparaison des prix, un nouveau test remplacerait le groupe de sept pays utilisé depuis 30 ans par un groupe de 11 pays qui exclurait la Suisse et les États-Unis – des pays où le prix des médicaments est relativement plus élevé – et ajouterait l'Australie, la Belgique, le Japon, les Pays-

¹⁸ Santé Canada (2017). *Notes d'allocation de l'honorable Jane Philpott, ministre de la Santé, lors du Economic Club of Canada* – le 16 mai, 2017. Ottawa : Gouvernement du Canada. https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/2017/05/economic_club_ofcanada-le16mai2017.html.

¹⁹ CEPMB (2018). *Mandat et compétences*. Ottawa : Gouvernement du Canada. <http://pmprb-cepmb.gc.ca/fr/a-propos-de-nous/-mandat-et-compétence>.

²⁰ Rawson NSB (2018). *New patented medicine regulations in Canada: case study of a manufacturer's decision-making about regulatory submission for a rare disorder treatment*. Can Health Policy. Toronto: Canadian Health Policy Institute. <https://www.canadianhealthpolicy.com/products/new-patented-medicine-regulations-in-canada--case-study-of-a-manufacturer---s-decision-making.html>.

²¹ CEPMB (2019). *Lignes directrices du CEPMB 2019*. Ottawa : Gouvernement du Canada. <https://www.canada.ca/content/dam/pmprb-cepmb/documents/consultations/draft-guidelines/lignes-directrices-provisoires-fr.pdf>.

Bas, la Norvège et l'Espagne – des pays où les prix sont plus faibles. Le nouveau groupe de comparaison (appelé « CEPMB11 ») se veut essentiellement un échantillon représentatif des 31 pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

Lors de leur introduction au Canada, tous les nouveaux médicaments se verront attribuer un prix courant maximum provisoire (PCMp). Le PCMp est établi en fonction de la médiane des prix courants internationaux (MPI) dans les pays du CEPMB11 pour lesquels la société a fourni des informations pendant la période intérimaire²². Le prix courant du produit au Canada ne doit pas être supérieur au PCMp pour la période pendant laquelle il s'applique.

Le PCMp sera recalculé chaque année et s'appliquera jusqu'à ce que trois ans se soient écoulés après la date d'introduction du médicament au Canada ou la date à laquelle la société a fourni des informations sur les prix internationaux pour au moins cinq des pays du CEPMB11, selon la première éventualité. À la fin de la période intérimaire, le prix courant maximum (PCM) sera fixé.

2. Établir le prix courant maximum (PCM)

Le PCM sera défini comme le plus bas de la MPI ou la médiane obtenue avec la comparaison selon la catégorie thérapeutique des prix nationaux (CCTn). Cependant, il sera également soumis à un prix plancher fixé par le prix international le plus faible (PIF) dans les pays du CEPMB11 pour lesquels la société a fourni des informations à la fin de la période intérimaire.

Le PCM est défini à l'aide de la méthode suivante:

- La MPI et le PIF sont identifiés.
- Le prix de la CCTn est identifié, ce qui peut être un processus compliqué tel que décrit dans les nouvelles directives.
- Si le prix de la CCTn est supérieur à la MPI, le PCM est défini par la MPI. Si la MPI dépasse le PCM au cours des périodes ultérieures de plus de 10 %, le PCM peut être rajusté en fonction de l'indice réel

des prix à la consommation décalé, mais le PCM ne peut pas dépasser la MPI.

- Si le prix de la CCTn est inférieur à la MPI mais supérieur au PIF, le PCM est fixé par la CCTn.
- Si le prix de la CCTn est inférieur au PIF, le PCM est fixé par le PIF.

Des circonstances peuvent exister où le PCM est inférieur au PCMp fixé pendant la période intérimaire. Les sociétés se verront accorder jusqu'à la période de déclaration suivante après la fixation du PCM pour s'assurer que le prix courant du médicament soit réduit en dessous du PCM.

3. PEM pour les produits de catégorie I

Les médicaments seront classés dans la catégorie I ou la catégorie II en fonction de certaines caractéristiques du marché. Les médicaments de catégorie I sont soumis à un plafond de prix escompté maximum (PEM). Le PEM prend en compte la valeur pharmacoéconomique et l'abordabilité mesurée par sa taille de marché. Les entreprises doivent veiller à ce que le prix net du médicament breveté - son prix de transaction moyen (PTM) - soit inférieur à son PEM.

Un médicament sera classé dans la catégorie I s'il répond à l'un des critères suivants:

- Coût de traitement sur 12 mois supérieur à 50 % du produit intérieur brut (PIB) par habitant du Canada - le PIB par habitant actuel est d'environ 60 000 \$²³. À la suite de la remise des renseignements sur les prix pour la période de lancement, le coût de traitement sur 12 mois du médicament sera calculé par le CEPMB en fonction de la dose maximale par traitement indiquée dans la monographie du produit, du nombre maximal de traitements par 12 mois en fonction de la nature de l'affection, les pratiques cliniques et autres critères pertinents, et le prix courant canadien le plus élevé.
- Les revenus estimés ou réels de la taille du marché dépassent un seuil annuel, qui sera initialement fixé à 25 millions de dollars.

²² La médiane est le point milieu des prix dans les pays comparateurs.

²³ Toutes les valeurs monétaires sont en dollars canadiens.

Tous les autres médicaments brevetés sont classés dans la catégorie II.

Le PEM est calculé comme suit:

- Le rapport coût-efficacité différentiel (RCED) mesuré en tant que coût par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour chaque indication du médicament breveté sera déterminé à partir des analyses de coût-utilité présentées par la compagnie auprès d'une agence d'évaluation des technologies de la santé (ÉTS) (c.-à-d. l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) pour l'ensemble du Canada hormis le Québec, ou l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) pour le Québec).
- LE RCED sera comparé au seuil de valeur pharmacoéconomique (SVP) applicable de 60 000 \$ par AVAQ.
- Le prix pharmacoéconomique (PPE) est calculé. Il s'agit du prix auquel le RCED du médicament serait équivalent au SVP. Pour les médicaments qui présentent des avantages pour la santé par rapport aux traitements actuels, le PPE est calculé comme dans le Tableau 2.
- Le PPE peut être en outre rajusté en fonction de la taille du marché si le médicament réalise des ventes annuelles telles que si le prix était fixé au PEM établi par le PPE, les revenus dépasseraient 25 millions de dollars.
- Pour les médicaments pour les indications avec une prévalence totale estimée ne dépassant pas 1 sur 2000 dans toutes les indications approuvées, le PEM sera fixé à 50 % au-dessus du PPE, mais sera encore rajusté en fonction de la taille du marché si le médicament breveté réalise des revenus supérieurs à 12,5 millions de dollars annuellement.

Si cette procédure aboutit à un PEM supérieur au PCM, le PEM sera établi au même niveau que le PCM.

4. Détermination de l'indication pertinente

Pour les médicaments brevetés ayant plus d'une indication approuvée, l'indication pertinente pour laquelle le PCM (et le PEM, le cas échéant) seront évalués sera déterminée par le CEPMB. Cela peut se produire lors du lancement ou dans le cadre d'une réévaluation si des indications supplémentaires sont approuvées pendant le cycle de vie du médicament. Pour les médicaments de catégorie I, l'indication

pertinente sera celle qui remplit le critère relatif au coût annuel de traitement aux fins de la classification de catégorie I. Pour les médicaments de catégorie I où plus d'une ou aucune indication atteint ce seuil et pour les médicaments de catégorie II, l'indication pertinente sera la condition présentant la prévalence la plus élevée (c'est-à-dire la plus grande population de patients).

5. Rajustement en fonction de la taille du marché

Un rajustement en fonction de la taille du marché est appliqué aux médicaments de catégorie I dont les ventes feraient en sorte que les revenus annuels dépassent 25 millions de dollars pour toutes les formes posologiques et concentrations du médicament lorsqu'ils sont tarifés aux PEM fixés par le PPE. Ce rajustement sera appliqué annuellement pour déterminer le PEM conformément au Tableau 3. Les médicaments dont la prévalence totale estimée ne dépasse pas 1 sur 2000 dans toutes les indications approuvées seront désignés comme médicaments pour maladies rares. Le PEM de ces médicaments sera initialement calculé tel qu'indiqué dans le Tableau 4. Le rajustement en fonction de la taille du marché au PEM d'un médicament sera évalué chaque année en fonction de la quantité réelle vendue au cours de l'année civile précédente. Ce rajustement sera appliqué graduellement en fonction des unités vendues et par paliers lorsque les revenus excéderont 25 millions de dollars.

ÉTUDE DE CAS

Processus décisionnel au sujet d'une demande d'homologation étant donné les nouvelles lignes directrices du CEPMB

À l'instar de l'analyse antérieure, cette étude de cas présente un nouveau médicament hypothétique appelé Innocel dont les caractéristiques pertinentes sont résumées dans le Tableau 5. Innocel a été développé pour les patients atteints d'une mutation génétique particulière et souffrant d'un trouble musculo-squelettique rare entraînant une invalidité grave. Sa prévalence est d'environ 60 à 70 Canadiens (enfants et adultes) par année. Innocel serait un traitement approprié pour 55 patients. Il est offert sous forme de comprimés oraux de 150 mg à prendre deux fois par jour et est indiqué comme traitement de première intention à long terme, à utiliser concurremment avec ce que prévoit la norme de soins actuelle, qui comprend le régime alimentaire et

la physiothérapie. En tant que traitement d'une maladie grave sans substitut thérapeutique efficace, Innocel a fait l'objet d'une évaluation prioritaire par Santé Canada.

Le prix courant établi par le fabricant pour Innocel est de 400 \$ par comprimé, soit 292 000 \$ par an. Dans sa demande d'évaluation à l'ACMTS, le fabricant estimait son RCED à 625 000 \$ par AVAQ en fonction de ce prix courant. Cependant, l'ACMTS a, comme elle a l'habitude de le faire, utilisé des estimations de coûts plus conservatrices, a supposé que le prix du médicament ne serait pas réduit en cas de perte d'exclusivité et a appliqué un facteur de réduction d'utilité différent. En conséquence, elle a estimé que le RCED serait de 975 000 \$ par AVAQ.

Dans le cadre du processus actuel, le fabricant lance Innocel au prix courant de 292 000 \$ par année après avoir reçu l'autorisation de Santé Canada. Le CEPMB intervient après le lancement d'Innocel. Il partage l'avis de Santé Canada selon lequel Innocel apporte une amélioration substantielle et compare son prix courant au Canada avec la médiane des prix dans les pays du CEPMB²⁴. Le CEPMB conclut que le prix courant canadien d'Innocel correspond à la MPI et donc qu'il est conforme aux lignes directrices.

Comment la réforme du CEPMB s'appliquerait-elle à Innocel si ce traitement était commercialisé après juillet 2020?

La première partie du processus serait la comparaison du prix avec ceux des pays du CEPMB¹¹, pour calculer le PCM. Étant donné que les prix sont plus faibles dans plusieurs pays de ce groupe, nous supposons que la MPI serait inférieure de 20 % à celle du CEPMB⁷, ce qui donnerait un PCM de 233 600 \$ par année pour Innocel (c.-à-d. que le coût par comprimé est de 320 \$).

La deuxième partie du processus consisterait à évaluer si Innocel devrait être classé comme médicament de catégorie I. Étant donné que le prix

courant d'Innocel pour une période de 12 mois est de 292 000 \$, ce qui est supérieur à 30 000 \$ (50 % du PIB canadien par habitant), Innocel serait classé comme un médicament de catégorie I. Les analyses coût-utilité ne doivent être présentées que pour les médicaments dépassant le seuil du PIB.

La dernière partie du processus consisterait ensuite à calculer le PPE. Pour cela, les informations suivantes sont requises:

- Prix courant d'Innocel du rapport ÉTS (400 \$ par comprimé),
- Seuil de valeur pharmacoéconomique de 60 000 \$,
- Coût de traitement par patient du médicament sur l'horizon temporel modélisé (des scénarios représentant 15, 10 et 7 années de traitement sont présentés),
- Gains d'AVAQ supplémentaires du médicament Innocel par rapport au comparateur, et
- Coûts supplémentaires d'Innocel par rapport au comparateur. Étant donné que le RCED était auparavant spécifié comme étant de 975 000 \$, les coûts supplémentaires sont présumés être de 975 000 \$ multipliés par les gains d'AVAQ supplémentaires. Dans le monde réel, les AVAQ et les coûts supplémentaires seraient identifiés à partir d'un exercice de modélisation qui inclurait l'actualisation et le RCED calculé.

Les résultats des calculs sont présentés dans le Tableau 6. Les trois scénarios démontrent que le PPE pour Innocel se situerait entre 16,4 % et 55,2 % du prix courant. Si un RCED plus élevé de 150 000 \$ (comme proposé dans les directives précédentes²⁵ pour les médicaments pour les maladies rares et le rapport d'analyse d'impact de la réglementation²⁶), le PPE serait toujours compris entre 24,7 % et 59,6 % du prix courant (Tableau 7).

Étant donné que les ventes annuelles prévues basées sur le PPE seraient inférieures à 12,5 millions de dollars, le PEM serait calculé comme 1,5 fois le PPE.

²⁴ Puisqu'il n'y a pas d'autres médicaments dans la même classe thérapeutique, le prix d'Innocel est évalué par rapport à la MPI du CEPMB⁷.

²⁵ CEPMB (2018). *Document d'orientation sur la modification des Lignes directrices*. Ottawa : Gouvernement du Canada. <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=1376&lang=fr>.

²⁶ Gouvernement du Canada (2017). *Règlement modifiant le règlement sur les médicaments brevetés : Résumé de l'étude d'impact de la réglementation*. Gazette du Canada vol. 151, no 48. <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2017/2017-12-02/html/reg2-fra.html>

Pour les trois scénarios présentés dans le Tableau 6, les PEM seraient respectivement de 98,62 \$, 223,98 \$ et 331,41 \$ (24,7 %, 56,0 % et 82,9 % du prix courant). Cependant, Innocel est une thérapie à vie, de sorte que les gains d'AVAQ supplémentaires estimés d'Innocel par rapport au comparateur et la durée modélisée de la thérapie dans le scénario 1 du Tableau 6 sont plus réalistes, ce qui implique que le PEM serait considérablement inférieur au prix courant.

Même en tenant compte d'un PEM de 1,5 fois le PPE, l'utilisation d'un SVP de 60 000 \$ pour un médicament pour les maladies rares comme Innocel conduirait très probablement à un PEM de 45 à 75 % en dessous des prix actuellement acceptables. Une réduction de prix de cette ampleur n'est évidemment pas une proposition viable pour l'entreprise.

Que devrait faire le fabricant d'Innocel au sujet de son prix?

Le fabricant d'Innocel pourrait:

- Lancer Innocel au prix annuel de 292 000 \$ et faire l'objet d'une enquête sur les prix excessifs du CEPMB, ce qui risque de retarder l'accès au médicament pour les patients.
- Réduire de 45 % ou plus le prix d'Innocel au moment de son approbation. Une telle décision pourrait compromettre la tarification d'Innocel dans d'autres pays et mettrait la filiale canadienne en conflit avec sa société mère internationale.
- Retarder le lancement d'Innocel au Canada jusqu'à ce qu'il soit lancé dans d'autres pays. Si Innocel a déjà été lancé dans seulement quelques-uns des pays du PMPRB11, la MPI pourrait changer à mesure que le médicament devient disponible dans d'autres pays de ce groupe, ce qui pourrait inciter le fabricant à retarder le lancement au Canada jusqu'à ce qu'il y ait plus de certitude relative à la MPI. Cela retarderait l'accès au médicament pour tous les patients canadiens.
- Ne pas chercher à obtenir l'approbation d'Innocel au Canada. Cette décision empêcherait les patients canadiens d'avoir accès au médicament. Même si

les patients et les fournisseurs de soins de santé voulaient obtenir Innocel grâce au Programme d'accès spécial de Santé Canada, son prix devrait se conformer aux règles du CEPMB, limitant ou bloquant grandement cette voie pour les patients nécessitant ces thérapies vitales.

DISCUSSION

Cette étude de cas démontre que les calculs du PPE et du PEM sont compliqués et dépendent de plusieurs facteurs. Cependant, lorsque le RCED est aussi grand que celui utilisé pour Innocel, le PPE sera toujours beaucoup plus bas que le prix courant. Cela découle du fait que le calcul du PPE est conçu pour imposer un seuil de rentabilité de 60 000 \$ sur tous les nouveaux médicaments, sans tenir compte de la nature de l'innovation du nouveau médicament ou du nombre restreint de patients potentiels dans le cas d'un médicament pour les maladies rares. Avec de tels produits, les fabricants seront confrontés à la décision de commercialiser ou non un nouveau produit au Canada. Bien que l'étude de cas concerne un médicament pour une condition génétique, les maladies rares comprennent de nombreuses autres maladies non génétiques, y compris les cancers rares.

Les fabricants d'un médicament comme Innocel devront se poser une question essentielle: le médicament est-il commercialement viable au Canada avec un rabais de prix de plus de 45 % s'il existe un risque indirect de compromettre le succès des lancements et des négociations de prix dans d'autres pays? Les fabricants de médicaments comme Innocel pourraient carrément décider de renoncer à faire approuver leurs produits au Canada.

Les fabricants de médicaments pour les maladies rares doivent déjà franchir de nombreux obstacles pour que les patients canadiens qui en ont besoin puissent y avoir accès²⁷. En particulier, les méthodes actuelles d'évaluation utilisées dans les ÉTS fondées sur le rapport coût-efficacité s'appliquent mal à l'évaluation des médicaments pour les maladies rares²⁸. Les AVAQ peuvent donner une impression de

²⁷ Rawson NSB (2018). *Regulatory, reimbursement and pricing barriers to accessing drugs for rare disorders in Canada*. Vancouver: Institut Fraser.

²⁸ Richter T, Janoudi G, Amegatse W, Nester-Parr S (2018). Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 13, art. 15.

précision, mais elles comportent plusieurs limites²⁹ parce que les modèles pharmacoéconomiques s'appuient sur une série d'hypothèses et les résultats peuvent varier considérablement, même entre différentes agences d'ÉTS utilisant les mêmes données.

Le CEPMB ne fournit aucune base pour le calcul du PPE. Cependant, il est clairement conçu pour obliger les fabricants à réduire leur prix à un prix compatible avec un seuil de rentabilité de 60 000 \$. Aucune exception n'est faite pour les médicaments pour les maladies rares ou autres médicaments à coût élevé pour les thérapies spécialisées. L'augmentation autorisée de 50 % du prix d'un médicament pour les maladies rares dans l'évaluation de la taille du marché est peu avantageuse pour un médicament comme Innocel si le PPE n'est que de 25 % du prix courant. De plus, si le fabricant a identifié plusieurs autres maladies rares pour lesquelles le médicament est efficace, de sorte que la prévalence globale pour toutes les indications approuvées passe à plus de 1 sur 2000, l'évaluation de la taille du marché peut entrer en jeu et réduire le PEM en dessous du PPE.

Les conséquences négatives potentielles des modifications envisagées pour les lignes directrices du CEPMB ne se limitent pas aux médicaments pour les maladies rares. Supposons qu'un fabricant développe un médicament oral pour le diabète – que nous appellerons Glucopil – conçu pour être pris une fois par jour et qui est plus efficace et sécuritaire que les médicaments antidiabétiques similaires existants. Le fabricant veut être concurrentiel par rapport aux autres médicaments oraux pour le diabète et établit un prix de 730 \$ par année (2 \$ par pilule). La prévalence du diabète au Canada en 2010 était estimée à 7,6 %, soit environ 2,7 millions de Canadiens atteints³⁰. De nombreux Canadiens ignorent qu'ils sont diabétiques, mais nous supposons qu'environ la moitié (1,35 million) reçoivent un traitement. Étant donné qu'il existe plusieurs médicaments pour le diabète, supposons aussi que le Glucopil conviendrait à seulement 10 % des 1,35 million de personnes atteintes de diabète, soit 135 000 patients. Si toutes ces personnes

atteintes de diabète recevaient Glucopil pendant un an à 730 \$ chacune, le coût estimé serait d'environ 98,5 millions de dollars, soit beaucoup plus que le seuil de ventes annuelles de 25 M\$ établi dans les lignes directrices du CEPMB. Celles-ci exigeraient une réduction obligatoire du prix confidentiel du Glucopil de 14 % (à 1.73 \$ par pilule).

La nouvelle réglementation fait référence au prix courant plus bas disponible dans les pays du CEPMB11 comme plancher et au prix international médian comme prix plafond et applique ces critères aux payeurs privés et publics, ce qui n'a jamais été essayé auparavant dans le monde. Aucun pays n'a non plus utilisé la taille totale du marché, y compris les rabais confidentiels, pour appliquer des seuils économiques et des rajustements en fonction de la taille du marché au niveau de chaque produit.

CONCLUSION

Les modifications apportées aux règlements et aux lignes directrices entraîneront des réductions de prix qui décourageront les efforts des fabricants visant à offrir des médicaments vraiment révolutionnaires aux Canadiens qui en ont besoin. Le niveau élevé d'incertitude généré par les modifications des lignes directrices du CEPMB mettra en péril le lancement de tous les nouveaux médicaments au Canada. En effet, l'incertitude réduira grandement l'attrait de ce pays comme endroit prioritaire où les sociétés pharmaceutiques cherchent à faire approuver leurs nouveaux produits.

Cette incertitude touchera particulièrement – mais pas uniquement – les fabricants de nouveaux médicaments spécialisés à coût élevé. En conséquence, les patients devront attendre longtemps avant d'avoir accès à de nouveaux traitements importants. Dans certains cas, les fabricants pourraient carrément décider de renoncer à faire approuver leurs produits au Canada s'ils jugent qu'une éventuelle commercialisation sur le marché canadien ne suffirait pas à compenser le risque de ne pas pouvoir les vendre à un prix raisonnable au Canada et dans d'autres pays. Une telle situation

²⁹ Pettitt D, Raza S, Naughton B, Roscoe A, Ramakrishnan A, Ali A, Davies B, Dopson S, Hollander G, Smith JA, Brindley DA (2016). The limitations of QALY: a literature review. *Journal of Stem Cell Research & Therapy*, vol. 6, no 4.

³⁰ Association canadienne du diabète (2011). *Diabetes: Canada at the tipping point*. Toronto: Association canadienne du diabète. <https://www.diabetes.ca/CDA/media/documents/publications-and-newsletters/advocacy-reports/canada-at-the-tipping-point-english.pdf>.

empêcherait tous les patients, même ceux ayant une assurance privée, d'avoir accès à ces médicaments. L'accès aux médicaments pour les maladies rares est déjà difficile, voire impossible, à obtenir pour de nombreux patients canadiens. Les modifications des règles du CEPMB aggraveront considérablement la situation.

REMERCIEMENTS

Le Dr Rawson a reçu un financement indépendant pour ce travail de RAREi, une association formée par des sociétés pharmaceutiques innovatrices qui développent des médicaments pour les maladies rares, dont Alexion Pharma Canada Corp., Amicus Therapeutics Canada Inc., Biogen Canada Inc., Biomarin Pharmaceutical Inc., Horizon Therapeutics Canada, Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc., Mitsubishi Tanabe Pharma Canada, Recordati Rare Disease Canada Inc., Sobi Canada Inc., Ultragenyx Pharmaceutical Inc. et Vertex Pharmaceuticals (Canada) Inc. RAREi a également verser une contribution financière à CHPI pour faciliter l'accès public à ce document de recherche via le projet de parrainage Open Access.

AUTEURS



Dr Nigel SB Rawson est président de Eastlake Research Group et un chercheur associé au CHPI. Dr Rawson est titulaire d'une maîtrise en statistiques de l'université Newcastle-upon-Tyne et d'un

doctorat en pharmacoépidémiologie de l'Université de Southampton. Il a été membre du corps professoral de la DeGroot School of Business de l'Université McMaster, a occupé des postes de recherche universitaire dans les universités de Londres et de Southampton au Royaume-Uni, à l'Université de la Saskatchewan en tant que professeur de recherche Merck Frosst / MRC en pharmacoépidémiologie, et a été professeur de Pharmacoépidémiologie à l'Université Memorial de Terre-Neuve. Le Dr Rawson a également été chercheur principal dans un centre de recherche indépendant de l'un des plus grands assureurs de santé aux États-Unis, où il a collaboré avec la Food and Drug Administration sur des études de sécurité des médicaments et le seul épidémiologiste de

GlaxoSmithKline au Canada à fournir des conseils et des analyses pour les médicaments et vaccins actuels et en développement de l'entreprise. Le Dr Rawson a publié plus de 140 chapitres de livres et articles dans des revues à comité de lecture.



Donna Lawrence est directrice de l'ÉTS et de l'économie de la santé chez PDCI Market Access Inc. Elle possède un baccalauréat de l'université McMaster ainsi qu'une maîtrise en pharmacologie de l'Université de Toronto.

Mme Lawrence dirige le groupe d'évaluation des technologies de la santé de PDCI, composé d'économistes de la santé et d'experts en évaluation clinique. Elle possède 15 ans d'expérience dans le conseil économique en santé et s'appuie sur cette vaste expérience en analyse économique de la santé et dans de nombreuses indications pour fournir un soutien et des conseils stratégiques aux clients. Mme Lawrence supervise la conception et l'adaptation de modèles pharmacoéconomiques et d'impact budgétaire et travaille en étroite collaboration avec les clients pour les aider à naviguer stratégiquement dans le paysage du remboursement au Canada. Mme Lawrence facilite également au besoin les partenariats de PDCI avec des économistes canadiens et internationaux sur des projets spécifiques nécessitant une expertise en santé. Avant de se joindre à PDCI en 2013, elle était chef de projet principale chez OptumInsight où elle a acquis de l'expérience dans la gestion des demandes d'homologation de produits pharmaceutiques au Canada et à l'international, incluant les demandes au PCEM, au PPEA, à l'INESSS et aux assureurs privés canadiens.

Tableau 1: Critères actuels du CEPMB pour la réglementation des prix

Catégorie selon l'évaluation scientifique	Découverte	Amélioration Importante	Amélioration modeste	Amélioration minimale / nulle
Prix maximal autorisé	Médiane des prix internationaux (MPI) du CEPMB7	Prix le plus élevé entre la MPI du CEPMB7 et le plus élevé des prix des médicaments de la même catégorie thérapeutique	Le plus élevé entre : 1) La médiane de la MPI du CEPMB7 et le prix le plus élevé des médicaments de la même catégorie thérapeutique; 2) Le prix le plus élevé des médicaments de la même catégorie thérapeutique	Généralement, le prix le plus élevé des médicaments de la même catégorie thérapeutique
Note: Aucun médicament breveté n'est autorisé à afficher un prix supérieur au prix le plus élevé du CEPMB7.				

Tableau 2: Calcul du prix pharmacoéconomique pour les médicaments qui procurent des avantages pour la santé par rapport aux soins actuels

$$PPE = P_1 (SVP * AVAQ \text{ supplémentaires} + \text{Coût de traitement} - \text{Coûts supplémentaires})$$

Coût de traitement

PPE: Prix pharmacoéconomique; P₁: Prix courant du médicament utilisé dans le rapport de l'agence d'évaluation des technologies de la santé (ÉTS); SVP: Seuil de la valeur pharmacoéconomique de 60 000 \$; La variable AVAQ supplémentaires représente l'estimation des AVAQ supplémentaires gagnées du médicament par rapport au comparateur employé dans le modèle d'analyse coût-utilité du scénario de référence de l'agence ÉTS; Le Coût de traitement est le coût estimé du médicament par patient sur l'horizon temporel étudié dans le rapport de l'agence ÉTS; Les Coûts supplémentaires représentent l'estimation des coûts supplémentaires du médicament par rapport au comparateur.

Tableau 3: Rajustement en fonction de la taille du marché pour les médicaments de catégorie I

Revenus annuels	Facteur de rajustement supplémentaire	Prix escompté maximum pour:	
		Médicament avec un prix pharmacoéconomique	Médicaments sans prix pharmacoéconomique
<25 millions \$	0 %	Prix pharmacoéconomique	Le plus bas du PIF, CCTn, CCTi
25 - 50 millions \$	-10 %	Prix pharmacoéconomique rajusté selon le facteur applicable	Le plus bas du PIF, CCTn, CCTi rajusté selon le facteur applicable
50 - 75 millions \$	-20 %		
75 - 100 millions \$	-30 %		
100 - 125 millions \$	-40 %		
125 millions \$ +	-50 %		

CCTn: Médiane obtenue avec la comparaison selon la catégorie thérapeutique des prix nationaux; CCTi: Comparaison selon la catégorie thérapeutique des prix internationaux; PIF: Prix international le plus faible

Tableau 4: Rajustement en fonction de la taille du marché pour les médicaments de catégorie I traitant les maladies rares

Revenus annuels	Facteur de rajustement supplémentaire	Prix escompté maximum pour:	
		Médicament avec un prix pharmacoéconomique	Médicaments sans prix pharmacoéconomique
<12,5 millions \$	+50 %	1.5 * Prix pharmacoéconomique	Le plus bas du PIF, CCTn, CCTi
12,5 - 25 millions \$	0 %	Prix pharmacoéconomique	
25 - 50 millions \$	-10 %	Prix pharmacoéconomique rajusté selon le facteur applicable	Le plus bas du PIF, CCTn, CCTi rajusté selon le facteur applicable
50 - 75 millions \$	-20 %		
75 - 100 millions \$	-30 %		
100 - 125 millions \$	-40 %		
125 millions \$ +	-50 %		

CCTn: Médiane obtenue avec la comparaison selon la catégorie thérapeutique des prix nationaux; CCTi: Comparaison selon la catégorie thérapeutique des prix internationaux; PIF: Prix international le plus faible

Tableau 5: Caractéristiques pertinentes du médicament Innocel

Indication	Thérapie de première intention pour le traitement à long terme d'une mutation génétique provoquant un trouble musculo-squelettique rare et une invalidité grave
Prévalence annuelle	Environ 60-70 Canadiens; Innocel serait le traitement approprié pour 55 patients
Dose	Comprimés oraux de 150 mg à prendre deux fois par jour
Évaluation de Santé Canada	Prioritaire car Innocel est destiné à une maladie sévère sans substitut thérapeutique efficace
RCED estimé du fabricant	625 000 \$ par AVAQ
RCED estimé de l'ACMTS	975 000 \$ par AVAQ
Prix courant du fabricant	292 000 \$ par année

* ACMTS: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; RCED : Rapport coût-efficacité différentiel; AVAQ: Année de vie ajustée en fonction de la qualité

Tableau 6: Calcul du prix pharmacoéconomique pour Innocel avec un seuil de valeur pharmacoéconomique de 60 000 \$

		Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Prix courant utilisé dans le rapport de l'agence d'évaluation des technologies de la santé par comprimé	P_1	400 \$	400 \$	400 \$
Rapport coût-efficacité différentiel		975 000 \$	975 000 \$	975 000 \$
Seuil de valeur pharmacoéconomique	SVP	60 000 \$	60 000 \$	60 000 \$
Estimation des gains d'AVAQ supplémentaires d'Innocel par rapport au comparateur	AVAQ supplémentaires	4	2	1
Durée de la thérapie modélisée (années)		15	10	7
Coûts estimés d'Innocel par patient	Coût de traitement	4 380 000 \$	2 920 000 \$	2 044 000 \$
Estimation des coûts supplémentaires d'Innocel par rapport au comparateur	Coûts supplémentaires	3 900 000 \$	1 950 000 \$	975 000 \$
Prix pharmacoéconomique	PPE	65,75 \$	149,32 \$	220,94 \$
PPE en pourcentage du prix courant		16,4 %	37,3 %	55,2 %

Tableau 7: Calcul du prix pharmacoéconomique pour Innocel avec un seuil de valeur pharmacoéconomique de 150 000 \$

		Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Prix courant utilisé dans le rapport de l'agence d'évaluation des technologies de la santé par comprimé	P_1	400 \$	400 \$	400 \$
Rapport coût-efficacité différentiel		975 000 \$	975 000 \$	975 000 \$
Seuil de valeur pharmacoéconomique	SVP	150 000 \$	150 000 \$	150 000 \$
Estimation des gains d'AVAQ supplémentaires d'Innocel par rapport au comparateur	AVAQ supplémentaires	4	2	1
Durée de la thérapie modélisée (années)		15	10	7
Coûts estimés d'Innocel par patient	Coût de traitement	4 380 000 \$	2 920 000 \$	2 044 000 \$
Estimation des coûts supplémentaires d'Innocel par rapport au comparateur	Coûts supplémentaires	3 900 000 \$	1 950 000 \$	975 000 \$
Prix pharmacoéconomique	PPE	98,63 \$	173,97 \$	238,55 \$
PPE en pourcentage du prix courant		24,7 %	43,5 %	59,6 %