

**PATENTED MEDICINE PRICES REVIEW BOARD****CONSULTATION NOTICE ON THE VOLUNTARY COMPLIANCE UNDERTAKING ON HUMALOG**

In the matter the *Patent Act*, R.S., 1985, c. P-4, as amended

And in the matter of Eli Lilly Canada Inc.

And in the matter of Humalog (insulin lispro)

Notice is hereby given that the Patented Medicine Prices Review Board ("the Board") has received a Voluntary Compliance Undertaking ("VCU") from Eli Lilly Canada Inc. on December 15, 1997, in respect of the price of the medicine Humalog.

And take notice that the staff of the Board have recommended to the Board that it is appropriate for the Board to approve the VCU.

And take notice that the Board will consider written submissions as to whether it should accept the VCU, which submissions are to be filed in accordance with the directions below.

**A. Purpose of this Notice**

1. The purpose of this notice is to provide Ministers of Health in the provinces and territories of Canada and other interested persons with an opportunity to make submissions on the appropriateness of the VCU made by Eli Lilly Canada Inc. ("Lilly") and its terms and provisions (copy attached).

**B. Background**

2. Humalog is a rapid-acting analogue of human insulin that is indicated in the treatment of patients with diabetes mellitus who require insulin for the maintenance of normal glucose homeostasis.

3. Canadian Patent Application No. 2,009,579 ("the Application"), which pertains to Humalog, was filed on February 8, 1990, and was laid open for inspection to the public on August 9, 1990. The application is pending, and no Canadian patent that pertains to Humalog has yet been granted. Lilly expects that a patent will be granted for the application by the end of 1998, and as the seller of the medicine in Canada, Lilly will become the Canadian patentee.

4. Humalog has been sold in Canada by Lilly since November 11, 1996, in the dosage forms and strengths of 100 iu/mL vials of 10 mL and in packages of five 100 iu/mL cartridges of 1.5 mL. Humalog is being sold pursuant to a Notice of Compliance issued by Health Canada on October 8, 1996, with the Drug Identification Numbers 02229704 and 02229705, respectively, for each presentation of the medicine.

5. The Board's Excessive Price Guidelines ("Guidelines") provide that new drug products will be categorized for price review purposes according to, among other things, the degree of therapeutic improvement over existing drugs. A category 2 drug product is one that is a breakthrough or provides a substantial improvement over comparable existing drug products. A category 3 drug product is one that provides moderate, little or no therapeutic advantage over comparable existing drug products.

**CONSEIL D'EXAMEN DU PRIX DES MÉDICAMENTS BREVETÉS****AVIS DE CONSULTATION SUR L'ENGAGEMENT DE CONFORMITÉ VOLONTAIRE SUR L'HUMALOG**

Dans l'affaire de la *Loi sur les brevets*, L.R. (1985), ch. P-4, modifiée

Et dans l'affaire de la Eli Lilly Canada Inc.

Et dans l'affaire de l'Humalog (insuline lispro)

Avis est par les présentes donné que le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (« le Conseil ») a reçu un engagement de conformité volontaire (« engagement ») de la Eli Lilly Canada Inc. le 15 décembre 1997 au sujet du prix du médicament Humalog.

Avis est également donné que le personnel du Conseil a recommandé au Conseil qu'il est pertinent d'approuver cet engagement.

Avis est également donné que le Conseil examinera les observations écrites, à savoir s'il devrait ou non accepter l'engagement. Les observations écrites doivent être soumises conformément aux directives décrites ci-dessous.

**A. Objet de l'avis**

1. Le présent avis a pour objet d'offrir aux ministres de la Santé des provinces et des territoires du Canada et à d'autres intéressés l'occasion de donner leur avis sur la pertinence de l'engagement pris par la Eli Lilly Canada Inc. (« Lilly ») et de ses modalités (copie ci-après).

**B. Toile de fond**

2. L'Humalog est un analogue à action rapide de l'insuline humaine qui est employé dans le traitement de patients souffrant de diabète et ayant besoin d'insuline pour maintenir leur homéostasie glucosique.

3. La demande de brevet n° 2 009 579 (« la demande »), pertinente à l'Humalog, a été présentée le 8 février 1990 et a été mise à la disposition du public pour consultation le 9 août 1990. La demande est encore à l'étude, et aucun brevet canadien concernant l'Humalog n'a encore été approuvé. Lilly s'attend que la demande de brevet soit agréée avant la fin de 1998, et, à titre de vendeur du médicament au Canada, Lilly deviendra titulaire du brevet canadien.

4. L'Humalog est vendu au Canada par la société Lilly depuis le 11 novembre 1996, sous forme de fioles de 10 mL contenant 100 unités internationales d'insuline par mL, et dans des boîtes de cinq cartouches de 1,5 mL contenant 100 unités internationales d'insuline par mL. L'Humalog est vendu en application d'un avis de conformité délivré par Santé Canada le 8 octobre 1996, chaque forme posologique étant identifiée par les numéros DIN 02229704 et 02229705, respectivement.

5. Selon les Lignes directrices sur les prix excessifs (« lignes directrices ») du Conseil, les nouveaux produits pharmaceutiques seront classés, pour les besoins de l'examen des prix, entre autres selon le degré d'amélioration thérapeutique qu'ils présentent par rapport aux médicaments déjà sur le marché. Un médicament de catégorie 2 est celui qui représente une découverte ou qui constitue une amélioration importante par rapport à d'autres produits pharmaceutiques comparables qui existent déjà. Un médicament de catégorie 3 est celui qui représente une amélioration modeste, minime, sinon aucune, par rapport à des médicaments comparables qui existent déjà.

6. Prior to its introduction in Canada, Lilly requested advisory assistance from Board staff in respect of the price of Humalog. Lilly submitted that Humalog provides substantial improvement over existing therapies, and should be classified as a category 2 new medicine. In part, Lilly submits that Humalog has a different pharmacokinetic profile as compared to regular insulin in that it is better at achieving rapid hypoglycæmic activity in insulin dependent patients afflicted with diabetes mellitus, and can therefore be administered immediately before meals, unlike regular insulin.

7. The Board's Human Drug Advisory Panel ("HDAP") considered all available scientific evidence and concluded that there is insufficient scientific evidence that Humalog provides a substantial improvement over existing drug products for purposes of the Guidelines. The HDAP recommended that Humalog be classified as a category 3 new medicine and that regular insulin be used as a comparator for pricing purposes.

8. One of the tests under the Board's Guidelines for determining whether the introductory price of a category 3 new drug product is presumed to be excessive is whether it exceeds the prices of all the comparable drug products in the same therapeutic class. On the basis of the Guidelines, the introductory price of Humalog in Canada exceeded the maximum non-excessive ("MNE") price for a category 3 drug product in that it was priced higher than the prices of regular insulin in Canada.

9. The published list price of Humalog is \$30.00 per vial and per package of cartridges. This price was found to exceed the prices of the regular insulin products in the same therapeutic class, and Board staff advised Lilly accordingly.

10. A second test under the Guidelines for purposes of reviewing the introductory price of a category 3 new drug product is to compare its price in Canada with its prices in the countries listed in the *Patented Medicines Regulations, 1994* ("the Regulations"). The price of Humalog in Canada meets the requirements of this test as it is not higher than the highest price of Humalog in the countries listed.

11. Lilly has submitted that, even if Humalog is a category 3 new medicine, it is not appropriate to use regular insulin as a comparator drug for purposes of the Guidelines. Lilly has further submitted that the development of Humalog represents an advancement in the treatment of insulin-dependent diabetic patients, and that this should be recognized in the calculation of the MNE price in Canada.

12. For purposes of determining whether the price of a patented medicine is excessive, under section 83 of the *Patent Act*, the Board is required to make its finding on the basis of evidence with respect to the factors in subsection 85(1) of the Act "to the extent that information on the factors is available to the Board:

- (a) the prices at which the medicine has been sold in the relevant market;
- (b) the prices at which other medicines in the same therapeutic class have been sold in the relevant market;
- (c) the prices at which the medicine and other medicines in the same therapeutic class have been sold in countries other than Canada;
- (d) changes in the Consumer Price Index; and
- (e) such other factors as may be specified in any regulations made for the purposes of this subsection."

13. In light of the factors in section 85 of the Act, and without

6. Avant que l'Humalog ne soit introduit au Canada, Lilly a demandé l'avis du personnel du Conseil concernant le prix du produit. Lilly a allégué que l'Humalog représente une amélioration importante par rapport aux autres médicaments sur le marché, et devait être considéré comme un nouveau médicament de catégorie 2. En partie, Lilly allègue que l'Humalog a un profil pharmacocinétique différent de celui de l'insuline ordinaire, c'est-à-dire que son activité hypoglycémique est plus rapide chez les patients dépendants de l'insuline atteints de diabète, et qu'il peut donc être administré immédiatement avant les repas, contrairement à l'insuline ordinaire.

7. Le Groupe consultatif sur les médicaments pour usage humain (« GCMUH ») du Conseil a étudié toutes les preuves scientifiques disponibles et a conclu que ces preuves ne suffisent pas à établir que l'Humalog représente une amélioration importante par rapport aux autres médicaments existants aux fins des lignes directrices. Le GCMUH a recommandé que l'Humalog soit classé comme un nouveau médicament de catégorie 3, et que l'insuline ordinaire soit utilisée comme comparateur aux fins de l'examen du prix.

8. L'un des tests qui, selon les lignes directrices du Conseil, sert à déterminer si le prix de lancement d'un nouveau produit pharmaceutique de catégorie 3 est présumé excessif consiste à établir s'il dépasse le prix de tous les produits comparables appartenant à la même classe thérapeutique. D'après les lignes directrices, le prix de lancement de l'Humalog au Canada était supérieur au prix maximal non excessif (« MNE ») d'un médicament de catégorie 3, son prix étant plus élevé que celui de l'insuline ordinaire vendue au Canada.

9. Le prix de détail publié de l'Humalog est de 30 \$ la fiole ou la boîte de cartouches. On a jugé que ce prix dépassait le prix des préparations d'insuline de la même classe thérapeutique, et le personnel du Conseil a fait part à Lilly de cette constatation.

10. Un deuxième test qui, selon les lignes directrices, sert à examiner le prix de lancement d'un nouveau médicament de catégorie 3 consiste à comparer son prix de vente au Canada avec les prix pratiqués dans les pays énumérés dans le *Règlement de 1994 sur les médicaments brevetés* (« le Règlement »). Le prix de l'Humalog au Canada répond aux exigences de ce test puisqu'il n'est pas supérieur au prix le plus élevé pratiqué dans les pays énumérés dans le règlement.

11. Lilly a allégué que même si l'Humalog est un nouveau médicament de catégorie 3, il ne convient pas d'utiliser l'insuline ordinaire comme produit de comparaison, aux fins des lignes directrices. Lilly a également soutenu que la mise au point de l'Humalog représente un progrès dans le traitement des personnes souffrant de diabète insulino-dépendant, et que ce fait doit être reconnu dans le calcul du prix MNE au Canada.

12. Pour décider si le prix d'un médicament breveté est excessif, selon l'article 83 de la *Loi sur les brevets*, le Conseil doit fonder ses conclusions sur la preuve obtenue selon les facteurs énumérés au paragraphe 85(1) de la Loi « dans la mesure où des renseignements sur ces facteurs lui sont disponibles :

- a) le prix de vente du médicament sur un tel marché;
- b) le prix de vente de médicaments de la même catégorie thérapeutique sur un tel marché;
- c) le prix de vente du médicament et d'autres médicaments de la même catégorie thérapeutique à l'étranger;
- d) les variations de l'indice des prix à la consommation;
- e) tous les autres facteurs précisés par les règlements d'application du présent paragraphe. »

13. À la lumière des facteurs évoqués dans l'article 85 de la Loi,

prejudice to its position with respect to the application of the Guidelines, Board staff consider that it may be more appropriate in the circumstances related to this medicine to apply an alternate method for calculating the MNE price for Humalog rather than the method provided by the Guidelines. Board staff would be concerned if the alternate method be the median international price standard which applies to patented drugs in category 2 because it would result in an unduly high price relative to the price of Humulin in Canada. Therefore, Board staff is proposing a new approach.

14. The objective of the alternate method of calculating the MNE price of Humalog in Canada is to ensure that the ratio of the prices of Humalog and regular insulin in Canada does not exceed the median ratio of the prices of these drugs in the other countries listed in the Regulations.

15. The calculation of the MNE price proposed in the VCU for Humalog in Canada is based on the following methodology:

- (a) Using the prices of Humalog and regular insulin (Humulin-R) as of November 17, 1997, in local currency, in the foreign countries listed in the Regulations;
- (b) Calculating the mathematical ratio of the prices of Humalog and regular insulin (Humulin-R) in each country ("foreign ratios");
- (c) Identifying the median of the foreign ratios;
- (d) Using the price of regular insulin (Humulin-R) in Canada in 1997 as published in the Ontario Drug Benefit Formulary;
- (e) Multiplying the median of the foreign ratios by the price of regular insulin (Humulin-R); and
- (f) Calculating the MNE price for Humalog in 1997 by applying the appropriate weights based on the current distribution of sales of vials and cartridges in Canada from November 11, 1996, to November 12, 1997.

16. Lilly submitted a VCU to the Board on December 15, 1997, utilizing this alternate method of calculating the MNE price of Humalog as the basis for its undertakings.

### C. Material Terms and Provisions of the VCU

17. Under the VCU, Lilly has proposed to reduce the published wholesale price of Humalog in Canada from \$30.00 to \$23.00 per vial and per package of cartridges during 1998. The term "wholesale price", as used by Lilly, refers to the price at which Lilly sells Humalog to wholesalers.

18. Lilly has further undertaken to reduce the price of Humalog in Canada so that its published wholesale price of \$23.00 less applicable discounts and deductions does not exceed the MNE price of \$22.1072 per vial and per package of cartridges during 1998. Lilly has also undertaken to ensure that the price of Humalog, based on the MNE price for 1997 as set out in the VCU, will remain within the Guidelines for all future periods during which it is under the Board's jurisdiction.

19. Lilly has also undertaken to offset all excess revenues it may have received from the sale of Humalog to patients prior to the price reduction by supplying sufficient quantities of the medicine at no charge between January 1 and December 31, 1998, to patients being treated with Humalog. The objective is to ensure the price differential is distributed in a fair and efficient manner across Canada and to reach as many previous users of Humalog as possible. Total excess revenues received to December 31, 1997, relative to the MNE price established by the VCU, are estimated to be \$631,547.00.

20. In the event that the distribution of Humalog, at no charge to

et sans préjudice quant à sa position relative à l'application des lignes directrices, le personnel du Conseil considère qu'il conviendrait peut-être mieux, dans les circonstances relatives à ce médicament, d'appliquer une autre méthode pour le calcul du prix MNE de l'Humalog, de préférence à la méthode prévue par les lignes directrices. Le personnel du Conseil serait préoccupé si cette autre méthode était la norme du prix médian international qui s'applique aux médicaments brevetés de catégorie 2 puisqu'il en résulterait un prix indûment élevé comparativement au prix de l'Humulin au Canada. Le personnel du Conseil propose donc une nouvelle approche.

14. L'autre méthode de calcul du prix MNE de l'Humalog au Canada vise à faire en sorte que le rapport entre les prix de l'Humalog et de l'insuline ordinaire au Canada ne dépasse pas le rapport médian des prix de ces médicaments pratiqués dans les autres pays énumérés dans le règlement.

15. Le prix MNE de l'Humalog pour le Canada, proposé dans l'engagement, est calculé de la façon suivante :

- a) Utiliser les prix de l'Humalog et de l'insuline ordinaire (Humulin-R) pratiqués le 17 novembre 1997, en monnaie locale, dans les pays étrangers énumérés dans le Règlement;
- b) Calculer le rapport mathématique des prix de l'Humalog et de l'insuline ordinaire (Humulin-R) dans chaque pays (« rapports applicables à d'autres pays »);
- c) Calculer la médiane des rapports applicables à d'autres pays;
- d) Utiliser le prix de l'insuline ordinaire (Humulin-R) au Canada en 1997, publié dans le Formulaire du programme de médicaments gratuits de l'Ontario;
- e) Multiplier la médiane des rapports applicables à d'autres pays par le prix de l'insuline ordinaire (Humulin-R);
- f) Calculer le prix MNE de l'Humalog en 1997 en appliquant les facteurs de pondération appropriés fondés sur l'actuelle distribution des ventes de fioles et de cartouches au Canada entre le 11 novembre 1996 et le 12 novembre 1997.

16. Lilly a présenté un engagement au Conseil le 15 décembre 1997, ses démarches étant fondées sur l'utilisation de cette autre méthode de calcul du prix MNE de l'Humalog.

### C. Modalités et dispositions de l'engagement

17. Selon l'engagement, Lilly a proposé de réduire le prix de gros publié de l'Humalog au Canada, en le faisant passer de 30 \$ à 23 \$ la fiole et la boîte de cartouches en 1998. Le « prix de gros » tel qu'il est utilisé par Lilly est le prix auquel Lilly vend l'Humalog aux grossistes.

18. Lilly a de plus entrepris de réduire le prix de l'Humalog au Canada pour que son prix de gros publié de 23 \$, moins les rabais et déductions applicables, ne dépasse pas le prix MNE de 22,1072 \$ la fiole et la boîte de cartouches au cours de 1998. Également, Lilly a entrepris de veiller à ce que le prix de l'Humalog, fondé sur le prix MNE pour 1997, tel que l'indique l'engagement, restera conforme aux Lignes directrices tant qu'il sera du ressort du Conseil.

19. En outre, Lilly a entrepris de compenser tout l'excédent de revenu qu'elle aurait tiré de la vente de l'Humalog avant la réduction de prix en fournissant gratuitement une quantité suffisante du produit du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 1998, aux patients traités à l'Humalog. Le but est d'assurer que la différence du prix soit distribuée de façon juste et efficace à travers le pays et de joindre autant d'utilisateurs de l'Humalog que possible. L'excédent de revenu total reçu au 31 décembre 1997, relativement au prix MNE établi par l'engagement, a été évalué à 631 547 \$.

20. Dans l'éventualité où la distribution gratuite de l'Humalog,

consumers who paid the higher price in the past, does not offset the total excess revenues it may have received, Lilly has further undertaken to make a payment to Her Majesty the Queen in right of Canada by January 31, 1999, for any deficiency in the offset.

21. Lilly has also undertaken to continue to provide the Board in the future with price and sales information with respect to Humalog in accordance with the Regulations.

#### D. Grounds for Approving the VCU

22. Board Staff have recommended that it is appropriate for the Board to approve the VCU for the following reasons:

- (a) It protects Canadian consumers by ensuring that Lilly will lower the price of Humalog by about 23 percent;
- (b) It provides that Lilly will offset all excess revenues it has received from the sale of Humalog at a higher price in the past, through the provision of sufficient quantities of Humalog at no charge during 1998, to patients being treated with Humalog. It is the intention to reach as many previous users of Humalog as possible;
- (c) It ensures that the price of Humalog in Canada will be reduced from approximately the median of the price in the foreign countries listed in the Regulations to lower than the prices in all the comparator countries for the vial and to lower than the prices in all the comparator countries but one for the cartridge;
- (d) It ensures that the price of Humalog in Canada will be lower than the price of regular insulin in most of the comparator countries;
- (e) It establishes the MNE price for Humalog based on the current price of regular insulin in Canada and the median ratio of the prices of Humalog and regular insulin in the other countries;
- (f) It reflects fairly the relationship of the price of Humalog to regular insulin in the other countries;
- (g) It is consistent with the policies of the Board that prospective patentees should establish prices that will be considered within the Guidelines if selling a medicine before it becomes patented; and
- (h) It establishes a reasonable basis for determining the MNE price for Humalog based on the factors in section 85 of the *Patent Act*.

#### E. Conclusion

23. The Board will consider the submissions of Board Staff, Lilly and other interested parties with a demonstrated interest in this matter in determining whether to accept the VCU.

#### F. Process for Submissions

24. All persons who wish to make representations in this matter shall file a written submission with the Board on or before April 13, 1998.

25. All submissions by the Ministers of Health will be considered by the Board.

26. All submissions by other persons shall include a clear statement of the person's interest in this matter, and shall state the reasons why the Board should consider the submission.

27. All submissions shall be filed with the Secretary of the Board at Box L40, 333 Laurier Avenue W, Suite 1400, Ottawa, Ontario K1P 1C1. Further information on the role and process of the Board may also be obtained from the Secretary of the Board.

aux consommateurs qui ont payé le prix plus élevé dans le passé, ne contrebalancerait pas l'excédent de revenu total qu'elle pourrait avoir reçu, Lilly a de plus entrepris de faire un paiement à Sa Majesté du chef du Canada, au plus tard le 31 janvier 1999, pour compenser tout écart.

21. Lilly a aussi entrepris de continuer de fournir au Conseil à l'avenir les renseignements concernant les prix et les ventes de l'Humalog, comme le prévoit le Règlement.

#### D. Motifs justifiant l'approbation de l'engagement

22. Le personnel du Conseil a recommandé au Conseil d'approuver l'engagement pour les raisons suivantes :

- a) Il protège les consommateurs canadiens en garantissant que Lilly réduira le prix de l'Humalog d'environ 23 p. 100;
- b) Il fait en sorte que tout excédent de revenu reçu par Lilly de la vente de l'Humalog à un prix plus élevé dans le passé sera contrebalancé par la distribution gratuite de quantités suffisantes de l'Humalog en 1998 aux patients qui sont traités avec l'Humalog. L'intention est de rejoindre autant d'utilisateurs antérieurs de l'Humalog que possible;
- c) Il garantit que le prix de l'Humalog au Canada sera réduit, passant d'environ la moyenne des prix pratiqués dans les pays énumérés dans le Règlement à un prix inférieur à ceux pratiqués dans tous les pays comparateurs pour la fiole et à ceux pratiqués dans tous les pays de référence, sauf un, pour la cartouche;
- d) Il garantit que le prix de l'Humalog au Canada sera inférieur au prix de l'insuline ordinaire pratiqué dans la plupart des pays de référence;
- e) Il établit le prix MNE de l'Humalog à la lumière du prix actuel de l'insuline ordinaire pratiqué au Canada et du rapport médian des prix de l'Humalog et de l'insuline ordinaire dans d'autres pays;
- f) Il traduit assez bien l'écart entre le prix de l'Humalog et l'insuline ordinaire dans les autres pays;
- g) Il est conforme aux politiques du Conseil, selon lesquelles les éventuels titulaires de brevets devraient fixer des prix qui sont considérés comme conformes aux critères des Lignes directrices s'ils vendent un médicament avant qu'il ne soit breveté;
- h) Il prévoit une méthode raisonnable pour fixer le prix MNE de l'Humalog, d'après les facteurs énumérés à l'article 85 de la Loi.

#### E. Conclusion

23. Le Conseil examinera les observations du personnel du Conseil, de Lilly et d'autres parties ayant un intérêt manifeste dans ce dossier lorsqu'il déterminera s'il doit ou non accepter l'engagement.

#### F. Comment faire des observations

24. Quiconque désire donner son avis sur ce dossier doit le faire par écrit au Conseil au plus tard le 13 avril 1998.

25. Les observations soumises par les ministres de la Santé seront examinées par le Conseil.

26. Les observations par d'autres personnes doivent être accompagnées d'une déclaration d'intérêt très nette pour ce dossier, et préciser les raisons pour lesquelles le Conseil devrait étudier leurs observations.

27. Toutes les observations doivent être présentées à la Secrétaire du Conseil à l'adresse suivante : Boîte L40, 333, avenue Laurier Ouest, Bureau 1400, Ottawa (Ontario) K1P 1C1. D'autres renseignements sur le rôle et les procédures du Conseil peuvent aussi

28. Board Staff and Lilly will be given the opportunity to make written submissions in response to any written submissions received within 15 days thereafter, no later than April 28, 1998.

VOLUNTARY COMPLIANCE UNDERTAKING  
OF ELI LILLY CANADA INC. TO THE PATENTED  
MEDICINE PRICES REVIEW BOARD

1. Product Summary

1.1 Humalog 100 units/mL vials (DIN 2229704) and Humalog 100 units/mL cartridges (DIN 2229705) — (“Humalog”) are medicines sold in Canada by Eli Lilly Canada Inc. (“Lilly”) that are used in the treatment of insulin-dependent diabetics.

1.2 Lilly received a Notice of Compliance (“NOC”) from the Health Protection Branch of Health Canada for the sale of Humalog in Canada on November 8, 1996.

1.3 Eli Lilly & Company U.S.A. (“Lilly US”) is the owner of Canadian Patent Application No. 2,009,579 (“the Application”) that pertains to Humalog. It was filed by Lilly US on February 8, 1990, and was laid open for inspection to the public on August 9, 1990. Lilly US requested examination of its claims under the Application on March 4, 1996. The Application is pending.

1.4 All maintenance fees payable to the Commissioner of Patents of Canada have been remitted by Lilly US in respect of the Application and it is expected that the patent will be granted for the claims under the Application.

1.5 Lilly will become the Canadian patentee of Humalog upon grant of a patent in respect of the Application and/or any other patent granted that pertains to the medicine.

1.6 Sales of Humalog in Canada were commenced by Lilly on November 11, 1996.

2. Application of the Excessive Price Guidelines of the Patented Medicine Prices Review Board

2.1 More than a year before the introduction of Humalog in Canada, Lilly voluntarily requested advisory assistance from the staff of the Patented Medicine Prices Review (“Board”) in respect of the price of Humalog.

2.2 Six months prior to the introduction of Humalog in Canada, the Board’s Human Drug Advisory Panel (“HDAP”) recommended that Humalog be categorized as a category 3 new medicine. The HDAP also concluded that Humulin-R is a valid comparator for purposes of applying the Board’s Excessive Price Guidelines (“Guidelines”).

2.3 Since introduction, Lilly has been selling Humalog to wholesalers in Canada based on a published wholesale price of \$30.00 per vial and per package of cartridges.

2.4 Board staff advised Lilly that, following the procedures outlined in the Guidelines in relation to category 3 new medicines, the price of Humalog was reviewed by conducting a Therapeutic Class Comparison (“TCC”) Test and an International Price Comparison (“IPC”) Test. As a result, the price of Humalog was found to exceed the Guidelines and Board staff commenced an investigation.

être obtenus de la Secrétaire du Conseil.

28. Le personnel du Conseil et Lilly auront la possibilité de faire des observations écrites en réponse à toute observation écrite reçue dans les 15 jours qui suivent, soit au plus tard le 28 avril 1998.

ENGAGEMENT DE CONFORMITÉ VOLONTAIRE DE ELI  
LILLY CANADA INC. DEVANT LE CONSEIL D’EXAMEN  
DU PRIX DES MÉDICAMENTS BREVETÉS

1. Sommaire du produit

1.1 Humalog, en fioles de 100 unités/mL (DIN 2229704) et en cartouches de 100 unités/mL (DIN 2229705), (« Humalog ») est un médicament vendu au Canada par la Eli Lilly Canada Inc. (« Lilly ») pour le traitement du diabète insulino-dépendant.

1.2 Lilly a obtenu un Avis de conformité (« avis ») de la Direction générale de la protection de la santé de Santé Canada pour vendre Humalog au Canada le 8 novembre 1996.

1.3 La Eli Lilly & Company U.S.A. (« Lilly US ») est propriétaire de la Demande de brevet n° 2 009 579 (« la demande ») concernant l’Humalog. Cette demande, présentée par Lilly US le 8 février 1990, a été mise à la disposition du public pour consultation le 9 août 1990. Lilly US a demandé que l’on examine les revendications de sa demande le 4 mars 1996. La demande est encore à l’étude.

1.4 Toutes les taxes périodiques relatives à la demande et payables au commissaire aux brevets du Canada ont été versées par Lilly US, et le brevet devrait être octroyé pour les revendications de la demande.

1.5 Lilly deviendra le titulaire du brevet canadien de l’Humalog au moment de l’octroi du brevet concernant la demande ou de tout autre brevet concernant le médicament.

1.6 Le 11 novembre 1996, Lilly a commencé à vendre l’Humalog au Canada.

2. Application des Lignes directrices sur les prix excessifs du Conseil d’examen des prix des médicaments brevetés

2.1 Plus d’un an avant l’introduction de l’Humalog au Canada, Lilly a gracieusement demandé l’avis du personnel du Conseil d’examen du prix des médicaments brevetés (« le Conseil ») au sujet du prix du médicament.

2.2 Six mois avant l’introduction de l’Humalog au Canada, le Groupe consultatif sur les médicaments pour usage humain (« GCMUH ») du Conseil recommandait de classer l’Humalog dans la catégorie 3 des nouveaux médicaments. Le GCMUH en est également arrivé à la conclusion que l’Humulin-R était un comparateur valable pour l’application des lignes directrices sur les prix excessifs (« lignes directrices ») du Conseil.

2.3 Depuis l’introduction de l’Humalog sur le marché, Lilly vend son médicament aux grossistes du Canada à un prix de gros publié de 30 \$ par fiole ou boîte de cartouches.

2.4 Le personnel du Conseil a avisé Lilly que, par suite de l’application des procédures prévues dans les lignes directrices pour les nouveaux médicaments de catégorie 3, le prix de l’Humalog avait fait l’objet d’une comparaison en fonction de la catégorie thérapeutique (« CCT ») et d’une comparaison des prix internationaux (« CPI »), et qu’il avait été établi qu’il dépassait les normes établies dans les lignes directrices. Le personnel du Conseil a entamé une enquête.

### 3. Additional Considerations

3.1 The average prices of regular insulin (Humulin-R) in Canada are the lowest of the seven countries listed in the *Patented Medicines Regulations, 1994* ("Regulations"). Lilly contends that this should be taken into consideration in establishing the maximum non-excessive ("MNE") price for Humalog.

3.2 Lilly submits that the development of Humalog represents an advancement in the treatment of insulin-dependent diabetic patients, and that this should be recognized in the establishment of MNE prices for Humalog. Lilly is of the view that recent clinical trials and experience demonstrate that Humalog offers patients greater flexibility, improved glucose control and reduced incidence of severe hypoglycemia. In Lilly's submission, these benefits compared to regular insulin, and this additional value, are reflected in the price of Humalog in most foreign markets.

3.3 Lilly has agreed to a reduction to the published wholesale price for Humalog as long as this VCU is accepted by the Board. This revised price of \$23.00 per vial or package of cartridges will represent a 23 percent reduction from the original Canadian introductory price of \$30.00. This new price is also 26 percent below the current weighted international median of \$30.9157 for the foreign countries listed in the Regulations.

### 4. Position of Board Staff

4.1 Without prejudice to its position with respect to the application of the Guidelines, Board staff has advised Lilly that it is prepared to recommend to the Board that it is appropriate in this case to apply an alternate method of calculating the MNE price for Humalog. This alternate method is based on the factors in section 85 of the *Patent Act* and is set out in Schedule "A".

4.2 The objective of the alternate method set out in Schedule "A" is to ensure that the ratio of the prices of Humalog and Humulin-R in Canada does not exceed the median ratio of the prices of these drugs in the other countries listed in the Regulations.

4.3 Based on the current prevailing prices of Humalog and Humulin-R in the other countries and the price of Humulin-R in Canada, the MNE price for Humalog in Canada in 1998 would be \$22.1072 per unit as calculated in Schedule "A".

4.4 Based on information provided voluntarily by Lilly in respect of the price and sales of Humalog in Canada for the period of November 11, 1996 to November 12, 1997, Lilly received excess revenues of \$554,133 from the sale of Humalog at prices higher than the prices calculated in Schedule "A". Excess revenues for the period of November 13, 1997 through December 31, 1997 are estimated to be \$77,414.

### 5. Position of the Patentee

5.1 This Voluntary Compliance Undertaking ("VCU") constitutes no admission by Lilly that the price of Humalog is now, or was at any time since the date of the first sale of the medicine, excessive, or that the Board has jurisdiction over the price at which Lilly sells Humalog until such time as Lilly becomes a patentee with respect to Humalog. Nevertheless, Lilly hereby warrants that it will be bound by the terms and provisions of this VCU.

### 3. Autres considérations

3.1 Les prix moyens de l'insuline ordinaire (Humulin-R) sont plus bas au Canada que dans les sept autres pays mentionnés dans le *Règlement de 1994 sur les médicaments brevetés* (« le Règlement »). Lilly prétend que cela devrait être pris en considération dans l'établissement du prix maximum non excessif (« MNE ») de l'Humalog.

3.2 Lilly fait valoir que la mise au point de l'Humalog constitue un progrès dans le traitement des patients atteints de diabète insulinodépendant, et que l'on devrait en tenir compte lors de l'établissement du prix MNE du médicament. De l'avis de la société, les essais cliniques et l'expérience récents démontrent que l'Humalog donne aux patients une plus grande latitude, leur permet de mieux contrôler leur glucose et réduit l'incidence de l'hypoglycémie sévère. Selon la demande de Lilly, ces avantages se comparent à ceux de l'insuline ordinaire, et cette valeur ajoutée se reflète dans le prix de l'Humalog sur la plupart des marchés étrangers.

3.3 Lilly a accepté de réduire le prix de gros publié de l'Humalog à condition que le présent engagement soit accepté par le Conseil. Ce nouveau prix de 23 \$ par fiole ou par boîte de cartouches représente une réduction de 23 p. 100 par rapport au prix de lancement original du médicament sur le marché canadien, qui était de 30 \$. Il est également inférieur de 26 p. 100 au prix médian international pondéré courant de 30,9157 \$ en vigueur dans les pays étrangers mentionnés dans le Règlement.

### 4. Position du personnel du Conseil

4.1 Sans renoncer à sa position concernant l'application des lignes directrices, le personnel du Conseil a avisé Lilly qu'il était prêt à recommander au Conseil d'appliquer, dans le présent cas, une autre méthode de calcul du prix MNE pour l'Humalog. Cette autre méthode, fondée sur les facteurs énoncés à l'article 85 de la Loi, est décrite dans l'annexe « A ».

4.2 La méthode décrite dans l'annexe « A » a pour but d'assurer que le rapport des prix de l'Humalog et de l'Humulin-R au Canada ne dépasse pas la médiane des prix de ces médicaments dans les autres pays mentionnés dans le Règlement.

4.3 En se fondant sur les prix courants de l'Humalog et de l'Humulin-R dans les autres pays ainsi que sur le prix de l'Humulin-R au Canada, le prix MNE de l'Humalog au Canada en 1998 serait de 22,1072 \$ par unité, tel qu'il est calculé par la méthode de l'annexe « A ».

4.4 En se fondant sur les renseignements gracieusement fournis par Lilly sur le prix et les ventes de l'Humalog au Canada entre le 11 novembre 1996 et le 12 novembre 1997, Lilly aurait fait des recettes excédentaires de 554 133 \$ en vendant son médicament à des prix supérieurs à ceux établis selon la méthode de l'annexe « A ». Pour la période du 13 novembre 1997 au 31 décembre 1997, cet excédent de revenu est estimé à 77 414 \$.

### 5. Position du breveté

5.1 Le présent engagement de conformité volontaire (« engagement ») ne signifie nullement que Lilly admet que le prix de l'Humalog soit excessif aujourd'hui, ou qu'il l'ait été à quelque moment que ce soit depuis la date où il a été vendu pour la première fois, ou que l'établissement du prix auquel Lilly vend l'Humalog relève du Conseil jusqu'à ce que Lilly devienne titulaire du brevet de l'Humalog. Lilly n'en reconnaît pas moins ici qu'elle sera liée par les termes et conditions du présent engagement.

6. Terms of the VCU

6.1 Having been advised by Board staff that the price of Humalog may be excessive under the Guidelines, and for purposes of establishing the maximum non-excessive price for Humalog under the Guidelines, Lilly undertakes to:

6.1.1 Reduce the price of Humalog so that the published wholesale price of \$23.00 less applicable discounts and deductions does not exceed \$22.1072 per vial and per package of cartridges during 1998 and, based on the MNE price for 1997 as set out in Schedule "A", ensure that the price of Humalog remains within the Guidelines for all future periods during which it is under the Board's jurisdiction;

6.1.2 Offset all excess revenues which may have been received during the period of November 11, 1996 through December 31, 1997, by supplying sufficient quantities of Humalog at no charge between January 1 and December 31, 1998, to patients being treated with Humalog. The objective is to ensure that the price differential is distributed in a fair and efficient manner across Canada. It is Lilly's intention to reach as many previous users of Humalog as possible while balancing the need for administrative and logistical efficiency. To implement this portion of the undertaking, Lilly will:

6.1.2.1 make this program available to physicians with a significant diabetes practice;

6.1.2.2 distribute sufficient quantities of Humalog to those physicians at no charge for purposes of distribution to their patients being treated with Humalog;

6.1.2.3 provide written verification to the Board of the distribution of Humalog under this section including the name and address of each physician and the quantity of Humalog vials and cartridges distributed at no charge.

6.1.3 To continue to provide to the Board price and sales information with respect to Humalog in accordance with the Regulations.

6.2 In the event that the distribution of Humalog at no charge under this part does not offset the total excess revenues, Lilly will make a payment to Her Majesty the Queen in right of Canada no later than January 31, 1999, in an amount equal to all excess revenues currently identified in section 4.4 and which will be finally determined as set out in 6.1.2 for any excess revenues which are remaining at December 31, 1998.

6.3 Lilly will not be bound by the undertaking herein unless this VCU is accepted by the Board.

Signature: (original signed by Nelson M. Sims)

Company Officer: Nelson M. Sims

Position: President

Date: December 15, 1997

## SCHEDULE A

For purposes of this Voluntary Compliance Undertaking ("VCU"), the maximum non-excessive ("MNE") price of Humalog has been calculated to ensure that the ratio of the prices of Humalog and Humulin-R in Canada does not exceed the median ratio of the prices of those drugs in the other countries listed in the *Patented Medicines Regulations, 1994* ("Regulations").

More specifically, the calculation of the MNE price for Hu-

6. Conditions de l'engagement

6.1 Ayant été avisée par le personnel du Conseil que le prix de l'Humalog pourrait être excessif eu égard aux lignes directrices, et aux fins de l'établissement d'un prix maximum non excessif pour ledit médicament conformément aux lignes directrices en question, Lilly s'engage :

6.1.1 à réduire le prix de l'Humalog de façon que le prix de gros publié de 23 \$, moins les rabais et déductions applicables, ne dépasse pas 22,1072 \$ par fiole ou par boîte de cartouches en 1998, et, en se fondant sur le prix MNE de 1997 tel qu'il est établi par la méthode de l'annexe « A », à faire en sorte que le prix de l'Humalog reste conforme aux lignes directrices tant qu'il sera du ressort du Conseil;

6.1.2 à compenser tout excédent de revenu qu'elle a pu tirer de la vente du produit entre le 11 novembre 1996 et le 31 décembre 1997 en fournissant gratuitement aux patients traités avec l'Humalog des quantités suffisantes du médicament entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 1998. Il s'agit ainsi de répartir l'écart des prix de façon équitable et efficace partout au Canada. Lilly entend joindre le plus grand nombre possible d'utilisateurs antérieurs tout en maintenant l'équilibre nécessaire entre l'efficacité administrative et l'efficacité logistique. Pour mettre en œuvre cette partie de l'engagement, Lilly fera ce qui suit :

6.1.2.1 offrira son programme aux médecins traitant un nombre important de diabétiques;

6.1.2.2 distribuera gratuitement à ces médecins des quantités suffisantes d'Humalog pour qu'ils puissent en distribuer à leurs patients traités avec ce médicament;

6.1.2.3 présentera au Conseil un rapport de vérification écrit sur la distribution de l'Humalog entreprise conformément au présent article, rapport qui donnera notamment le nom et l'adresse de chaque médecin, et les quantités de fioles et de cartouches d'Humalog qui ont été distribuées gratuitement.

6.1.3 à continuer de fournir au Conseil les renseignements concernant les prix et les ventes de l'Humalog, comme le prévoit le Règlement.

6.2 Au cas où la distribution gratuite de l'Humalog prévue par cette partie de l'engagement ne contrebalancerait pas l'excédent de revenu total, Lilly versera à Sa Majesté du chef du Canada, au plus tard le 31 janvier 1999, un montant égal à l'excédent de revenu total actuellement établi dans l'article 4.4, et qui sera déterminé en dernière instance tel qu'il est établi à l'article 6.1.2 pour tout excédent restant au 31 décembre 1998.

6.3 Lilly ne sera pas liée par le présent engagement à moins que celui-ci soit avalisé par le Conseil.

Signature : (original signé par Nelson M. Sims)

Agent de la société : Nelson M. Sims

Poste : Président

Date : le 15 décembre 1997

## ANNEXE A

Aux fins du présent engagement de conformité volontaire (« engagement »), le prix maximum non excessif (« MNE ») de l'Humalog a été calculé de façon à ce que le rapport des prix en vigueur au Canada pour l'Humalog et l'Humulin-R ne dépasse pas la médiane des prix de ces médicaments dans les autres pays mentionnés dans le *Règlement de 1994 sur les médicaments brevetés* (« le Règlement »).

Plus précisément, le calcul du prix MNE de l'Humalog se fait

malog is based on the following methodology:

- (a) using the prices of Humalog and Humulin-R as of November 17, 1997, in local currency, in the foreign countries listed in the Regulations where both products were sold during 1997;
- (b) calculating the mathematical ratios of the prices of Humalog to Humulin-R in each country ("foreign ratios");
- (c) identifying the median of the foreign ratios;
- (d) using the price of Humulin-R in Canada in 1997 as published in the Ontario Drug Benefit ("ODB") Formulary;
- (e) multiplying the median of the foreign ratios by the price of Humulin-R; and
- (f) calculating the average MNE price for Humalog by applying the appropriate weights based on the current distribution of sales of vials and cartridges in Canada from November 11, 1996, to November 12, 1997.

selon la méthode suivante :

- a) Utiliser les prix de l'Humalog et de l'Humulin-R pratiqués le 17 novembre 1997, en monnaie locale, dans les pays étrangers énumérés dans le Règlement où les deux produits étaient vendus en 1997;
- b) Calculer le rapport mathématique des prix de l'Humalog et de l'Humulin-R dans chaque pays (« rapports applicables à d'autres pays »);
- c) Calculer la médiane des rapports applicables à d'autres pays;
- d) Utiliser le prix de l'Humulin-R au Canada en 1997, publié dans le Formulaire du programme de médicaments gratuits de l'Ontario;
- e) Multiplier la médiane des rapports applicables à d'autres pays par le prix de l'Humulin-R;
- f) Calculer le prix MNE moyen de l'Humalog en appliquant les coefficients de pondération appropriés fondés sur l'actuelle distribution des ventes de fioles et de cartouches au Canada entre le 11 novembre 1996 et le 12 novembre 1997.

Lilly sells insulin products to wholesalers in Canada and in the foreign countries. The prices of Humulin-R and Humalog prevailing in the foreign countries as of November 17, 1997, in local currencies, and the respective foreign ratios, were:

Lilly vend des produits d'insuline aux grossistes au Canada et à l'étranger. Les prix en vigueur à l'étranger pour l'Humulin-R et l'Humalog au 17 novembre 1997, en monnaie locale, et les ratios respectifs dans les autres pays étaient les suivants :

Country	Vials 100iu/mL, 10 mL			Cartridges 100 iu/mL, 7.5 mL		
	Humulin-R	Humalog	Ratio	Humulin-R	Humalog	Ratio
Sweden	99.8200	193.8000	94.1495%	89.7025	145.3500	62.0356%
U.K.	9.6100	13.7500	43.0801%	7.9900	11.7200	46.6834%
Germany	38.0760	55.3040	45.2463%	31.2713	41.7363	33.4652%
U.S.	16.5300	21.8400	32.1234%	20.0900	26.2000	30.4131%
Switzerland	26.1100	31.3600	20.1072%	21.8900	26.2800	20.0548%
France	n/a	n/a	—	82.5800	95.5400	15.6939%
Italy	n/a	n/a	—	15 873.0000	21 014.0000	32.3883%

Median Ratios	43.0801%	32.3883%
1997 ODB Price of Humulin-R	\$15.51	\$16.08
Proposed MNE prices for Humalog in 1997	\$22.1917	\$21.2880
Sales Ratio between Vials and Cartridges (November 1996 to November 1997)	49.76%	50.24%
1997 Weighted MNE price for Humalog		\$21.7377
1998 CPI: 140.24/137.95*		1.017
1998 MNE Price		\$22.1072

Pays	Fioles 100iu/mL, 10 mL			Cartouches 100iu/mL, 7,5 mL		
	Humulin-R	Humalog	Ratio	Humulin-R	Humalog	Ratio
Suède	99,8200	193,8000	94,1495 %	89,7025	145,3500	62,0356 %
R.-U.	9,6100	13,7500	43,0801 %	7,9900	11,7200	46,6834 %
Allemagne	38,0760	55,3040	45,2463 %	31,2713	41,7363	33,4652 %
É.-U.	16,5300	21,8400	32,1234 %	20,0900	26,2000	30,4131 %
Suisse	26,1100	31,3600	20,1072 %	21,8900	26,2800	20,0548 %
France	s/o	s/o	—	82,5800	95,5400	15,6939 %
Italie	s/o	s/o	—	15 873,0000	21 014,0000	32,3883 %

\* 1997 Forecast CPI figure

---

Médianes	43,0801 %	32,3883 %
Prix de l'Humulin-R selon le Formulaire du programme des médicaments gratuits de l'Ontario	15,51 \$	16,08 \$
Prix MNE proposé pour l'Humalog en 1997	22,1917 \$	21,2880 \$
Rapport des ventes entre les fioles et les cartouches (novembre 1996 à novembre 1997)	49,76 %	50,24 %
Prix MNE pondéré de 1997 pour l'Humalog		21,7377 \$
CPI 1998 : 140,24/137,95*		1,017
Prix MNE de 1998		22,1072 \$

[11-1-o]

[11-1-o]

---

\* Prévision de la CPI pour 1997