

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.¹
Donna Lawrence, M.Sc.²

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.

¹ Président de Eastlake Research Group et chercheur associé au Canadian Health Policy Institute.

² 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 »³, 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 Canada⁴. 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 précédente⁵, maintenant que le projet de changements aux lignes directrices a été publié par le CEPMB⁶. 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-

³ 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.

⁴ CEPMB (2018). *Mandat et compétences*. Ottawa : Gouvernement du Canada. <http://pmprb-cepmb.gc.ca/fr/a-propos-de-nous/-mandat-et-compétence>.

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 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 intérimaire⁷. 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 \$⁸. 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.

⁷ La médiane est le point milieu des prix dans les pays comparateurs.

⁸ 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 CEPMB⁹. 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 précédentes¹⁰ pour les médicaments pour les maladies rares et le rapport d'analyse d'impact de la réglementation¹¹), 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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>.

¹¹ 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 accès¹². 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 rares¹³. Les AVAQ peuvent donner une impression de

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

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 Journal of Rare Diseases*, vol. 13, art. 15.

précision, mais elles comportent plusieurs limites¹⁴ 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 atteints¹⁵. 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

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. *Journal of Stem Cell Research & Therapy*, vol. 6, no 4.

¹⁵ 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 versé 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 %