



Conseil d'examen
du prix des médicaments
brevetés

Patented
Medicine Prices
Review Board

L'OBSERVATEUR DES



MÉDICAMENTS ÉMERGENTS

2019

Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits

SNIUMP

Publié par le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB)
Avril 2020

L'Observateur des médicaments émergents 2019 est disponible en format électronique sur le site Web du CEPMB.
This document is also available in English under the title:
Meds Pipeline Monitor 2019.

Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés
Centre Standard Life
Case postale L40
333, avenue Laurier Ouest
Bureau 1400
Ottawa (Ontario) K1P 1C1

Téléphone : 1-877-861-2350
ATS : 613-288-9654

Courriel : PMPRB.Information-Renseignements.CEPMB@pmprb-cepmb.gc.ca
Site Web : www.pmprb-cepmb.gc.ca

ISSN 2292-3144
No de cat. : H79-5F-PDF

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par l'initiative du Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits (SNIUMP) du CEPMB, 2020

Au sujet du CEPMB

Le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) est un organisme quasi judiciaire indépendant, créé par le Parlement en 1987. Il est investi d'un mandat double en matière de réglementation et de reddition de comptes : veiller à ce que les prix auxquels les titulaires de brevets vendent leurs médicaments brevetés au Canada ne soient pas excessifs et faire rapport sur les tendances en matière de prix de vente de tous les médicaments ainsi que sur les dépenses en recherche et développement des titulaires de brevet.

L'initiative du SNIUMP

Le Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits (SNIUMP) est une initiative de recherche mise sur pied par les ministères fédéral, provinciaux et territoriaux de la Santé en septembre 2001. Il s'agit d'un partenariat entre le CEPMB et l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS).

Conformément à l'article 90 de la *Loi sur les brevets*, les responsables du SNIUMP ont pour mandat de procéder à des analyses pour fournir aux décideurs des renseignements essentiels concernant le prix et la consommation des médicaments sur ordonnance ainsi que sur les tendances relatives à leurs coûts, et ce, afin que les responsables du système de santé canadien disposent de renseignements complets et exacts sur la consommation de médicaments et sur les sources de pression sur les coûts.

Les priorités et méthodes de recherche propres au SNIUMP sont établies avec l'aide du Comité consultatif du SNIUMP et vont dans le sens des priorités des administrations participantes, comme définies dans le [programme de recherche](#) du SNIUMP. Le Comité consultatif est constitué de représentants des régimes publics d'assurance-médicaments de la Colombie-Britannique, de l'Alberta, de la Saskatchewan, du Manitoba, de l'Ontario, du Nouveau-Brunswick, de la Nouvelle-Écosse, de l'Île-du-Prince-Édouard, de Terre-Neuve-et-Labrador, du Yukon, du Programme des services de santé non assurés (SSNA) et de Santé Canada. Il comprend également des observateurs de l'ICIS, de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) et de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP).

Remerciements

Le présent rapport a été rédigé par le CEPMB au titre de l'initiative du SNIUMP.

Le CEPMB tient à remercier les membres du Comité consultatif du SNIUMP pour leur supervision spécialisée et leur orientation dans le cadre de la rédaction du présent rapport. Veuillez noter que les énoncés et les constatations du présent rapport ne reflètent pas nécessairement ceux des membres ou de leurs organisations.

Nous remercions sincèrement Patricia Carruthers-Czyzewski, B. Sc. (phm.), M. Sc., Sintera Inc. pour son expertise du domaine pharmaceutique et sa contribution à l'évaluation scientifique.

Nous remercions Allison Carey d'avoir dirigé le projet, ainsi que Tanya Potashnik et Jeffrey Menzies d'avoir supervisé la rédaction du rapport. Le CEPMB tient également à souligner la contribution de Carol McKinley, de Sarah Parker et de Shirin Paynter, membres de l'équipe rédactionnelle.

Avertissement

Le SNIUMP est une initiative de recherche indépendante des activités réglementaires du Conseil du CEPMB. Les priorités de recherche, les données, les déclarations et les opinions présentées ou reproduites dans les rapports du SNIUMP ne représentent pas la position du CEPMB au sujet des questions réglementaires. Les rapports du SNIUMP ne contiennent pas d'information confidentielle ou protégée en vertu des articles 87 et 88 de la Loi sur les brevets, et la mention d'un médicament dans un rapport du SNIUMP ne revient pas à reconnaître ou à nier que le médicament fait l'objet d'une demande de brevet en vertu des articles 80, 81 ou 82 de la Loi sur les brevets ou que son prix est ou n'est pas excessif au sens de l'article 85 de la Loi sur les brevets.

Bien qu'ils soient en partie fondés sur des données obtenues avec l'autorisation de GlobalData et à partir de la base de données MIDAS^{MD} d'IQVIA, les énoncés, les résultats, les conclusions, les points de vue et les opinions exprimés dans le présent rapport sont exclusivement ceux du CEPMB et ne sont pas imputables à GlobalData Plc ou à IQVIA.

SOMMAIRE

L'Observateur des médicaments émergents (OMÉ) est un rapport d'analyse prospective qui présente une sélection de nouveaux médicaments qui en sont aux dernières étapes de l'évaluation clinique et qui pourraient avoir une incidence importante sur la pratique clinique future ou sur les dépenses en médicaments au Canada.

Les médicaments en essais cliniques de phase III ou en attente d'homologation par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis sont considérés pour la sélection s'ils peuvent répondre à un besoin thérapeutique non comblé, offrir un mécanisme nouveau ou un avantage thérapeutique par rapport aux traitements existants, ou traiter une affection grave. La sélection finale présente des médicaments provenant d'un large éventail de domaines thérapeutiques. En plus de désigner les nouveaux médicaments à inclure dans la liste, la présente édition fait le suivi des médicaments figurant dans l'OMÉ 2018 pour rendre compte des changements de leur état d'émergence. Une nouvelle section axée sur le Canada met en évidence les médicaments potentiellement importants actuellement examinés par Santé Canada.

Le rapport rassemble des données provenant de deux sources principales : la base de données GlobalData Healthcare est utilisée pour relever les médicaments actuellement en essais cliniques, tandis que la liste de présentations de médicaments et de produits de santé en cours d'examen (PCE) de Santé Canada fournit de l'information sur les nouveaux médicaments en cours d'évaluation au Canada.

Avec sa publication complémentaire, la *Veille des médicaments mis en marché*, cette série de rapports assure une surveillance des médicaments nouveaux ou émergents au Canada et à l'étranger et fournit des renseignements clés aux décideurs, aux chercheurs, aux patients, aux cliniciens et aux autres intervenants.

Faits saillants relatifs aux médicaments émergents en 2019

- En 2019, les médicaments émergents comprenaient plus de 5 584 nouveaux médicaments à différentes étapes de l'évaluation.
- L'oncologie a dominé la combinaison thérapeutique, les traitements contre le cancer représentant plus d'un tiers (35 %) des médicaments à toutes les phases des essais cliniques. Des traitements contre les maladies du système nerveux central, comme l'Alzheimer et la dépression, représentaient 14 % des médicaments en essais cliniques.
- Les traitements du système nerveux représentaient la plus grande part (19 %) des médicaments en attente d'homologation par la FDA en 2019, dépassant les 15 % de l'oncologie.
- Sur les 5 584 nouveaux médicaments, 697 (12 %) étaient en essais cliniques de phase III ou en attente d'homologation par la FDA, représentant un large éventail de domaines thérapeutiques. Un tiers de ces médicaments aux dernières étapes avaient une désignation rapide de médicament orphelin approuvée par la FDA ou l'Agence européenne des médicaments, ce qui concorde avec la tendance à la hausse de la prévalence des médicaments orphelins entrant sur le marché pharmaceutique.
- Huit nouveaux médicaments aux dernières étapes, dont deux produits de thérapie génique, ont été sélectionnés pour être ajoutés à la liste de l'OMÉ 2019 en raison de leur incidence potentielle sur le système de soins de santé au Canada. Certains de ces médicaments peuvent offrir des percées en ce qui concerne la réponse à des besoins auparavant non comblés ou pourraient traiter de grandes populations de patients.

- Sur les 30 nouveaux médicaments présentés dans l'édition 2018 de l'OMÉ, 16 ont été conservés sur la liste, car ils correspondent toujours aux critères de sélection. Cinq médicaments, dont le traitement contre l'amyotrophie spinale Zolgensma, désigné comme découverte par la FDA, ont reçu une autorisation de mise en marché de la FDA aux États-Unis, de l'Agence européenne des médicaments ou de Santé Canada avant janvier 2020.
- Le rapport met également en évidence neuf nouveaux médicaments actuellement à l'étude par Santé Canada. Plus de la moitié d'entre eux devraient générer des revenus mondiaux approchant ou dépassant le milliard de dollars d'ici 2025.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire.....	4
Liste des termes	7
Introduction.....	8
Méthodologie.....	9
Limites.....	14
Aperçu des médicaments émergents en 2019	15
L'Observateur des médicaments émergents 2019	17
Tableau 4. Nouveaux médicaments sélectionnés en 2019	17
Tableau 5. Médicaments émergents conservés de <i>L'Observateur des médicaments émergents</i> 2018.....	20
Tableau 6. Médicaments émergents de <i>L'Observateur des médicaments émergents</i> 2018 ayant reçu une autorisation de mise en marché.....	25
Faits saillants au Canada	28
Tableau 7. Nouveaux médicaments sélectionnés en cours d'examen par Santé Canada.....	28
Références.....	32

LISTE DE TERMES

Les termes suivants et leurs définitions s'appliquent aux fins du présent rapport.

AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ : Processus d'approbation de la commercialisation d'un médicament dans un pays donné. Au Canada, l'approbation de la commercialisation est accordée à la suite d'une évaluation scientifique approfondie de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité d'un produit, comme l'exigent la *Loi sur les aliments et drogues* et son *Règlement*ⁱ.

EFFICACITÉ CLINIQUE : Réponse maximale possible d'un médicament en contexte de recherche médicale et capacité d'avoir un effet thérapeutique suffisant en contexte cliniqueⁱⁱ.

EN ATTENTE D'HOMOLOGATION : Un médicament est en attente d'homologation une fois que tous les essais cliniques nécessaires sont terminés et qu'il attend l'homologation ou l'approbation de son utilisation par un organisme de réglementationⁱⁱⁱ.

ESSAI CLINIQUE DE PHASE III : Essai, contrôlé ou non, effectué après que des données préliminaires qui permettent de penser que le médicament est efficace ont été obtenues. L'objectif est de recueillir des données supplémentaires afin de confirmer l'efficacité clinique et l'innocuité du médicament dans les conditions d'utilisation proposées^{iv}. Les essais de phase III sont habituellement des essais randomisés à double insu menés auprès de plusieurs centaines ou de plusieurs milliers de patients.

INGRÉDIENT MÉDICINAL : Substance chimique ou biologique responsable de l'effet pharmacologique d'un produit médicamenteux. Parfois appelé molécule, substance active ou ingrédient actif^v.

MÉDICAMENT : Terme général englobant à la fois le produit médicamenteux final et les ingrédients médicinaux, notamment les substances actives et les produits biologiques fabriqués chimiquement, ainsi que les thérapies géniques. Les médicaments sont déclarés au niveau des ingrédients médicinaux et peuvent faire référence à un seul ingrédient ou à une combinaison unique d'ingrédients.

MÉDICAMENTS ÉMERGENTS : Ensemble de nouveaux médicaments candidats qui font l'objet de recherches actives et de mises au point par une société de biotechnologie ou de produits pharmaceutiques.

NOUVEAU MÉDICAMENT : Ingrédient médicinal dont la mise en marché n'a pas encore été autorisée par un organisme de réglementation^v.

THÉRAPIE GÉNIQUE : Technique utilisée pour traiter des maladies génétiques qui consiste à remplacer un gène absent ou défectueux par un gène sain, selon la définition de Santé Canada^{iv}.

ⁱ <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments.html>

ⁱⁱ Holford, NHG et Sheiner, LB. 1981. « Understanding the dose-effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models », Clin. Pharmacokinet. 6(6): 429-453. doi : [10.2165/00003088-198106060-00002](https://doi.org/10.2165/00003088-198106060-00002).

ⁱⁱⁱ <http://www.appliedclinicaltrials.com/are-phase-labels-still-relevant>

^{iv} <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-essais-cliniques-sante-canada/glossaire.html>

^v <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=1310&lang=fr>

INTRODUCTION

La neuvième édition de l'*Observateur des médicaments émergents* (OMÉ) est la suite de la recherche d'analyse prospective qui a été publiée par les années passées sous un titre différent en anglais (*New Drug Pipeline Monitor*), mais sous le même titre en français. Il présente une sélection de médicaments qui en sont à l'étape des essais cliniques de phase III ou en attente d'homologation par la FDA des États-Unis et qui peuvent avoir une incidence importante sur la pratique clinique ou les dépenses en médicaments au Canada. La présente édition comprend également la nouvelle section « Faits saillants au Canada » qui met en évidence les nouveaux médicaments potentiellement importants actuellement examinés par Santé Canada.

La méthodologie, qui est décrite en détail dans la section suivante, utilise un ensemble précis de critères pour dresser la liste des médicaments candidats tirés de la base de données GlobalData Healthcare, ainsi que la liste des candidats en cours d'examen au Canada selon la liste des PCE de Santé Canada. Les médicaments mentionnés dans l'édition précédente sont également passés en revue dans la présente édition, qu'il s'agisse de ceux qui continuent à figurer sur la liste des candidats ou de ceux qui ont entre-temps reçu une autorisation de mise en marché. De même, les nouveaux médicaments figurant dans le présent rapport feront l'objet d'un suivi dans les prochaines éditions de l'OMÉ afin de relever ceux qui réussissent à faire leur entrée sur le marché.

Pour mettre en contexte la sélection des médicaments, l'OMÉ comprend un aperçu de l'ensemble des médicaments émergents, qui met l'accent sur la ventilation thérapeutique de chaque phase d'essais cliniques. Il décrit également les tendances observées par rapport à l'ensemble des médicaments émergents en 2019.

L'OMÉ est une publication complémentaire à la *Veille des médicaments mis en marché*, qui analyse la dynamique du marché des médicaments nouvellement approuvés au Canada et à l'étranger. Ensemble, ces deux rapports du CEPMB permettent de surveiller le continuum post-commercialisation des médicaments émergents aux dernières étapes de développement et des nouveaux médicaments approuvés, en plus de fournir de l'information sur les médicaments émergents et les pressions changeantes sur les coûts aux décideurs, aux chercheurs, aux patients, aux cliniciens et à d'autres intervenants.

MÉTHODOLOGIE

Aperçu des médicaments émergents

L'aperçu des médicaments émergents permet de saisir la composition des médicaments aux diverses étapes des essais cliniques à un moment donné. Aux fins de l'analyse, une liste complète des médicaments émergents a été extraite de la base de données de GlobalData Healthcare en septembre 2019.

Les nouveaux ingrédients médicinaux sont ceux qui n'ont pas été approuvés antérieurement par la FDA des États-Unis, l'Agence européenne des médicaments ou Santé Canada, tandis que les ingrédients médicinaux existants comprennent les médicaments déjà approuvés qui sont en cours d'évaluation pour des indications supplémentaires.

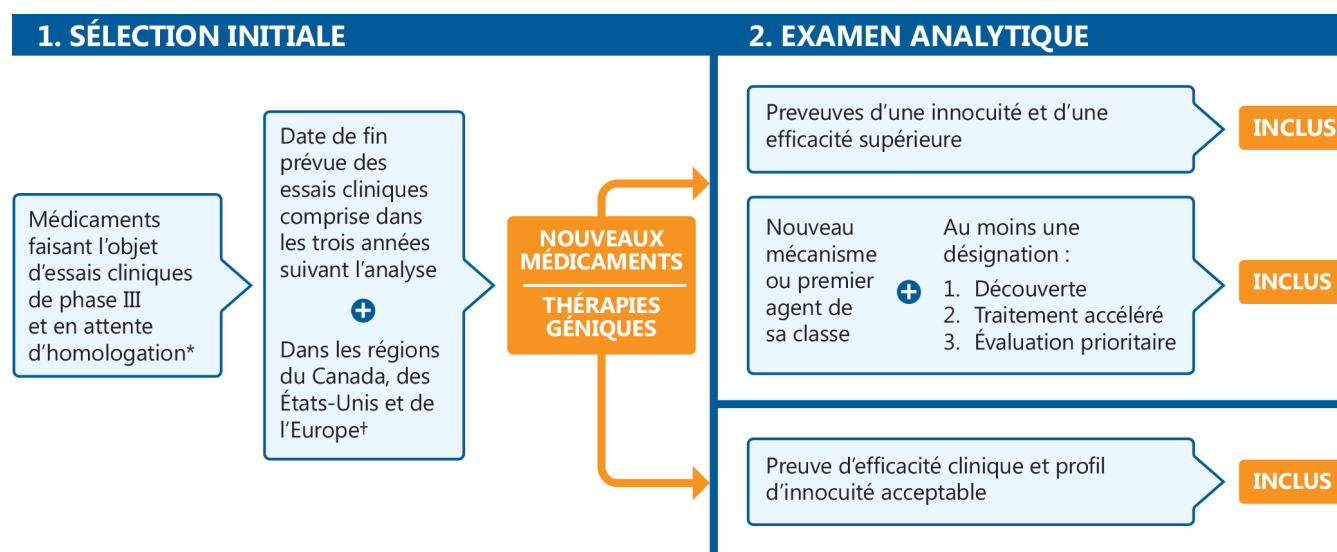
La répartition thérapeutique des médicaments émergents correspond à l'indication en cours d'évaluation, selon l'information fournie par GlobalData. Prendre note qu'un même nouveau médicament peut faire l'objet de plusieurs essais cliniques liés à des indications distinctes.

L'Observateur des médicaments émergents

L'OMÉ met l'accent sur les nouveaux médicaments qui font l'objet d'essais cliniques de phase III au Canada, aux États-Unis et en Europe, ou qui sont en attente d'homologation par la FDA. La sélection des médicaments émergents à inclure repose sur un processus en deux étapes (figure 1). À l'étape de la sélection initiale, les médicaments choisis en sont aux dernières étapes de l'évaluation clinique, tandis qu'à l'étape de l'examen analytique, une évaluation plus rigoureuse de chaque médicament potentiel est effectuée afin de déterminer les médicaments qui peuvent avoir une incidence clinique ou budgétaire importante. La deuxième étape tient compte d'un ensemble précis de critères et des résultats d'un examen approfondi des données cliniques et des publications scientifiques.

La méthodologie est examinée annuellement et perfectionnée au besoin.

FIGURE 1. Processus de sélection des médicaments présentés dans l'OMÉ



* En attente d'homologation par la FDA des États-Unis.

† Essais cliniques de phase III menés au Canada, aux États-Unis ou sur le continent européen (à l'exclusion de la Russie et de la Turquie).

Étape 1. Sélection initiale

La base de données GlobalData Healthcare est utilisée pour dresser une liste des médicaments en essais cliniques de phase III ou en attente d'homologation par la FDA. Ces médicaments servent de base pour l'étape de la sélection initiale.

La géographie des médicaments, qui s'entend de la région géographique ou du pays où le médicament est commercialisé ou en développement, est limitée au Canada et à d'autres pays ayant des processus de réglementation et d'approbation semblables, soit les États-Unis et le continent européen (à l'exclusion de la Russie et de la Turquie). Seuls les nouveaux ingrédients médicinaux dont l'innocuité et l'efficacité accrues démontrées dans les essais cliniques sont établies par des données adéquates peuvent être considérés pour la sélection.

Les médicaments approuvés ou vendus au Canada, aux États-Unis ou en Europe pour toute autre indication ou dans toute autre concentration ou formulation sont exclus pendant le processus de sélection, tout comme les médicaments dont les essais cliniques sont inactifs, suspendus, retirés ou terminés.

Le processus de sélection regroupe les médicaments candidats en deux catégories : (a) les nouveaux médicaments et (b) les nouvelles thérapies géniques. Comme l'illustre la figure 1, le processus de sélection initiale est le même pour les deux catégories, mais l'examen analytique est légèrement différent, car les données accessibles pour les thérapies géniques sont limitées.

Étape 2. Examen analytique

Critères de sélection

La seconde étape du processus tient compte d'un certain nombre de critères de sélection pour déterminer la liste finale des médicaments candidats. Ces critères sont présentés dans le tableau 1.

Les thérapies géniques sont sélectionnées selon une approche plus générale, étant donné que les données cliniques accessibles sur ce groupe sont relativement limitées. Pour rester sur la liste, une thérapie génique doit présenter des résultats préliminaires (ou définitifs) des essais de phase III indiquant qu'il y a des données probantes sur l'efficacité clinique de la thérapie et un profil d'innocuité acceptable.

TABEAU 1. Critères de sélection de l'OMÉ

CRITÈRES DE SÉLECTION	
	Amélioration de l'innocuité ou de l'efficacité démontrée dans les essais cliniques : médicament qui démontre une innocuité accrue, de nouvelles mesures des résultats, une espérance de vie accrue ou une meilleure qualité de vie.
	Nouveau mécanisme ou premier de sa classe : médicament qui utilise un nouveau mécanisme d'interaction biochimique pour produire un effet médical, ou médicament qui est le premier de sa classe thérapeutique. De plus, le médicament doit correspondre à l'une ou à plusieurs des trois désignations suivantes de la FDA pour le développement et l'examen accélérés :
	Découverte – médicament destiné à traiter un problème de santé grave et pour lequel des données cliniques préliminaires indiquent qu'il peut démontrer une amélioration importante sur un ou des paramètres cliniquement significatifs par rapport au traitement disponible.



Désignation accélérée – médicament destiné à traiter un problème de santé grave et à répondre à un besoin médical non comblé.



Examen prioritaire – médicament qui améliorerait considérablement l'innocuité ou l'efficacité du traitement, du diagnostic ou de la prévention d'un problème de santé grave par rapport aux applications standard.



Thérapie génique : Technique utilisée pour traiter des maladies génétiques qui consiste à remplacer un gène absent ou défectueux par un gène sain, selon la définition de Santé Canada

Renseignements descriptifs supplémentaires

Le profil de chaque médicament candidat retenu est fourni, ce qui comprend un aperçu de l'indication et du mécanisme d'action, ainsi qu'un résumé des résultats publiés pertinents des essais cliniques. Les attributs particuliers qui peuvent influencer sur l'adoption éventuelle ou le coût de chaque médicament sont également énoncés. Le tableau 2 fournit une description détaillée des principaux attributs.

TABEAU 2. Principaux attributs des nouveaux médicaments sélectionnés pour l'OMÉ

ATTRIBUT	PERTINENCE	SOURCE DE DONNÉES
 Essais cliniques de phase III au Canada	Les médicaments mis à l'essai au Canada sont susceptibles d'intéresser les Canadiens.	GlobalData Healthcare; Base de données sur les essais cliniques de Santé Canada; Présentations de médicaments et de produits de santé en cours d'examen de Santé Canada; Registre des essais cliniques du National Institute of Health
 Désignation de médicament rare ou orphelin	Les médicaments utilisés dans le traitement des maladies ou des problèmes de santé rares ont généralement des coûts de traitement élevés et peuvent entraîner des dépenses importantes.	GlobalData Healthcare
 Médicament biologique	Ces molécules complexes produites par des organismes vivants devraient avoir des coûts élevés et entraîner ainsi des dépenses importantes.	
 Traitement d'appoint	Les médicaments conçus pour être utilisés en association avec des médicaments existants peuvent augmenter les coûts de traitement et contribuer à une augmentation des dépenses.	

Le profil précise également les répercussions possibles sur les coûts, le cas échéant, y compris les revenus mondiaux prévus déclarés par GlobalData.

Les indications et les domaines thérapeutiques des médicaments présentés correspondent à leur stade d'essai clinique de phase III ou d'attente d'homologation. Un seul essai clinique peut évaluer plusieurs indications du même domaine thérapeutique. Ces médicaments peuvent avoir des indications supplémentaires à diverses étapes de l'évaluation clinique qui ne sont pas mentionnées dans le présent rapport. La description scientifique fournie s'applique directement à l'indication précisée pour les médicaments sélectionnés.

Faits saillants au Canada

Les PCE de Santé Canada sont évaluées selon une approche modifiée des critères de sélection afin d'établir une liste de médicaments susceptibles d'avoir une incidence importante sur les dépenses en médicaments au Canada.

Les médicaments de la liste des PCE comprennent les nouveaux médicaments contenant des ingrédients médicinaux qui n'ont pas été approuvés au Canada pour toute indication ou dans toute concentration ou formulation. Contrairement aux médicaments sélectionnés dans les listes de médicaments émergents, ceux-ci peuvent avoir déjà reçu une autorisation de mise en marché par la FDA des États-Unis, l'Agence européenne des médicaments.

Critères de sélection

Après la sélection initiale, le médicament doit satisfaire à au moins un des deux critères de sélection pour figurer dans le rapport. Ces critères sont présentés dans le tableau 3.

Les thérapies géniques sont sélectionnées selon une approche plus générale, en fonction des données cliniques accessibles sur ce groupe. Pour rester sur la liste, une thérapie génique doit présenter des résultats préliminaires (ou définitifs) des essais de phase III indiquant qu'il y a des données probantes sur l'efficacité clinique de la thérapie et un profil d'innocuité acceptable.

TABLEAU 3. Critères de sélection pour la liste des médicaments en cours d'examen par Santé Canada

CRITÈRES DE SÉLECTION	
	Amélioration de l'innocuité ou de l'efficacité démontrée dans les essais cliniques : médicament qui démontre une innocuité accrue, de nouvelles mesures des résultats, une espérance de vie accrue ou une meilleure qualité de vie.
	Nouveau mécanisme ou premier de sa classe : médicament qui utilise un nouveau mécanisme d'interaction biochimique pour produire un effet médical, ou médicament qui est le premier de sa classe thérapeutique.
	Thérapie génique : Technique utilisée pour traiter des maladies génétiques qui consiste à remplacer un gène absent ou défectueux par un gène sain, selon la définition de Santé Canada.

Renseignements descriptifs supplémentaires

Comme dans le cas des listes de médicaments émergents, le profil de chaque médicament en cours d'examen comprend les principaux attributs énoncés au tableau 2 et un aperçu de l'indication et du mécanisme d'action, ainsi qu'un résumé des résultats publiés pertinents des essais cliniques. Les attributs particuliers qui peuvent influencer sur l'adoption éventuelle ou le coût de chaque médicament sont également énoncés, tout comme les répercussions possibles sur les coûts, le cas échéant, y compris les revenus mondiaux prévus déclarés par GlobalData.

Bien que les désignations de la FDA pour le développement et l'examen accélérés ne constituent pas des critères de sélection pour cette liste, les désignations pertinentes (découverte, désignation accélérée et examen prioritaire) sont mentionnées lorsqu'elles sont disponibles. Ces désignations sont décrites au tableau 1.

Les indications et les domaines thérapeutiques correspondent aux renseignements fournis par GlobalData. La description scientifique fournie s'applique directement à l'indication précisée pour le médicament sélectionné. Dans le cas des médicaments examinés pour plusieurs indications, c'est l'indication principale qui est retenue.

Sources de données

La base de données GlobalData Healthcare est la principale source de données pour la désignation des médicaments émergents et la consignation des renseignements cliniques correspondants, y compris la date de fin des essais cliniques. GlobalData Healthcare fait le suivi des médicaments depuis leur découverte préclinique, en passant par les essais cliniques, jusqu'au lancement sur le marché et aux ventes subséquentes. La base de données est une ressource complète de médicaments à divers stades de développement clinique. Les capacités de recherche permettent une sélection contrôlée d'attributs particuliers, notamment la phase de développement clinique, le domaine thérapeutique, le type de molécule, l'indication, la géographie du médicament, le mécanisme d'action et les désignations de la FDA.

Les listes des PCE de Santé Canada sont utilisées pour déterminer la sélection présentée des nouveaux médicaments en cours d'examen par Santé Canada. Les PCE constituent un ensemble de listes accessibles au public énumérant les présentations de produits pharmaceutiques et biologiques qui contiennent de nouveaux ingrédients médicinaux, lesquels n'ont pas encore été approuvés au Canada, et qui ont été acceptés pour examen. Cela s'applique aux présentations acceptées au plus tôt le 1^{er} avril 2015.

Étant donné que la sélection se limite aux nouveaux médicaments, d'autres sources d'information sont comparées pour confirmer que les médicaments candidats n'ont pas été approuvés ou vendus auparavant. Ces sources comprennent les données de vente enregistrées de la base de données MIDAS^{MD} d'IQVIA (tous droits réservés), les dossiers d'approbation réglementaire du National Institute of Health, de la FDA des États-Unis, de l'Agence européenne des médicaments et de Santé Canada, et des renseignements issus de la base de données sur les essais cliniques de Santé Canada et de ClinicalTrials.org.

LIMITES

La présente analyse donne un aperçu des médicaments émergents pour une période donnée. Bien qu'il soit censé être représentatif de la composition des médicaments au cours de l'année complète, l'ensemble des médicaments émergents est assez dynamique, et la part des médicaments dans un domaine thérapeutique particulier peut varier.

L'évaluation se limite aux médicaments en développement destinés à la commercialisation au Canada et dans d'autres pays ayant des processus de réglementation et d'approbation semblables, soit les États-Unis et l'Europe (à l'exclusion de la Russie et de la Turquie). Les médicaments qui n'ont pas encore reçu d'autorisation de mise en marché dans ces pays ont été considérés comme des médicaments candidats potentiels, même s'ils ont été approuvés ailleurs dans le monde.

Certains des médicaments sélectionnés peuvent faire l'objet d'essais cliniques pour des indications supplémentaires; la présente analyse ne fait état que des indications aux derniers stades de développement, c'est-à-dire lors des essais cliniques de phase III ou en attente d'homologation par la FDA des États-Unis, qui répondent aux critères de sélection énoncés dans la méthodologie.

Pour chaque médicament émergent sélectionné, les principaux fabricants et le nom commercial, le cas échéant, sont précisés avec l'indication. Dans certains cas, d'autres fabricants, y compris des filiales, peuvent également participer au développement du médicament avec les principales entreprises, ou d'autres fabricants peuvent mettre au point le même médicament pour d'autres indications.

Bien que le présent rapport tente de définir les médicaments émergents les plus importants, la sélection n'est pas exhaustive, et certains médicaments qui ne sont pas inclus dans cette sélection peuvent avoir une incidence importante sur la pratique clinique future ou les dépenses en médicaments au Canada.

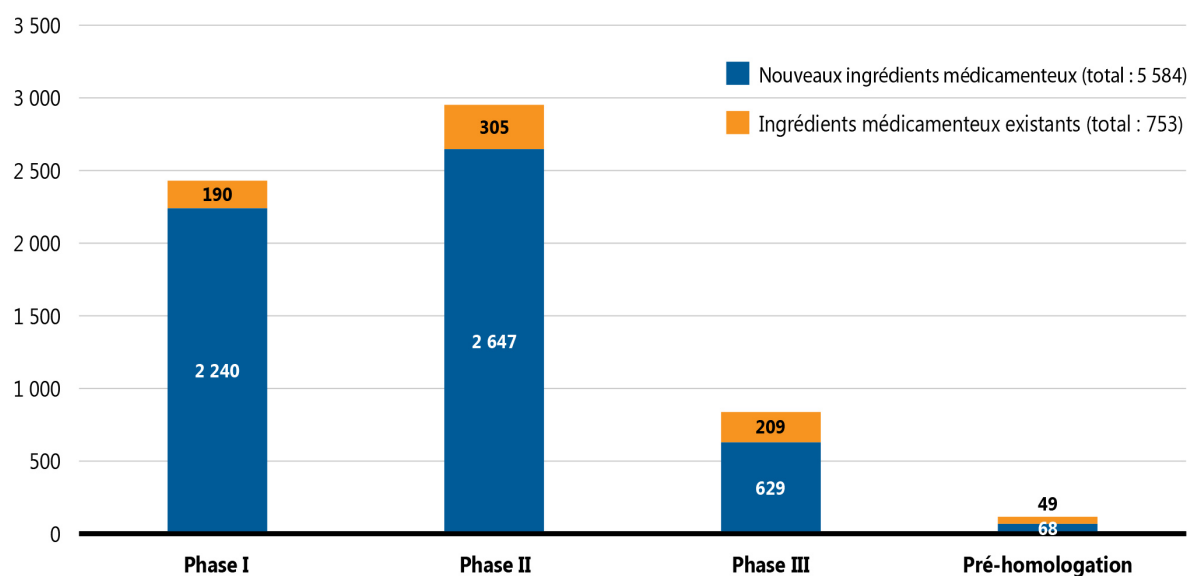
Les listes présentées rendent compte de la composition des médicaments émergents à partir de septembre 2019 et elles sont valides dès la fin janvier 2020. En raison de la nature imprévisible et rapide de l'entrée sur le marché des médicaments émergents, certains des médicaments énumérés dans la présente édition peuvent avoir été approuvés ou commercialisés au Canada, aux États-Unis ou en Europe après cette date. Les médicaments émergents qui n'ont pas été inclus dans le rapport en raison du calendrier de sélection peuvent actuellement répondre aux critères de sélection et ceux-ci, ainsi que le reste de la liste des médicaments émergents, seront pris en considération pour la prochaine édition du rapport.

▶ APERÇU DES MÉDICAMENTS ÉMERGENTS EN 2019

L'innovation pharmaceutique transforme le développement et l'application des traitements médicaux dans le monde entier. En 2019, plus de 5 500 nouveaux médicaments étaient en évaluation clinique ou en attente d'homologation par la FDA, soit 88 % des médicaments émergents.

La figure 2 donne un aperçu des médicaments émergents en 2019, y compris du nombre de nouveaux ingrédients médicinaux pour chaque phase de l'évaluation clinique. Sur les 5 584 nouveaux médicaments, 697 (12 %) étaient en essais cliniques de phase III ou en attente d'homologation par la FDA.

FIGURE 2. Nombre de médicaments émergents selon le stade de l'évaluation clinique



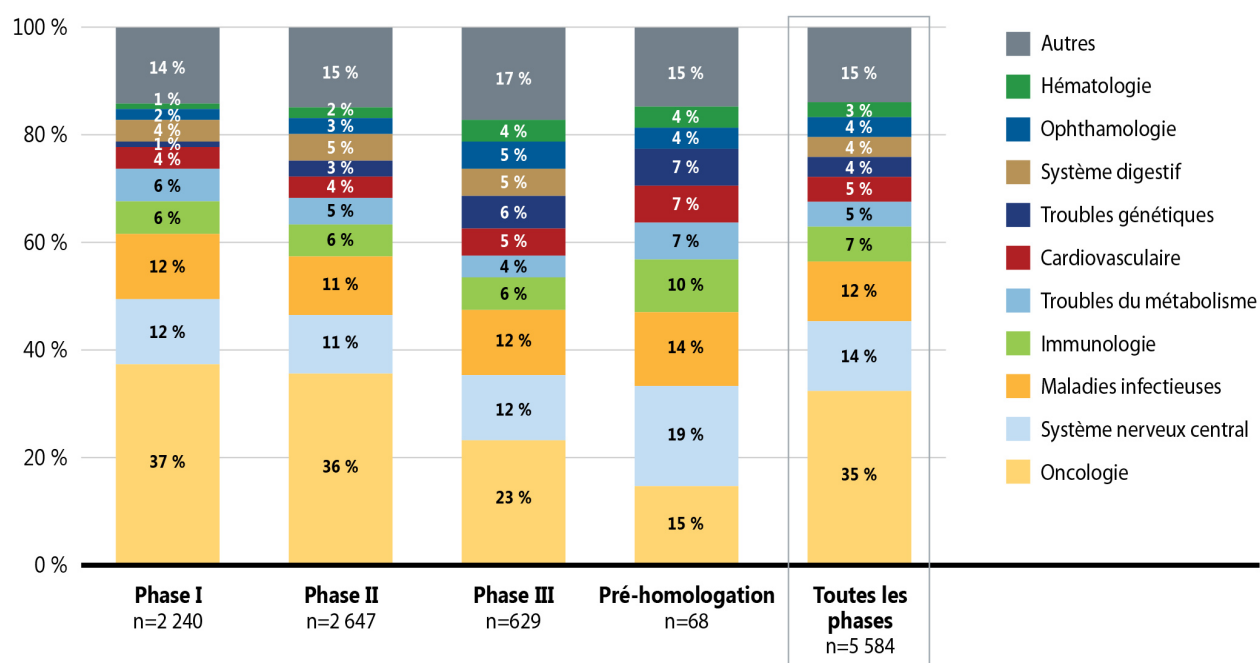
Sources de données : Base de données GlobalData Healthcare (consultée en septembre 2019).

La figure 3 représente la répartition des nouveaux médicaments par domaine thérapeutique, de la phase I à l'attente d'homologation. Bien que les résultats montrent que les médicaments émergents correspondent à un large éventail de domaines thérapeutiques en 2019, les traitements contre le cancer dominent la combinaison thérapeutique dans l'ensemble, représentant plus d'un tiers (35 %) des médicaments à toutes les phases de l'évaluation clinique. D'autres domaines thérapeutiques importants comprenaient les traitements contre les maladies du système nerveux central, comme l'Alzheimer et la dépression.

La part des médicaments en attente d'homologation que représentent les traitements contre les maladies du système nerveux central est passée à 19 % en 2019, dépassant ainsi la part de 15 % correspondant à l'oncologie. Cette augmentation reflète principalement les récents développements innovants liés aux médicaments contre la maladie d'Alzheimer. Les nouveaux traitements contre la maladie d'Alzheimer qui ciblent soit l'accumulation de protéines amyloïdes dans le cerveau, soit l'activité des neurotransmetteurs, sont de plus en plus présents dans toutes les phases

des médicaments émergents en raison des besoins croissants non satisfaits et en dépit des échecs d'essais cliniques antérieurs. En 2019, il y a 128 médicaments émergents contre la maladie d'Alzheimer, dont 16 % en phase III et en attente d'homologation.

FIGURE 3. Répartition par classe thérapeutique des médicaments émergents à chaque étape d'évaluation clinique, 2019



Sources de données : Base de données GlobalData Healthcare (consultée en septembre 2019).

L'OBSERVATEUR DES MÉDICAMENTS ÉMERGENTS 2019

Les tableaux suivants présentent la sélection des nouveaux médicaments émergents en 2019 et ceux conservés de l'édition 2018 de l'OMÉ, ainsi que les médicaments qui y figurent et qui ont depuis reçu une autorisation de mise en marché. Ces médicaments feront l'objet d'un suivi dans les prochaines éditions du rapport.

En appliquant les critères de sélection décrits dans la section « Méthodologie », 8 des 697 médicaments émergents aux dernières étapes de l'évaluation clinique, dont 2 thérapies géniques, ont été sélectionnés pour figurer dans la liste des nouveaux médicaments de 2019 (tableau 4). De même, 16 médicaments aux dernières étapes ont été conservés parmi ceux de la liste de 2018, car ils continuent à répondre aux mêmes critères (tableau 5).

Cinq médicaments figurant dans l'édition 2018 de l'OMÉ, dont deux de la liste des thérapies géniques, ont reçu une autorisation de mise en marché aux États-Unis, en Europe ou au Canada avant janvier 2020. Les médicaments figurent au tableau 6.

Tableau 4. Nouveaux médicaments sélectionnés en 2019

CRITÈRES DE SÉLECTION						PRINCIPAUX ATTRIBUTS			
 Innocuité et efficacité accrues	 Nouveau mécanisme	 Thérapie génique	 Découverte	 Processus accéléré	 Examen prioritaire	 Essais cliniques au Canada	 Désignation de médicament rare ou orphelin	 Produit biologique	 Traitement d'appoint
MÉDICAMENT (NOM COMMERCIAL) ENTREPRISE		INDICATIONS*	DESCRIPTION ET PRINCIPAUX ATTRIBUTS						
CARDIOVASCULAIRE									
Acide bempédoïque Esperion Therapeutics Inc.  		Hyperlipidémie athérosclérose	  - Traitement oral, premier de sa classe, thérapie hypolipémiante. - Mécanisme d'action unique : inhibition de l'adénosine triphosphate (ATP) citrate lyase, une enzyme participant à la synthèse des acides gras et du cholestérol ¹. - Réduction du cholestérol à lipoprotéines de faible densité (cholestérol LDL) en monothérapie, lorsqu'il est combiné à l'ézétimibe, et ajouté au traitement par statines, la réduction du cholestérol LDL étant plus prononcée lorsque le médicament est combiné à l'ézétimibe chez les patients intolérants aux statines^{1, 2, 3}. - Il a été démontré qu'une combinaison aux statines et à l'ézétimibe est sûre, semble réduire efficacement le taux de cholestérol LDL et peut réduire le risque d'effets indésirables liés aux muscles, ce qui peut limiter l'utilisation et l'efficacité du traitement par statines ^{4, 5}. - Le revenu global devrait être de 521 M\$ d'ici 2025*.						

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Ganténérumab

Hoffmann-La Roche Ltée



Maladie d'Alzheimer



- Anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie aux fibres bêta-amyloïdes agrégées et les éliminent par phagocytose à médiation par récepteur Fc.
- Plusieurs études de phase III sur son effet sur les fonctions vitales et cognitives des participants atteints de la maladie d'Alzheimer prodromique sont en cours ^{6, 7, 8, 9}.
- Mis à l'essai par l'unité d'essais cliniques du Réseau de la maladie d'Alzheimer à transmission dominante (DIAN) ¹⁰.
- Il y a plusieurs essais cliniques de phase III en cours au Canada ^{11, 12, 13}.
- Le revenu global devrait être de 55 M\$ d'ici 2025*.

Chlorhydrate de gépiron ER

(Travivo [États-Unis])

Fabre-Kramer Pharmaceuticals, Inc.



Trouble dépressif majeur (TDM)

- Agoniste du récepteur 5-HT_{1A} appartenant à la famille de la buspirone.
- Il diffère des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS), car il n'affecte que le récepteur 5-HT_{1A} ¹⁴.
- Il s'est révélé plus efficace que les ISRS, car il traite les troubles psychiatriques sans provoquer de dysfonctionnement sexuel ¹⁵.
- Il possède une plus grande sélectivité pour les récepteurs 5-HT_{1A} que les ISRS ¹⁵.
- « Il pourrait être un agent thérapeutique révolutionnaire dans le traitement de l'anxiété et du TDM ¹⁵. »

ENDOCRINOLOGIE

Donaperminogène seltoplasimide (VM202)

Helixmith Co., Ltée



Douleur neuropathique diabétique



- Thérapie génique par ADN plasmidique non viral, première de sa classe, qui porte les instructions pour produire davantage d'une protéine appelée facteur de croissance des hépatocytes (HGF). Le HGF joue de multiples rôles dans l'organisme : il contribue à l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) et constitue un facteur neurotrophique ou une substance chimique qui améliore la survie et la croissance des neurones (cellules nerveuses) ¹⁶.
- Les résultats d'études antérieures portent à croire qu'il procure le même soulagement de la douleur que la prégabaline ou la gabapentine ¹⁷.
- Dans l'étude NCT02427464, des injections intramusculaires ont été administrées ¹⁸. Dans une étude en double insu, contrôlée par placebo, il a été démontré qu'il n'y avait pas d'effets indésirables significatifs et qu'il y avait une réduction significative à 3 mois du score moyen de douleur et une réduction continue de la douleur à 6 et 9 mois : 48,4 % des patients ont constaté une réduction de la douleur de plus de 50 %, comparativement à 17,6 % des patients recevant le placebo ¹⁹.
- Un essai de phase III relatif au traitement des ulcères du pied diabétique est en cours ²⁰.
- Le revenu global devrait être de 783 M\$ d'ici 2025*.

IMMUNOLOGIE		
Imlifidase (Idefix [Europe]) Hansa Biopharma AB 	Rejet d'une greffe de rein	 - Une endopeptidase dérivée de la bactérie <i>Streptococcus pyogenes</i> qui a une spécificité pour les immunoglobulines G (IgG) humaines et qui, lorsqu'elle est administrée par perfusion intraveineuse, entraîne un clivage rapide des IgG ²¹. - Peut représenter « une nouvelle méthode révolutionnaire de désensibilisation pour les patients qui, autrement, n'auraient aucun espoir de recevoir une greffe qui pourrait leur sauver la vie ». ²¹
ONCOLOGIE		
Nadofaragène firadénovec (Instiladrine [États-Unis]) FKD Therapies Oy 	Cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (CVNIM)	 - Thérapie génique consistant en un adénovirus contenant le gène interféron (IFN)-alpha2b. - Administré par cathéter directement dans la vessie où le virus introduit le gène actif dans les cellules de la paroi de la vessie pour faire son travail ²². - Il est développé en particulier pour les CVNIM qui ne répondent pas au traitement par le bacille de Calmette-Guérin (BCG), la principale option actuelle de traitement contre le cancer de la vessie au stade précoce. - En essais de phase III ²³.
Plitidepsine (Aplidin) PharmaMar, SA 	Myélome multiple récidivant ou réfractaire	 - Depsipeptide cyclique qui inhibe fortement la croissance des cellules de myélome multiple et qui induit l'apoptose ^{24, 25}. - Il exerce des effets pléiotropiques sur les cellules cancéreuses, vraisemblablement en se liant à la traduction des eucaryotes EEF1A2. Cela mène finalement à l'arrêt du cycle cellulaire, à l'inhibition de la croissance et à l'induction de l'apoptose par de multiples altérations des voies ²⁶. - Chez les patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire, son activité semble être renforcée après l'ajout de dexaméthasone et il reste bien toléré ²⁴. - Dans un essai de phase III, les données sur l'efficacité, le profil d'innocuité rassurant et son nouveau mécanisme d'action portent à croire que, combiné à la dexaméthasone, il peut être une option alternative pour les patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire après au moins trois traitements antérieurs ²⁷.
OPHTALMOLOGIE		
Abicipar pégol Allergan Plc 	Dégénérescence maculaire humide (néovasculaire/exsudative)	 Facteur de croissance endothélial antivasculaire (anti-VEGF) à longue durée d'action, administré par injection intravitréenne tous les trois mois (comparé à une injection mensuelle avec les agents existants), ce qui réduit le poids des traitements ^{28, 29}.

- Protéine de répétition ankyrine (DARPin)³⁰ conçue pour cibler le facteur de croissance vasculaire endothélial A (VEGF-A)³¹.
- Le revenu global devrait être de 456 M\$ d'ici 2025*.

* Les données sur les prévisions consensuelles pour les revenus globaux ont été recueillies auprès de GlobalData, T4-2019, et sont présentées en dollars américains.

Sources de données : base de données GlobalData Healthcare. Les résultats de la recherche dans la base de données quant aux nouveaux médicaments ajoutés à l'OMÉ ont été recueillis en septembre 2019.

Tableau 5. Médicaments émergents conservés de l'OMÉ 2018

CRITÈRES DE SÉLECTION						PRINCIPAUX ATTRIBUTS													
																			
Innocuité et efficacité accrues		Nouveau mécanisme		Thérapie génique		Découverte		Désignation accélérée		Examen prioritaire		Essais cliniques au Canada		Désignation de médicament orphelin		Produit biologique		Traitement d'appoint	
MÉDICAMENT (NOM COMMERCIAL) ENTREPRISE			INDICATIONS*			DESCRIPTION ET PRINCIPAUX ATTRIBUTS													
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX ET MÉTABOLIQUES																			
Cénicriviroc Allergan Plc  			Fibrose hépatique; stéatohépatite non alcoolique (SHNA)			 • Antagoniste des récepteurs de la chimiokine de type 2 (CCR2) et de type 5 (CCR5) chez les personnes séropositives qui ont été traitées auparavant ³². • Traitement oral de la SHNA avec fibrose hépatique ³³. Après un an de traitement, deux fois plus de patients ont connu une amélioration par rapport à la fibrose et aucune aggravation de la SHNA comparativement à ceux recevant le placebo³³. • La prévalence de la SHNA est en hausse partout dans le monde. Actuellement, aucune pharmacothérapie spécifique n'est approuvée pour la SHNA ³⁴. • Dans les études réalisées à ce jour, l'innocuité et la tolérabilité étaient comparables à celles du placebo³³. • L'essai de phase III est en cours ³⁵. • Le revenu global devrait être de 27 M\$ d'ici 2025*.													
Setmélanotide Rhythm Pharmaceuticals, Inc.   			Troubles génétiques; obésité			  • Agoniste du récepteur de mélanocortines MC4R premier de sa classe pour traiter les troubles génétiques rares de l'obésité. • Entraîne une perte de poids chez les personnes obèses qui présentent un déficit total de la pro-opiomélanocortine (POMC). Bien que le déficit de POMC soit très rare, de 1 à 5 % des personnes gravement obèses présentent des mutations hétérozygotes du gène MC4R ³⁶. • Des essais de phase III sont en cours ^{37, 38}. • Le revenu global devrait être de 682 M\$ d'ici 2025*.													

TROUBLES GÉNÉTIQUES

Elivaldogene tavalentivc
(Lenti-D)

Bluebird Bio inc.

Leucodystrophie
avec insuffisance
surrénale

- Thérapie génique au Lenti-D pour la leucodystrophie avec insuffisance surrénale liée au chromosome X, un trouble neurologique dévastateur dont l'incidence à la naissance est estimée à 1 nouveau-né sur 17 000. Ce trouble métabolique altère la bêta-oxydation des peroxyosomes des acides gras à chaîne très longue.
- Des cellules CD34+ sont prélevées du patient par aphérèse et transduites avec le vecteur lentiviral Lenti-D. Le patient reçoit un traitement de conditionnement au busulfan et à la cyclophosphamide, après quoi le produit génétique Lenti-D, constitué des cellules CD34+ transduites, est perfusé.
- Les premiers résultats de l'étude Starbeam (ALD-102; phase II/III) portent à croire que la thérapie génique par Lenti-D peut constituer une solution de rechange sûre et efficace à la transplantation de cellules souches allogéniques chez les garçons atteints de leucodystrophie avec insuffisance surrénale avec atteinte cérébrale à un stade précoce³⁹.
- Le revenu global devrait être de 202 M\$ d'ici 2025*.

HÉMATOLOGIE

FitusiranAlnylam Pharmaceuticals Inc;
Genzyme, une société de
SanofiHémophilie A;
hémophilie B

- Petit ARN interférent (ARNi) mis au point pour supprimer la synthèse hépatique de l'antithrombine.
- Le traitement actuel de l'hémophilie nécessite de fréquentes perfusions intraveineuses de facteurs de coagulation, qui sont liées à une protection hémostatique variable, à un lourd fardeau lié aux traitements et à un risque de développement d'alloanticorps inhibiteurs.
- L'administration sous-cutanée mensuelle de fitusiran a entraîné une diminution dose-dépendante de la concentration d'antithrombine et une plus grande production de thrombines chez les participants atteints d'hémophilie A ou B qui n'avaient pas d'alloanticorps inhibiteurs⁴⁰.
- Les essais de phase III sont en cours^{41, 42, 43, 44}.
- Le revenu global devrait être de 1,2 G\$ d'ici 2025*.

VadadustatOtsuka Holdings Co., Ltée;
Akebia Therapeutics inc.Anémie dans la
maladie rénale
chronique (MRC);
anémie rénale

- Inhibiteur titrable d'enzyme du domaine de la prolyle hydroxylase qui constitue un nouveau traitement pharmacologique de l'anémie.
- Il a été démontré qu'il augmente les taux d'hémoglobine⁴⁵ et maintient les concentrations moyennes d'hémoglobine chez les patients en hémodialyse qui recevaient auparavant de l'époétine⁴⁶.
- Les essais de phase III sont en cours⁴⁷.
- Le revenu global devrait être de 845 M\$ d'ici 2025*.

MALADIES INFECTIEUSES

Cabotégravir

ViiV Healthcare UK Ltée

Infections à VIH
(sida)

- Puissant inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase sous forme de comprimé oral administré quotidiennement et de nanosuspension injectable à longue durée d'action.
- Il a une longue demi-vie et peut être préparé sous forme de nanosuspension à longue durée d'action pour l'administration parentérale (intramusculaire à toutes les quatre et huit semaines)⁴⁸.
- Peu d'interactions avec les médicaments concomitants couramment utilisés⁴⁸.
- Peut offrir une autre option thérapeutique pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH-1 qui n'exige pas l'adhésion à un schéma posologique quotidien⁴⁹.
- En combinaison avec le double traitement avec l'analogue nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse (ANITI), il a démontré une activité antivirale puissante durant la phase d'induction; en tant que traitement de maintien à deux médicaments, le cabotégravir avec la rilpivirine a entraîné une activité antivirale semblable à l'efavirenz en plus du traitement à deux ANITI jusqu'à la fin de la semaine 96⁵⁰.
- Offre une solution de rechange aux schémas posologiques quotidiens et peut améliorer l'observance thérapeutique à la prophylaxie préexposition (PrEP)⁵¹.
- En cours d'examen par Santé Canada.
- Le revenu global devrait être de 876 M\$ d'ici 2025*.

Fostemsavir trométhamineViiV Healthcare UK Ltd;
Bristol-Myers Squibb Co.;
GlaxoSmithKline PlcInfections à VIH
(sida)

- Inhibiteur de l'attachement au récepteur CD4 de prochaine génération qui est actif, peu importe le tropisme viral, sans résistance croisée à l'un ou l'autre des composés antirétroviraux existants⁵².
- Dans une étude, 82 % des patients traités avec du fostemsavir et un traitement de base optimal de médicaments antirétroviraux ont obtenu une suppression virologique en deçà de 50 copies/mL chez des personnes séropositives qui ont été traitées auparavant⁵².
- Le revenu global devrait être de 329 M\$ d'ici 2025*.

TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES

Palovarotène

Ipsen S.A.

Myosite ossifiante
progressive;
Fibrodysplasie
ossifiante
progressive (FOP)

- Nouvel agoniste hautement sélectif du récepteur gamma de l'acide rétinoïque.
- Il est allégué qu'il inverse les caractéristiques structurales, fonctionnelles et inflammatoires de l'emphysème induit par l'inhalation de la fumée de cigarette⁵³.
- Des essais de phase III pour le traitement du FOP sont en cours⁵⁴.
- Le revenu global devrait être de 1,2 G\$ d'ici 2025*.

ONCOLOGIE		
Ipatasertib Genentech Inc. 	Cancer de la prostate métastatique hormono-résistant (résistant à la castration, androgéno-indépendant)	 - Un inhibiteur oral homologue du virus oncogène du thymus murin (v-Akt). - Dans le cas du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, le blocage combiné avec l'abiratéron et l'ipatasertib a révélé une activité antitumorale supérieure à l'abiratéron seul, en particulier chez les patients présentant le gène suppresseur de tumeur PTEN (phosphatase et homologue de la tensine⁵⁵. - Amélioration des résultats chez un sous-ensemble de patients atteints d'un cancer du sein métastatique triple négatif lorsque combiné avec le paclitaxel dans le traitement de première ligne^{56, 57}. Les traitements qui ciblent ce cancer, qui représente environ 20 % des cancers du sein, demeurent inaccessibles. - Des essais de phase III concernant le cancer du sein^{58, 59} et le cancer de la prostate⁶⁰ sont en cours. - Le revenu global devrait être de 586 M\$ d'ici 2025*.
Chlorhydrate de melphalan flufénamide (Melflufen, Ygalo) Oncopeptides AB  	Myélome multiple réfractaire; myélome multiple récidivant	 - Agent alkylant à base de peptides; nouveau promédicament de Melphalan à base de dipeptides. - Surmonte la résistance aux médicaments et améliore les résultats pour les patients atteints de myélome multiple⁶¹. - Des essais de phase III sont en cours⁶². - Le revenu global devrait être de 468 M\$ d'ici 2025*.
Dichlorhydrate de quizartinib (Vanflyta) Daiichi Sankyo Co., Ltée    	Leucémie myéloïde aigüe (LMA) réfractaire; LMA récidivante	 - Inhibiteur à petites molécules ciblant le récepteur FLT3 de la tyrosine kinase, administré oralement une fois par jour. Ce récepteur est couramment observé dans la LMA et subit une mutation chez environ 25 % des patients atteints de cette maladie. - Les données de l'étude QuANTUM-R (NCT02039726) ont confirmé l'efficacité et l'innocuité du quizartinib qui ont été observées lors d'essais antérieurs, et ont démontré la valeur du traitement ciblant la mutation FLT3-ITD. Il s'agit du premier essai visant à démontrer une meilleure survie globale chez les patients atteints de la LMA associée à la mutation FLT3-ITD-AML, résistants au traitement ou qui ont fait une rechute après un traitement antérieur. - Les données préliminaires de l'étude QuANTUM-R montrent une meilleure survie globale chez les patients atteints de la LMA associée à la mutation FLT3-ITD-AML, résistants au traitement ou qui ont fait une rechute après un traitement antérieur. - Des essais de phase III sont en cours⁶³. - Le revenu global devrait être de 162 M\$ d'ici 2025*.

Tavokinogène telséplasmide (ImmunoPulse, Tavo) OncoSec Medical Inc. 	Mélanome métastatique	 • Cytokine immunomodulatrice libérant l'interleukine-12 (IL-12), une protéine immunostimulante, dans le microenvironnement de la tumeur. • Le médicament est administré au moyen d'ImmunoPulse, un dispositif introduit dans la tumeur par électroporation. • Une combinaison de tavokinogène telséplasmide et de pembrolizumab a permis de réduire efficacement les tumeurs chez les patients présentant un mélanome à un stade avancé chez qui les traitements visant la mort cellulaire programmée de la protéine PD-1 avaient échoué, selon les premiers résultats d'un essai de phase IIb (incluant un site canadien)^{64, 65}.
Ublituximab (Utuxin) TG Therapeutics Inc.; LFB S.A. 	Leucémie lymphoïde chronique (LLC) réfractaire; LLC récurrente; sclérose en plaques cyclique	 • Anticorps monoclonal anti-CD20 glycomodifié de prochaine génération. • Nouvelle génération avec une cytotoxicité dépendante du complément et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps contre les cellules B malignes plus élevées⁶⁶. • Efficacité démontrée chez les patients présentant un risque élevé de LLC et de lymphome non hodgkinien à cellules B dans les traitements de première ligne, les traitements subséquents et chez les patients dont la maladie est réfractaire au traitement par le rituximab⁶⁶. • En combinaison avec l'ibrutinib, les taux de réponse ont été rapides et élevés⁶⁷. • La phase III relative à la sclérose en plaques cyclique est en cours⁶⁸. • Le revenu global devrait être de 619 M\$ d'ici 2025*.
OPHTALMOLOGIE		
Lénadogène nolparvovec (Lumevoq [Europe]) GenSight Biologics S.A. 	Neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL)	 • Vecteur viral recombinant adéno-associé de sérotype 2 (rAAV2/2) encodant le gène ND4 de type sauvage (rAAV2/2-ND4). • Le médicament est administré par injection intravitréenne contenant les génomes viraux de l'anticorps 9E10 dans une solution saline équilibrée (SSE) de 90 µL avec une solution de 0,001 % de Pluronic F68®. • Essais de phase III en cours pour le traitement de l'atrophie optique ou de la NOHL^{69, 70}, en raison de la mutation du gène G11778A ND4.
Timrépigène emparvovec [AAV2-REP1, NSR-REP-1] Biogen Inc. 	Choroi'dérémie	 • Vecteur viral adéno-associé (AAV2) encodant la protéine d'escorte RAB 1. • Le médicament est administré sous forme d'injection sous-rétinienne après une vitrectomie. • La choroï'dérémie est une dystrophie choroï'détiennne héréditaire liée au chromosome X qui entraîne la cécité chez les adultes d'âge avancé. Il est estimé que sa prévalence se situe entre 1 personne sur 50 000 à 100 000 personnes. Il n'existe actuellement aucun traitement efficace⁷¹. • Les études de phase I et II portant sur la thérapie génique NSR-REP-1 chez des patients atteints de choroï'dérémie ont produit des résultats

		encourageants, ce qui donne à penser qu'il est possible non seulement de ralentir ou d'arrêter la perte de vision, mais aussi d'améliorer l'acuité visuelle chez certains patients ⁷². - Chez un petit nombre de patients, il a été observé qu'elle contribue au maintien ou à l'amélioration de l'acuité visuelle, bien qu'aucune différence significative n'ait été constatée par rapport aux yeux du groupe témoin. Toutes les questions d'innocuité sont liées à l'intervention chirurgicale et aucune n'a été jugée grave ⁷³. - L'essai d'homologation de phase III (STAR) chez les patients atteints de choroidérémie a été lancé dans de nombreux pays, y compris au Canada ^{74, 75}. - Le revenu global devrait être de 159 M\$ d'ici 2025*.
Acétate de zurétinol Retinagenix LLC 	Amaurose congénitale de Leber; rétinite	 - Rétinoïde oral; il s'agit d'un rétinoïde synthétique de remplacement pour le 11-cis-rétinal. - Il pourrait améliorer considérablement la fonction visuelle et l'acuité comme solution de rechange à la thérapie génique dans les maladies rétiniennes héréditaires. Son administration par voie orale, si elle est approuvée, la différencierait comme traitement potentiel, en particulier pour les patients qui ne peuvent être traités par des options plus invasives, comme les jeunes enfants, en raison de difficultés chirurgicales intraoculaires dans les yeux sous-développés ⁷⁶. - Le revenu global devrait être de 105 M\$ d'ici 2025*.

* Les données sur les prévisions consensuelles pour les revenus globaux ont été recueillies auprès de GlobalData, T4-2019, et sont présentées en dollars américains.

Sources de données : base de données GlobalData Healthcare.

Tableau 6. Médicaments émergents de l'OMÉ 2018 ayant reçu une autorisation de mise en marché

CRITÈRES DE SÉLECTION						PRINCIPAUX ATTRIBUTS			
									
Innocuité et efficacité accrues	Nouveau mécanisme	Thérapie génique	Découverte	Désignation accélérée	Examen prioritaire	Essais cliniques au Canada	Désignation de médicament orphelin	Produit biologique	Traitement d'appoint
MÉDICAMENT (NOM COMMERCIAL) ENTREPRISE		INDICATIONS*	DESCRIPTION ET PRINCIPAUX ATTRIBUTS						
SYSTÈME NERVEUX CENTRAL									
Onasemnogène abéparvovec (Zolgensma) AveXis Inc.     		Amyotrophie spinale	  Thérapie génique basée sur un vecteur viral adéno-associé recombinant non répliquant de sérotype 9 (AAV9) contenant de l'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) du gène SMN1, codant la protéine de survie des motoneurons humains, sous le contrôle de l'amplificateur du cytomégalo virus/du promoteur de la β-actine-hybride du poulet.						

		- Administration sous forme de perfusion unique. - L'essai de phase I (START) a démontré une augmentation spectaculaire de la survie et une amélioration transformatrice dans l'atteinte des jalons de développement comparativement à l'histoire naturelle de l'amyotrophie spinale de type 1⁷⁷. Les essais de phase III chez les nourrissons qui ont reçu un diagnostic d'amyotrophie spinale sont en cours^{78, 79, 80}. - Une étude à long terme a été entamée pour la surveillance continue de l'innocuité pendant un maximum de 15 ans (date de fin prévue : 2033)⁸¹. - Commercialisé aux États-Unis en mai 2019 pour le traitement des patients pédiatriques de moins de deux ans atteints d'amyotrophie spinale et de mutations bi-alléliques du gène SMN1. - Le revenu global devrait être de 2,46 G\$ d'ici 2025*.
Ubrogépan (Ubrelyv [États-Unis]) Allergan Plc 	Migraines	 - Un antagoniste des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine de prochaine génération, par voie orale. - Sécuritaire et efficace dans le traitement aigu des migraines chez un vaste éventail de patients, notamment ceux qui ont eu une réponse insuffisante à un triptan ou chez qui les triptans sont contre-indiqués, ainsi que chez les patients présentant un risque cardiovasculaire moyen à grave. - Dans le cadre des essais de phase III (ACHIEVE II), chez des adultes souffrant de migraine, le traitement aigu par l'ubrogépan par rapport au placebo a permis d'obtenir des taux d'atténuation de la douleur nettement plus élevés après deux heures⁸². - Le revenu global devrait être de 486 M\$ d'ici 2025*.
MALADIES INFECTIEUSES		
Léfamuline (Xenleta) Nabriva Therapeutics Plc 	Pneumonie bactérienne acquise dans la collectivité	- Nouvel antibiotique (pleuromutiline); présente un mécanisme d'action unique par l'inhibition de la synthèse des protéines en se liant au centre peptidyl transférase de la sous-unité 50S du ribosome bactérien, empêchant ainsi la liaison de l'ARN de transfert pour le transfert du peptide⁸³. - Il a démontré une certaine efficacité contre les bactéries les plus courantes causant la pneumonie bactérienne acquise dans la collectivité, y compris les souches présentant une résistance aux macrolides, aux fluoroquinolones, aux tétracyclines, à la vancomycine et aux bêta-lactamines⁸⁴. - En essais de phase III pour la pneumonie bactérienne acquise dans la collectivité⁸⁵. - Approuvé par la FDA en août 2019. - Le revenu global devrait être de 253 M\$ d'ici 2025*.
ONCOLOGIE		
Sélinexor (Xpovio) Karyopharm Therapeutics inc.	Myélome multiple récidivant ou réfractaire	 Inhibiteur sélectif de l'exportation nucléaire (SINE), premier de sa classe, administré par voie orale. Il se lie à une protéine d'exportation nucléaire, XPO1 (CRM1), et l'inhibe.

		• Dans un essai de phase II (STORM), il a été administré en combinaison avec une dexaméthasone à faible dose et une régression tumorale a été observée chez 25,4 % des patients; chez deux patients, les tumeurs ont complètement disparu. Les réponses ont duré une médiane de 4,4 mois. • En combinaison avec la dexaméthasone, il a permis d'obtenir des réponses objectives au traitement chez les patients atteints de myélome réfractaires, dans le cas des traitements actuellement offerts ⁸⁶. • Approuvé par la FDA en août 2019. • Le revenu global devrait être de 253 M\$ d'ici 2025*.
HÉMATOLOGIE		
LentiGlobine BB305 (Zynteglo) Bluebird Bio inc. 	Bêta-thalassémie majeure	 • Thérapie génique (cellules CD34+ autologues codant le gène βA-T87Q-globine) pour le traitement de la bêta-thalassémie majeure, un trouble sanguin rare et potentiellement débilitant. • Elle est administrée en une seule dose directement dans le sang (perfusion intraveineuse) après une chimiothérapie avec le busulfan ⁸⁷. • Elle peut améliorer la survie et la qualité de vie en réduisant ou en éliminant la nécessité des transfusions sanguines et du traitement par chélation du fer. • En essais de phase III ^{88, 89}. • Approuvé dans l'Union européenne en juin 2019. • Le revenu global devrait être de 1,08 G\$ d'ici 2025*.

* Les données sur les prévisions consensuelles pour les revenus globaux ont été recueillies auprès de GlobalData, T4-2019, et sont présentées en dollars américains.

Sources de données : base de données GlobalData Healthcare.

FAITS SAILLANTS AU CANADA

Cette nouvelle section comprend une liste de certains médicaments en cours d'examen par Santé Canada qui pourraient avoir une incidence importante sur la pratique clinique et les dépenses en médicaments à l'avenir. Les médicaments figurant sur cette liste sont nouveaux au Canada, mais peuvent avoir été approuvés dans d'autres pays.

Le tableau 7 présente neuf nouveaux médicaments actuellement inscrits sur la liste des PCE de Santé Canada et qui ont un nouveau mécanisme d'action ou dont l'innocuité et l'efficacité ont été améliorées pendant des essais cliniques. Les PCE constituent un ensemble de documents accessibles au public énumérant les présentations de produits pharmaceutiques et biologiques qui contiennent de nouveaux ingrédients médicinaux et qui ont été acceptés pour examen au Canada.

Tableau 7. Nouveaux médicaments sélectionnés en cours d'examen par Santé Canada

CRITÈRES DE SÉLECTION			PRINCIPAUX ATTRIBUTS							
										
Innocuité et efficacité accrues	Nouveau mécanisme	Thérapie génique	Découverte	Processus accéléré	Examen prioritaire	Essais cliniques au Canada	Désignation de médicament rare ou orphelin	Produit biologique	Traitement d'appoint	
MÉDICAMENT (NOM COMMERCIAL) ENTREPRISE	INDICATIONS*		DESCRIPTION ET PRINCIPAUX ATTRIBUTS							
SYSTÈME NERVEUX CENTRAL										
Frémanézumab (Ajovy) Teva Canada Ltée 	Prévention de la migraine		   - Anticorps monoclonal humanisé ciblant le peptide lié au gène de la calcitonine. - Nouvelle approche du traitement de la migraine. Première découverte d'un médicament contre la migraine qui semble être sélectif des fibres Aδ (en périphérie) et des neurones HT (au centre)⁹⁰. - Dans un essai de phase III, il s'est avéré efficace et bien toléré chez les patients souffrant de migraines difficiles à traiter qui n'avaient pas répondu auparavant à un maximum de quatre classes de médicaments utilisés en prévention de la migraine⁹¹. - En tant qu'anticorps monoclonal, il ne semble pas être lié à une toxicité hépatique et ne devrait pas interagir avec d'autres médicaments⁹². - Le revenu global devrait être de 843 M\$ d'ici 2025*.							
DERMATOLOGIE										
Tildrakizumab (Ilumetri) Sun Pharma Global FZE 	Psoriasis en plaques		 Anticorps monoclonal humanisé de haute affinité qui cible la sous-unité p19 de l'IL-23, une cytokine clé des cellules^{93, 94}.							

		• Parmi les premiers médicaments à action spécifique contre l'IL-23 à être approuvés par la FDA et l'Agence européenne des médicaments ⁹⁵. • Il correspond à une stratégie de traitement évolutive contre le psoriasis en plaques chronique⁹³. • Il a démontré une amélioration clinique significative et un profil d'innocuité favorable. Pendant les essais de phase III, il a démontré une efficacité supérieure à celle du traitement à l'étanercept⁹⁴. • Son dosage simple, sa durée d'action prolongée et son profil d'effets indésirables légers en font une option pratique pour les patients⁹⁴. • Le revenu global devrait être de 253 M\$ d'ici 2025*.
SYSTÈME DIGESTIF		
Ténapanor (lbsrela) Knight Therapeutics Inc. 	Syndrome de l'intestin irritable (SII)	• Inhibiteur de petite taille, premier de sa classe, de l'échangeur sodium-hydrogène 3 (NHE3) dans le tractus gastro-intestinal ⁹⁶. • Il a été démontré qu'il augmente significativement la fréquence des selles et réduit les symptômes abdominaux chez les patients atteints du SII-C⁹⁶. • Pendant les essais de phase III, il a réduit de manière significative les taux élevés de phosphate sérique chez les patients atteints d'hyperphosphatémie et soumis à une hémodialyse d'entretien ⁹⁷. • Approuvé par la FDA en septembre 2019. • Le revenu global devrait être de 490 M\$ d'ici 2025*.
SYSTÈME GÉNITO-URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES		
Ospémifène (Osphena, Senshio) Duchesnay Inc. 	Ménopause	• Modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes de troisième génération, administré par voie orale, utilisé pour traiter la dyspareunie modérée à sévère causée par l'atrophie vulvo-vaginale (AVV) post-ménopausique ^{98, 99}. • Il améliore grandement la structure et le pH du vagin, réduisant ainsi la dyspareunie⁹⁹. • Une comparaison indirecte porte à croire qu'il a un profil d'efficacité, d'innocuité et de tolérabilité comparable ou supérieur aux œstrogènes vaginaux locaux dans le traitement de l'AVV ¹⁰⁰. • Les patientes ont fait preuve d'une persévérance et d'un respect significativement plus importants que dans le cas des traitements aux œstrogènes locaux. Il présente des coûts moyens de traitements ambulatoires inférieurs aux traitements aux œstrogènes locaux. Les coûts totaux des soins de santé, toutes causes confondues, étaient également nettement inférieurs à ceux des traitements aux œstrogènes locaux ¹⁰¹. • Le revenu global devrait être de 61 M\$ d'ici 2025*.
MALADIES INFECTIEUSES		
Baloxavir marboxil (Xofluza) Hoffmann-La Roche Ltée 	Infections par le virus de la grippe A ou B	 • Inhibiteur sélectif d'endonucléase dépendant de la coiffe, administré par voie orale; nouveau mécanisme d'action ¹⁰².

		- Le délai d'atténuation des symptômes est semblable à celui de l'oseltamivir. Un lien a été établi avec une réduction plus importante de la charge virale un jour après le début du traitement par rapport au placebo ou à l'oseltamivir¹⁰³. - En raison de la possibilité de mutations et de résistance virales, il est important de disposer d'antiviraux présentant différents mécanismes, en particulier dans le cas d'une nouvelle souche pandémique¹⁰². - Le revenu global devrait être de 965 M\$ d'ici 2025*.
Cabotégravir ViiV Healthcare UK Ltée 	Infections à VIH (sida)	  - Puissant inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase sous forme de comprimé oral administré quotidiennement et de nanosuspension injectable à longue durée d'action. - Il a une longue demi-vie et peut être préparé sous forme de nanosuspension à longue durée d'action pour l'administration parentérale (intramusculaire à toutes les quatre et huit semaines)⁴⁸. - Peu d'interactions avec les médicaments concomitants couramment utilisés⁴⁸. - Il peut offrir une autre option thérapeutique pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH-1 qui ne nécessite pas l'adhésion à un schéma posologique quotidien⁴⁹. - En combinaison avec le double traitement avec l'ANITI, il a démontré une activité antivirale puissante durant la phase d'induction; en tant que traitement de maintien à deux médicaments, le cabotégravir avec la rilpivirine a entraîné une activité antivirale semblable à l'efavirenz en plus du traitement à deux ANITI jusqu'à la fin de la semaine 96⁵⁰. - Offre une solution de rechange aux schémas posologiques quotidiens et peut améliorer l'observance thérapeutique à la PrEP⁵¹. - Le revenu global devrait être de 876 M\$ d'ici 2025.
NEUROLOGIE		
Fumarate de siponimod (Mayzent) Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. 	Sclérose en plaques (SP)	 - Modulateur oral sélectif des récepteurs de sphingosine 1-phosphate de sous-types 1 et 5 (S1PR1,5)¹⁰⁴. - Molécule synthétique appartenant à la famille des modulateurs de la S1P, qui possède des propriétés neuroprotectrices présumées et des effets immunomodulateurs bien établis à médiation par séquestration des cellules B et T dans les organes lymphoïdes secondaires¹⁰⁵. - Il présente une affinité sélective pour les récepteurs S1PR1,5, ce qui entraîne un risque inférieur d'effets indésirables, qui sont principalement causés par l'activation du récepteur S1P3, comme la bradycardie et la vasoconstriction¹⁰⁵¹⁰⁵. - Pendant les essais de phase II, il a été associé à une réduction significative de la progression de l'invalidité chez les patients atteints de sclérose en plaques progressive secondaire par rapport à ceux recevant le placebo¹⁰⁵¹⁰⁵.

		Le revenu global devrait être de 1,4 G\$ d'ici 2025*.
ONCOLOGIE		
Darolutamide (Nubeqa) Bayer Inc. 	Cancer de la prostate	  - Antagoniste très sélectif des récepteurs androgènes (AR), administré par voie orale et présentant une structure chimique distincte de celle des autres antagonistes de récepteurs androgènes, qui agit contre les mutations de récepteurs androgènes connues qui confèrent une résistance à d'autres anti-androgènes de deuxième génération ^{106, 107}. - L'étude de phase III ARAMIS montre qu'il retarde les métastases chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration d'une médiane de 22 mois par rapport au placebo ^{108, 109}. - Approuvé par la FDA en 2019. - Le revenu global devrait être de 995 M\$ d'ici 2025*.
Entrectinib (Rozlytrek) Hoffmann-La Roche Ltée 	Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC); leucémie	   - Inhibiteur sélectif de kinases hautement puissant et actif sur le système nerveux central, administré par voie orale, contre les activités des kinases TRKA/B/C, ROS1 et ALK ¹¹⁰. - Il a démontré une forte activité antinéoplasique et une bonne tolérance dans diverses conditions néoplasiques, en particulier le CPNPC ¹¹¹. - Approuvé par la FDA en 2019. - Le revenu global devrait être de 421 M\$ d'ici 2025*.

* Les données sur les prévisions consensuelles pour les revenus globaux ont été recueillies auprès de GlobalData, T4-2019, et sont présentées en dollars américains.

Sources de données : base de données GlobalData Healthcare.

RÉFÉRENCES

- ¹ Bilen O, Ballantyne CM. 2016. *Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase*. Curr Atheroscler Rep. 18(10):61.
- ² Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. 2019. *Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy*. Eur J Prev Cardiol. 29:2047487319864671. doi: 10.1177/2047487319864671. [Publication électronique avant l'impression].
- ³ Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. 2019. *Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance*. J Am Heart Assoc. 8(7):e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662.
- ⁴ Penson P, McGowan M, Banach M. 2017. *Evaluating bempedoic acid for the treatment of hyperlipidaemia*. Expert Opin Investig Drugs. 26(2):251-259. doi: 10.1080/13543784.2017.1280458.
- ⁵ Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al.; CLEAR Harmony Trial. 2019. *Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol*. N Engl J Med. 380(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917.
- ⁶ A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Efficacy, and Safety Study of Gantenerumab in Patients With Early (Prodromal to Mild) Alzheimer's Disease. ClinicalTrial.gov : NCT03443973. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03443973?term=Gantenerumab&rank=2>
- ⁷ A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Efficacy, and Safety Study of Gantenerumab in Patients With Early (Prodromal to Mild) Alzheimer's Disease. ClinicalTrial.gov : NCT03444870. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03444870?term=Gantenerumab&rank=3>
- ⁸ A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Efficacy and Safety Study of Gantenerumab in Patients With Mild Alzheimer's Disease; Part II: Open-Label Extension For Participating Patients. ClinicalTrial.gov : NCT02051608. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02051608?term=Gantenerumab&rank=6>
- ⁹ Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Two Year Study to Evaluate the Effect of Subcutaneous RO4909832 on Cognition and Function in Prodromal Alzheimer's Disease With Option for up to an Additional Two Years of Treatment and an Open-Label Extension With Active Study Treatment. ClinicalTrial.gov : NCT01224106. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01224106?term=Gantenerumab&rank=8>
- ¹⁰ A Phase II/III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cognitive Endpoint, Multi-Center Study of Potential Disease Modifying Therapies in Individuals at Risk for and With Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. ClinicalTrial.gov : NCT01760005. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01760005?term=Gantenerumab&rank=12>
- ¹¹ A Phase II/III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Study of 2 Potential Disease Modifying Therapies in Individuals at Risk for and with Dominantly Inherited Alzheimer's Disease (ADAD). Washington University. Base de données sur les essais cliniques de Santé Canada : 168399. <https://produits-sante.canada.ca/ctdb-bdec/index-fra.jsp>
- ¹² A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Efficacy, and Safety Study of Gantenerumab in Patients with Early (Prodromal to Mild) Alzheimer's Disease. Hoffmann La Roche Limited. Base de données sur les essais cliniques de Santé Canada : 216415. <https://produits-sante.canada.ca/ctdb-bdec/index-fra.jsp>
- ¹³ A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Efficacy, and Safety Study of Gantenerumab in Patients with Mild Alzheimer's Disease. Hoffmann La Roche Limited. Base de données sur les essais cliniques de Santé Canada : 171314. <https://produits-sante.canada.ca/ctdb-bdec/index-fra.jsp>
- ¹⁴ Fabre LF, Clayton AH, Smith LC, Goldstein I, Derogatis LR. 2012. *The effect of gepirone-ER in the treatment of sexual dysfunction in depressed men*. J Sex Med. 9(3):821-829. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02624.x.
- ¹⁵ Kaur Gill A, Bansal Y, Bhandari R, et al. 2019. *Gepirone hydrochloride: a novel antidepressant with 5-HT1A agonistic properties*. Drugs Today (Barc). 55(7):423-437. doi: 10.1358/dot.2019.55.7.2958474.

- ¹⁶ Flavell L. VM202. ALS News Today. <https://alsnewstoday.com/vm202/>
- ¹⁷ Phase 3 Gene Therapy for Painful Diabetic Neuropathy. WCG CentreWatch : NCT02427464
<https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/72339/painful-diabetic-neuropathy-phase-3-gene-therapy/>
- ¹⁸ A Phase III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of VM202 in Subjects With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. ClinicalTrials.gov : NCT02427464.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02427464>
- ¹⁹ Kessler JA, Smith AG, Cha BS, et al. 2015. *Double-blind, placebo-controlled study of HGF gene therapy in diabetic neuropathy*. Ann Clin Transl Neurol. 2(5):465-478. doi: 10.1002/acn3.186.
- ²⁰ A Phase III, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of VM202 to Treat Chronic Nonhealing Foot Ulcers in Diabetic Patients With Concomitant Peripheral Arterial Disease (PAD). ClinicalTrials.gov : NCT02563522. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563522>
- ²¹ Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, et al. 2018. *IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody*. Ann Surg. 268(3):488-496. doi: 10.1097/SLA.0000000000002924.
- ²² National Institute for Health Research. 2018. *Axalimogene filolisbac for cervical cancer – beyond first line treatment*. <http://www.io.nihr.ac.uk/report/axalimogene-filolisbac-for-cervical-cancer-beyond-first-line-treatment/>
- ²³ A Phase III, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of INSTILADRIN® (rAd-IFN)/Syn3 Administered Intravesically to Patients With High Grade, BCG Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). ClinicalTrials.gov : NCT02773849. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02773849>
- ²⁴ Alonso-Álvarez S, Pardal E, Sánchez-Nieto D, et al. 2017. *Plitidepsin: design, development, and potential place in therapy*. Drug Des Devel Ther. 11:253-264. doi: 10.2147/DDDT.S94165.
- ²⁵ Delgado-Calle J, Kurihara N, Atkinson EG, et al. 2019. *Aplidin (plitidepsin) is a novel anti-myeloma agent with potent anti-resorptive activity mediated by direct effects on osteoclasts*. Oncotarget. 10(28):2709-2721. doi: 10.18632/oncotarget.26831.
- ²⁶ Leisch M, Egle A, Greil R. 2019. *Plitidepsin: a potential new treatment for relapsed/refractory multiple myeloma*. Future Oncol. 15(2):109-120. doi: 10.2217/fon-2018-0492.
- ²⁷ Spicka I, Ocio EM, Oakervee HE, et al. 2019. *Randomized phase III study (ADMYRE) of plitidepsin in combination with dexamethasone vs. dexamethasone alone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma*. Ann Hematol. 98(9):2139-2150. doi: 10.1007/s00277-019-03739-2.
- ²⁸ Kunimoto D, Ohji M, Maturi RK, et al.; BAMBOO and CYPRESS Study Groups. 2019. *Evaluation of Abicipar Pegol (an Anti-VEGF DARPIn Therapeutic) in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Studies in Japan and the United States*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 50(2):e10-e22. doi: 10.3928/23258160-20190129-13.
- ²⁹ Hussain RM, Ciulla TA. 2017. *Emerging vascular endothelial growth factor antagonists to treat neovascular age-related macular degeneration*. Expert Opin Emerg Drugs. 22(3):235-246. doi:10.1080/14728214.2017.1362390.
- ³⁰ Al-Kharsan H, Hussain RM, Ciulla TA, Dugel PU. 2019. *Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration*. Expert Opin Pharmacother. 12:1-13. doi: 10.1080/14656566.2019.1636031. [Publication électronique avant l'impression].
- ³¹ Rodrigues GA, Mason M, Christie LA, et al. 2018. *Functional Characterization of Abicipar-Pegol, an Anti-VEGF DARPIn Therapeutic That Potently Inhibits Angiogenesis and Vascular Permeability*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 59(15):5836-5846. doi:10.1167/iovs.18-25307.
- ³² D'Antoni ML, Paul RH, Mitchell BI, et al. 2018. *Improved Cognitive Performance and Reduced Monocyte Activation in Virally Suppressed Chronic HIV After Dual CCR2 and CCR5 Antagonism*. J Acquir Immune Defic Syndr. 79(1):108-116. doi:10.1097/QAI.0000000000001752.

- ³³ Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. 2018. *A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis*. Hepatology. 67(5):1754-1767. doi: 10.1002/hep.29477.
- ³⁴ Tacke F. 2018. *Cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis*. Expert Opin Investig Drugs. 27(3):301-311. doi:10.1080/13543784.2018.1442436.
- ³⁵ AURORA: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cenicriviroc for the Treatment of Liver Fibrosis in Adult Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis. ClinicalTrials.gov : NCT03028740.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03028740?term=Cenicriviroc&draw=2&rank=12>
- ³⁶ Collet TH, Dubern B, Mokrosinski J, et al. 2017. *Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency*. Mol Metab. 6(10):1321-1329. doi: 10.1016/j.molmet.2017.06.015.
- ³⁷ A Phase 3 Trial of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström Syndrome (AS) Patients With Moderate to Severe Obesity. ClinicalTrials.gov : NCT03746522.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03746522?term=Setmelanotide&draw=2&rank=3>
- ³⁸ An Open Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation. ClinicalTrials.gov : NCT03287960.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03287960?term=Setmelanotide&draw=2&rank=4>
- ³⁹ Eichler F, Duncan C, Musolino PL, et al. 2017. *Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy*. N Engl J Med. 377(17):1630-8.
- ⁴⁰ Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. 2017. *Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy*. N Engl J Med. 377(9):819-828. doi: 10.1056/NEJMoa1616569.
- ⁴¹ ATLAS-PPX: An Open-label, Multinational, Switching Study to Describe the Efficacy and Safety of Fitusiran Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and B Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis. ClinicalTrials.gov : NCT03549871. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03549871?term=fitusiran&draw=2&rank=1>
- ⁴² An Open-label, Long-term Safety and Efficacy Study of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With or Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX. ClinicalTrials.gov : NCT03754790.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03754790?term=fitusiran&draw=2&rank=3>
- ⁴³ ATLAS-INH: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX. ClinicalTrials.gov : NCT03417102.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417102?term=fitusiran&draw=2&rank=5>
- ⁴⁴ ATLAS-A/B: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX. ClinicalTrials.gov : NCT03417245.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245?term=fitusiran&draw=2&rank=6>
- ⁴⁵ Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, Zuraw QC, deGoma EM. 2017. *Clinical Trial of Vadadustat in Patients With Anemia Secondary to Stage 3 or 4 Chronic Kidney Disease*. Am J Nephrol. 45(5):380-388. doi: 10.1159/000464476.
- ⁴⁶ Haase VH, Chertow GM, Block GA, et al. 2018. *Effects of vadadustat on hemoglobin concentrations in patients receiving hemodialysis previously treated with erythropoiesis-stimulating agents*. Nephrol Dial Transplant. doi: 10.1093/ndt/gfy055. [Publication électronique avant l'impression].
- ⁴⁷ Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Vadadustat for the Correction or Maintenance Treatment of Anemia in Subjects With Incident Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) (INNO2VATE - CORRECTION/CONVERSION). ClinicalTrials.gov : NCT02865850.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02865850?term=vadadustat&recrs=d&phase=2&draw=2&rank=1>
- ⁴⁸ Whitfield T, Torkington A, van Halsema C. 2016. *Profile of cabotegravir and its potential in the treatment and prevention of HIV-1 infection: evidence to date*. HIV AIDS (Auckl). 8:157-164.

- ⁴⁹ Trezza C, Ford SL, Spreen W, Pan R, Piscitelli S. 2015. *Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir*. Curr Opin HIV AIDS. 10(4):239-45. doi:10.1097/COH.000000000000168.
- ⁵⁰ Margolis DA, Brinson CC, Smith GHR, et al. 2015. *Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial*. Lancet Infect Dis. 15(10):1145-1155. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00152-8.
- ⁵¹ Andrews CD, Heneine W. 2015. *Cabotegravir long-acting for HIV-1 prevention*. Curr Opin HIV AIDS. 10(4):258-263. doi:10.1097/COH.000000000000161.
- ⁵² Cahn P, Fink V, Patterson P. 2018. *Fostemsavir: a new CD4 attachment inhibitor*. Curr Opin HIV AIDS. 13(4):341-345. doi: 10.1097/COH.0000000000000469.
- ⁵³ Hind M, Stinchcombe S. 2009. *Palovarotene, a novel retinoic acid receptor gamma agonist for the treatment of emphysema*. Curr Opin Investig Drugs. 10(11):1243-50.
- ⁵⁴ MOVE TRIAL: A Phase 3, Efficacy and Safety Study of Oral Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). ClinicalTrials.gov : NCT03312634.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03312634?term=Palovarotene&draw=2&rank=3>
- ⁵⁵ de Bono JS, De Giorgi U, Nava Rodrigues D, et al. 2018. *Randomized Phase II Study of Akt Blockade With or Without Ipatasertib in Abiraterone-Treated Patients With Metastatic Prostate Cancer With and Without PTEN Loss*. Clin Cancer Res. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0981. [Publication électronique avant l'impression].
- ⁵⁶ Costa RLB, Han HS, Gradishar WJ. 2018. *Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review*. Breast Cancer Res Treat. 169(3):397-406. doi: 10.1007/s10549-018-4697-y.
- ⁵⁷ Kim SB, Dent R, Im SA, et al. 2017. *Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. Lancet Oncol. 18(10):1360-1372. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30450-3.
- ⁵⁸ A Phase Ib/III Study of Ipatasertib Plus Palbociclib and Fulvestrant Versus Placebo Plus Palbociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor Positive and HER2 Negative Locally Advanced Unresectable or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov : NCT04060862.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060862?term=Ipatasertib&draw=2&rank=15>
- ⁵⁹ A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study Of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab and Paclitaxel as a Treatment for Participants With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov : NCT04177108.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04177108?term=Ipatasertib&draw=2&rank=17>
- ⁶⁰ A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial Testing Ipatasertib Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone, Relative to Placebo Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone in Adult Male Patients With Asymptomatic or Mildly Symptomatic, Previously Untreated, Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov : NCT03072238.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03072238?term=Ipatasertib&draw=2&rank=9>
- ⁶¹ Chauhan D, Ray A, Viktorsson K, et al. 2013. *In vitro and in vivo antitumor activity of a novel alkylating agent, melphalan-flufenamide, against multiple myeloma cells*. Clin Cancer Res. 19(11):3019-31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3752.
- ⁶² A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3 Study of Melflufen/Dexamethasone Compared With Pomalidomide/Dexamethasone for Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma Who Are Refractory to Lenalidomide. ClinicalTrials.gov : NCT03151811.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151811?term=melflufen&draw=2&rank=4>
- ⁶³ A Phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib Administered in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Continuation Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old With Newly

- Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM First). ClinicalTrials.gov : NCT02668653. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02668653?term=Quizartinib&draw=2&rank=12>
- ⁶⁴ A Multicenter Phase 2, Open Label Study of Intratumoral Tavo Plus Electroporation in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Who Are Progressing on Either Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ClinicalTrials.gov : NCT03132675. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03132675>
- ⁶⁵ Burkart C, Mukhopadhyay A, Shirley SA, et al. 2018. *Improving therapeutic efficacy of IL-12 intratumoral gene electrotransfer through novel plasmid design and modified parameters*. Gene Ther. 25(2):93-103.
- ⁶⁶ Babiker HM, Glode AE, Cooke LS, Mahadevan D. 2018. *Ublituximab for the treatment of CD20 positive B-cell malignancies*. Expert Opin Investig Drugs. 27(4):407-412. doi:10.1080/13543784.2018.1459560.
- ⁶⁷ Sharman JP, Farber CM, Mahadevan D, et al. 2017. *Ublituximab (TG-1101), a novel glycoengineered anti-CD20 antibody, in combination with ibrutinib is safe and highly active in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukaemia: results of a phase 2 trial*. Br J Haematol. 176(3):412-420. doi: 10.1111/bjh.14447.
- ⁶⁸ UBLITUXIMAB in Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE I STUDY). ClinicalTrials.gov : NCT03277261. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277261?term=Ublituximab&draw=2&rank=5>
- ⁶⁹ Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Clinical Trial [phase 3] to Evaluate the Efficacy of a Single Intravitreal Injection of GS010 in Subjects Affected for 6 Months or Less by LHON Due to the G11778A Mutation in the Mitochondrial ND4 Gene. ClinicalTrials.gov : NCT02652767. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02652767?term=NCT02652767&rank=1
- ⁷⁰ Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of a Single Intravitreal Injection of GS010 in Subjects Affected for More Than 6 Months and To 12 Months by LHON Due to the G11778A Mutation in the ND4 Gene. ClinicalTrials.gov : NCT02652780. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02652780?term=lenadogene+nolparvovec&rank=1>
- ⁷¹ Mitsios A, Dubis AM, Moosajee M. 2018. *Choroideremia: from genetic and clinical phenotyping to gene therapy and future treatments*. Ther Adv Ophthalmol. 10:1-18.
- ⁷² Ong T, Pennesi ME, Birch DG, Lam BL, Tsang SH. 2019. *Adeno-Associated Viral Gene Therapy for Inherited Retinal Disease*. Pharm Res. 36(2):34.
- ⁷³ Fischer MD, Ochakovski GA, Beier B, et al. 2019. *Efficacy and Safety of Retinal Gene Therapy Using Adeno-Associated Virus Vector for Patients With Choroideremia: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Ophthalmol. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.3278. [Publication électronique avant l'impression].
- ⁷⁴ A Randomised, Open Label, Outcomes-Assessor Masked, Prospective, Parallel Controlled Group, Phase 3 Clinical Trial Of Retinal Gene Therapy For Choroideremia Using An Adeno-Associated Viral Vector (AAV2) Encoding Rab Escort Protein 1 (REP1). ClinicalTrials.gov : NCT03496012. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03496012?term=NSR-REP1&rank=3>
- ⁷⁵ A Single-Masked, Randomized, Controlled, Parallel Group, Phase 3 Clinical Trial Of Retinal Gene Therapy for Choroideremia Using an Adeno-Associated Viral Vector (AAV2) Encoding Rab Escort Protein 1 (REP1). Base de données sur les essais cliniques de Santé Canada : 193958. <https://produits-sante.canada.ca/ctdb-bdec/index-fra.jsp>
- ⁷⁶ Osborne R. *Merged companies QLT, Aegerion eyeball Zuretinol, ultra-orphan phase III bid*. BioWorld. <http://www.bioworld.com/content/merged-companies-qlt-aegerion-eyeball-zuretinol-ultra-orphan-phase-iii-bid>
- ⁷⁷ Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. 2017. *Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy*. N Engl J Med. 377:1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1706198.
- ⁷⁸ A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2. ClinicalTrials.gov : NCT03505099. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099?term=AVXS-101&draw=1&rank=1

- ⁷⁹ European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion. ClinicalTrials.gov : NCT03461289. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289?term=AVXS-101&draw=1&rank=4
- ⁸⁰ Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion. ClinicalTrials.gov : NCT03306277. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277?term=AVXS-101&draw=1&rank=5
- ⁸¹ A Long Term Follow up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS 101. ClinicalTrials.gov : NCT03421977. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977?term=Onasemnogene+abeparvovec&draw=2&rank=7>
- ⁸² Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. 2019. *Effect of Ubrogepant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial*. JAMA. 322(19):1887-98.
- ⁸³ Veve MP, Wagner JL. 2018. *Lefamulin: Review of a Promising Novel Pleuromutilin Antibiotic*. Pharmacotherapy. 38(9):935-946.
- ⁸⁴ Lee YR, Jacobs KL. 2019. *Leave it to Lefamulin: A Pleuromutilin Treatment Option in Community-Acquired Bacterial Pneumonia*. Drugs. 79(17):1867-76.
- ⁸⁵ File TM, Goldberg L, Das A, et al. 2019. *Efficacy and Safety of Intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for the Treatment of Community-acquired Bacterial Pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial*. Clin Infect Dis. 69(11):1856-67.
- ⁸⁶ Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. 2019. *Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma*. N Engl J Med. 381(8):727-738.
- ⁸⁷ Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, et al. 2010. *Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia*. Nature. 467(7313):318-322. doi: 10.1038/nature09328.
- ⁸⁸ A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects With Transfusion-dependent β -Thalassemia, Who Have a β^0/β^0 Genotype by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo With a Lentiviral β A-T87Q-Globin Vector in Subjects ≤ 50 Years of Age. ClinicalTrials.gov : NCT03207009. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03207009?term=lentiglobin&rank=4
- ⁸⁹ A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects With Transfusion-dependent β -Thalassemia, Who Do Not Have a β^0/β^0 Genotype by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo With a Lentiviral β A-T87Q-Globin Vector in Subjects ≤ 50 Years of Age. ClinicalTrials.gov : NCT02906202. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02906202?term=LentiGlobin&rank=4>
- ⁹⁰ Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, et al. 2017. *Fremanezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (A δ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors*. J Neurosci. 37(44):10587-10596. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2211-17.2017.
- ⁹¹ Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. 2019. *Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial*. Lancet. doi:10.1016/S0140-6736(19)31946-4. [Publication électronique avant l'impression].
- ⁹² Lionetto L, Curto M, Cisale GY, et al. 2019. *Fremanezumab for the preventive treatment of migraine in adults*. Expert Rev Clin Pharmacol. 12(8):741-748. doi:10.1080/17512433.2019.1635452.
- ⁹³ Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. 2017. *Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials*. Lancet. 390(10091):276-288. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31279-5.
- ⁹⁴ Bangert C, Kopp T. 2018. *Tildrakizumab for the treatment of psoriasis*. Immunotherapy. 10(13):1105-1122. doi: 10.2217/imt-2018-0028.

- ⁹⁵ Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, et al. 2019. *Tildrakizumab in the treatment of psoriasis: latest evidence and place in therapy*. Ther Adv Chronic Dis. 10:2040622319865658. doi:10.1177/2040622319865658.
- ⁹⁶ Chey WD, Lembo AJ, Rosenbaum DP. 2017. *Tenapanor Treatment of Patients With Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Trial*. Am J Gastroenterol. 112(5):763-774. doi: 10.1038/ajg.2017.41.
- ⁹⁷ Block GA, Rosenbaum DP, Yan A, Chertow GM. 2019. *Efficacy and Safety of Tenapanor in Patients with Hyperphosphatemia Receiving Maintenance Hemodialysis: A Randomized Phase 3 Trial*. J Am Soc Nephrol. 30(4):641-652. doi: 10.1681/ASN.2018080832.
- ⁹⁸ Simon JA, Altomare C, Cort S, et al. 2018. *Overall Safety of Ospemifene in Postmenopausal Women from Placebo-Controlled Phase 2 and 3 Trials*. J Womens Health (Larchmt). 27(1):14-23. doi: 10.1089/jwh.2017.6385.
- ⁹⁹ Shin JJ, Kim SK, Lee JR, Suh CS. 2017. *Ospemifene: A Novel Option for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy*. J Menopausal Med. 23(2):79-84. doi: 10.6118/jmm.2017.23.2.79.
- ¹⁰⁰ Bruyniks N, Biglia N, Palacios S, Mueck AO. 2017. *Systematic indirect comparison of ospemifene versus local estrogens for vulvar and vaginal atrophy*. Climacteric. 20(3):195-204. doi: 10.1080/13697137.2017.1284780.
- ¹⁰¹ Faught BM, Soulban G, Yeaw J, et al. 2019. *Ospemifene versus local estrogen: adherence and costs in postmenopausal dyspareunia*. J Comp Eff Res. doi: 10.2217/ce-2019-0091. [Publication électronique avant l'impression].
- ¹⁰² Szollosi DE, Bill A. 2019. *Potential Role of Endonuclease Inhibition and Other Targets in the Treatment of Influenza*. Curr Drug Targets. doi: 10.2174/1389450120666190801115130. [Publication électronique avant l'impression].
- ¹⁰³ Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al.; Baloxavir Marboxil Investigators Group. 2018. *Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents*. N Engl J Med. 379(10):913-923. doi: 10.1056/NEJMoa1716197.
- ¹⁰⁴ Al-Salama ZT. 2019. *Siponimod: First Global Approval*. Drugs. 79(9):1009-1015. doi: 10.1007/s40265-019-01140-x.
- ¹⁰⁵ Gajofatto A. 2017. *Spotlight on siponimod and its potential in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: the evidence to date*. Drug Des Devel Ther. 11:3153-3157. doi: 10.2147/DDDT.S122249.
- ¹⁰⁶ Shore ND. 2017. *Darolutamide (ODM-201) for the treatment of prostate cancer*. Expert Opin Pharmacother. 18(9):945-952. doi: 10.1080/14656566.2017.1329820.
- ¹⁰⁷ Sugawara T, Baumgart SJ, Nevedomskaya E, et al. 2019. *Darolutamide is a potent androgen receptor antagonist with strong efficacy in prostate cancer models*. Int J Cancer. 145(5):1382-1394. doi: 10.1002/ijc.32242.
- ¹⁰⁸ [Aucun auteur indiqué]. 2019. *Darolutamide Slows Metastasis in Prostate Cancer*. Cancer Discov. 9(4):OF6. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2019-029.
- ¹⁰⁹ Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al.; ARAMIS Investigators. 2019. *Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*. N Engl J Med. 380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671.
- ¹¹⁰ Smith KM, Fagan PC, Pomari E, et al. 2018. *Antitumor Activity of Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor, in ETV6-NTRK3-Positive Acute Myeloid Leukemia*. Mol Cancer Ther. 17(2):455-463. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0419.
- ¹¹¹ Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, et al. 2015. *Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor*. Expert Opin Investig Drugs. 24(11):1493-1500. doi:10.1517/13543784.2015.1096344.