

Le Canada manque-t-il le bateau? Un inventaire des médicaments approuvés à l'international entre 2016 et 2020 qui n'ont pas été soumis à Santé Canada

Étienne Gaudette PhD, Shirin Rizzardo RPh MSc, Sasha B. Wladyka MBA MSc, Tuhin Rahman MA, Kevin R. Pothier BSc Pharm RPh

■ Citation : *CMAJ* 2023 June 12;195:E815-20. doi : 10.1503/cmaj.230339-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.230339

En 2021, le Canada était quatrième au classement mondial de l'Organisation de coopération et de développement économiques — derrière les États-Unis, le Japon et l'Allemagne¹ — pour ce qui est des dépenses pharmaceutiques par personne (1088 dollars canadiens, convertis du montant en dollars américains suivant le taux moyen de l'année de la Banque du Canada). Malgré ces chiffres élevés, des études ont montré que peu de nouveaux médicaments sont lancés au Canada, par rapport aux États-Unis ou à certains pays d'Europe²⁻⁴. Bien qu'il existe un mécanisme permettant un accès restreint aux médicaments offerts en dehors du pays en cas d'inefficacité ou d'indisponibilité des traitements classiques⁵, la population canadienne pourrait s'inquiéter à propos de l'accessibilité à des produits innovants et se demander si ces médicaments non commercialisés au Canada pourraient offrir des bienfaits considérables pour la santé s'ils étaient accessibles par les voies habituelles. Comme il n'existe pas à notre connaissance d'études portant sur ces produits, nous avons fait un premier pas dans l'évaluation de ces médicaments en cherchant à déterminer s'il y a lieu de s'inquiéter de leur accessibilité limitée. Nous avons exploré plusieurs sources pour recenser les médicaments qui ont été approuvés aux États-Unis et en Europe entre 2016 et 2020, mais qui n'ont pas été soumis à Santé Canada, déterminer leurs caractéristiques et leurs indications et évaluer leur accessibilité et les ventes dans des pays comparables.

Quelle proportion des nouveaux médicaments approuvés aux États-Unis et en Europe n'arrive pas au Canada?

Nous avons étudié les demandes relatives à de nouvelles substances actives soumises à Santé Canada et avons constaté qu'au plus, le tiers des médicaments approuvés récemment à

Points clés

- En date de février 2023, un tiers des nouvelles substances actives approuvées aux États-Unis et en Europe entre 2016 et 2020 n'avaient pas été soumises à une évaluation par Santé Canada.
- Cependant, plus des trois quarts de ces nouvelles substances actives auraient rejoint au moins 6 autres médicaments similaires commercialisés dans la même classe thérapeutique au Canada.
- À une exception près, les substances évaluées par l'homologue allemand de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé n'ont apporté aucun bienfait thérapeutique supplémentaire, relativement aux traitements existants.
- Parmi les nouvelles substances actives non soumises au Canada, 60 % n'ont enregistré aucune vente dans un groupe de 11 pays comparables en 2021. La plupart de celles qui ont enregistré des ventes ont totalisé moins de 10 millions de dollars canadiens dans ces pays.
- Les résultats de cette analyse permettent de croire que la majorité de ces nouvelles substances actives non soumises n'aiderait qu'une faible part de la population et n'aurait que des retombées cliniques limitées.

l'international n'ont pas été soumis pour approbation au Canada. Les demandes d'approbation montrent l'intention des fabricants d'introduire de nouveaux produits au pays; leur lancement réel et leur inscription dans des listes des médicaments remboursés par des régimes d'assurance dépendent quant à eux du résultat de l'évaluation par Santé Canada et des décisions des régimes privés et publics, respectivement (figure 1).

La Food and Drug Administration (FDA) ou l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont approuvé individuellement ou collectivement 230 nouvelles substances actives entre 2016 et 2020; de ce total, 154 (67 %) avaient été soumises à Santé Canada en date du 10 février 2023 (figure 2). Parmi les demandes étudiées

par Santé Canada, 142 (92 %) ont reçu un Avis de conformité (AC), 8 (5 %) étaient en cours d'examen et 5 (3 %) ont été annulées par le soumettant ou ont été déclarées incomplètes ou non conformes aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues*¹¹.

Les 75 nouvelles substances actives restantes (33 % de celles approuvées par la FDA ou l'EMA ou les deux) n'ont pas encore été soumises à Santé Canada. Toutefois, on constate des retards importants quant à la soumission des médicaments à différentes agences internationales¹², et l'on s'attend à ce qu'un bon nombre de demandes — surtout pour les médicaments approuvés pour la première fois à l'étranger vers la fin de la période étudiée — soient déposées dans les années à venir. Rien n'est certain, mais il est raisonnable de s'attendre à ce que le taux de soumission à long terme des nouvelles substances actives dépasse les deux tiers et atteigne entre 70 % et 80 %.

Quels types de nouvelles substances actives ne sont pas soumis pour évaluation au Canada?

Nous avons découvert que les nouvelles substances actives qui n'ont pas encore été soumises à Santé Canada sont majoritairement issues de petits fabricants, qu'elles sont destinées à un petit nombre de patients ou similaires à de nombreux médicaments déjà commercialisés au Canada, ou encore qu'elles n'apportent pas de bienfaits supplémentaires, par rapport aux traitements déjà offerts. Le tableau 1 montre les caractéristiques, les indications, les statuts d'approbation et les taux de vente dans des pays comparables pour ces nouveaux médicaments non soumis à Santé Canada, comme on peut le constater dans le tableau 1 de l'annexe 1 (accessible en anglais au www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.230339/tab-related-content).

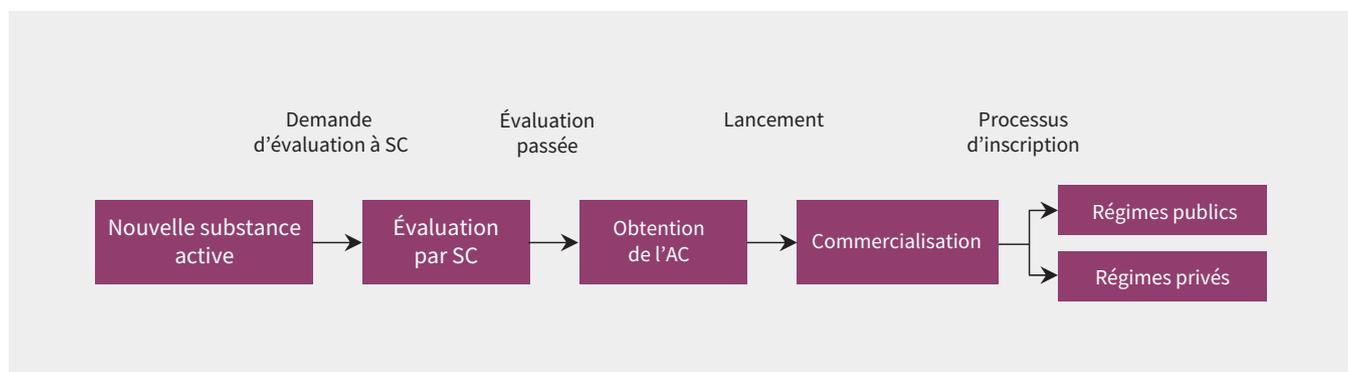


Figure 1 : Processus de lancement et de diffusion des nouvelles substances actives au Canada. Remarque : AC = Avis de conformité, SC = Santé Canada.

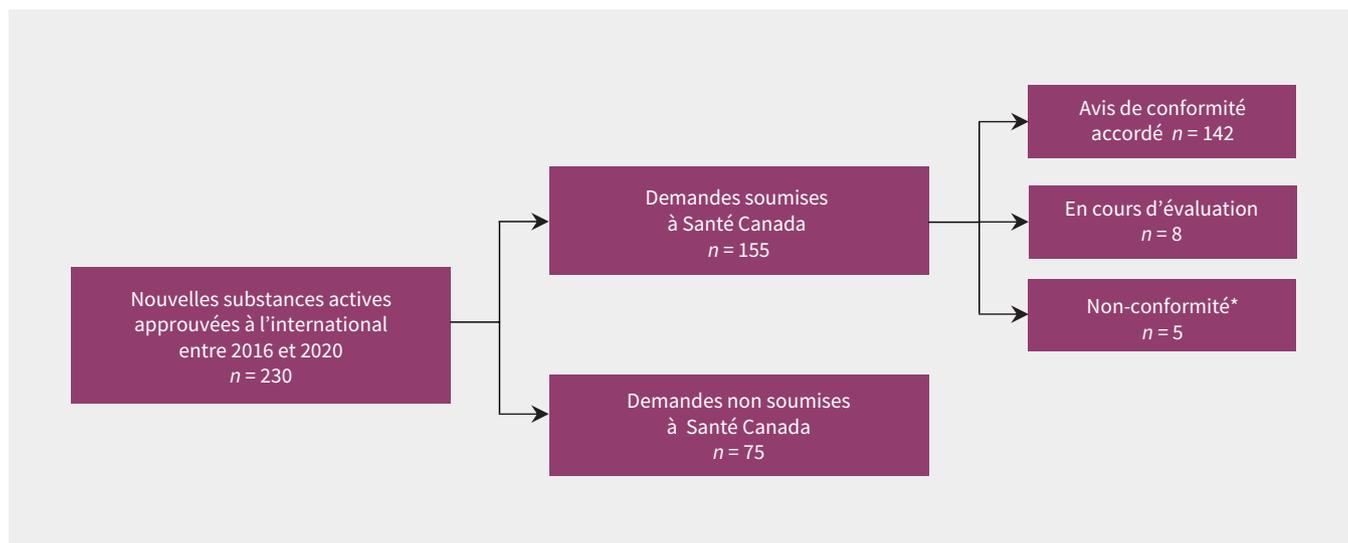


Figure 2 : Statut des demandes relatives à de nouvelles substances actives soumises à Santé Canada, 2016 à 2020. *Quatre demandes ont été annulées par le soumettant et une demande a reçu un Avis de non-conformité. En date du 10 février 2023. Sources : *Veille des médicaments mis en marché* 2016, 2017, 2018, 5^e édition, 6^e édition⁶⁻¹⁰; Base de données des Avis de conformité (AC) de Santé Canada; site Web Présentations de drogues nouvelles terminées de Santé Canada; et site Web Présentations de drogues en cours d'examen de Santé Canada. Remarque : Nous avons défini les nouvelles substances actives comme étant des ingrédients médicamenteux actifs ayant reçu une première approbation réglementaire de Santé Canada, de la Food and Drug Administration des États-Unis ou de l'Agence européenne des médicaments pendant la période étudiée. Nous avons également considéré les combinaisons de produits comme répondant à cette définition si au moins 1 ingrédient actif répondait aux critères mentionnés. Nous avons utilisé la *Veille des médicaments mis en marché* des années 2016 à 2020⁶⁻¹⁰ pour extraire les 230 médicaments qui font l'objet de cette analyse. Nous avons exclu 2 substances énumérées dans les rapports, car elles avaient déjà reçu un Avis de conformité de Santé Canada sous un nom commercial différent avant 2016 : le vaccin de la variole et de la variole simienne, vivant, non répliatif, et le facteur de coagulation VIIa (recombinant).

Tableau 1 : Nouvelles substances actives non soumises à Santé Canada, selon les caractéristiques, les indications, le statut d'approbation international et les ventes enregistrées en 2021 dans les pays du CEPMB11 et aux États-Unis

Caractéristique	N ^{bre} (%) de nouvelles substances actives
Substances non soumises à Santé Canada	75 (100)
Substances selon les caractéristiques et les indications	
25 fabricants les plus importants*†	18 (24)
Agent biologique†	21 (28)
Oncologie†	13 (17)
Maladies infectieuses†	17 (23)
Statut orphelin†	37 (49)
Prévalence aux États-Unis < 5000‡	11 (15)
Indications multiples†§	11 (15)
Substances selon le nombre de DIN approuvés pour la vente au Canada dans le même sous-groupe pharmacologique¶	
6 DIN ou plus	58 (77)
1–5 DIN	2 (3)
0 DIN	5 (7)
Sous-groupe pharmacologique inconnu	10 (13)
Substances classées selon l'analyse d'IQWiG des bienfaits, relativement aux traitements existants**	
Preuve de bienfaits supplémentaires non quantifiables	1 (1)
Absence de bienfaits supplémentaires probants	13 (17)
Non évaluées	61 (81)
Substances selon le statut d'approbation de la FDA et de l'EMA††	
Approuvées par la FDA et l'EMA	31 (41)
FDA seulement	33 (44)
EMA seulement	7 (9)
Aucun (approbation retirée)	4 (5)
Substances selon les ventes dans les pays du CEPMB11	
Ont fait des ventes de 100 millions de dollars canadiens ou plus	2 (3)
Ont fait des ventes de moins de 100 millions de dollars canadiens	28 (37)
Aucune vente	45 (60)
Substances selon les ventes aux États-Unis	
Ont fait des ventes de 100 millions de dollars canadiens ou plus	10 (13)
Ont fait des ventes de moins de 100 millions de dollars canadiens	42 (56)
Aucune vente	23 (31)
Substances n'ayant enregistré aucune vente dans les pays du CEPMB11 ou aux États-Unis	17 (23)

Remarque : ATC = classification anatomique thérapeutique chimique, DTQ = doses thérapeutiques quotidiennes, DIN = numéro d'identification du médicament, EMA = Agence européenne des médicaments, EPAR = European public assessment report (rapport public d'évaluation européen) de l'EMA en médecine humaine, FDA = Food and Drug Administration des États-Unis, IQWiG = Institute for Quality and Efficiency in Health Care, NIH GARD = National Institutes of Health Genetic and Rare Disease Information Center (centre d'information sur les maladies rares et génétiques des National Institutes of Health), CEPMB = Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés, CEPMB11 = 11 pays comparateurs : Australie, Belgique, France, Allemagne, Italie, Japon, Pays-Bas, Norvège, Espagne, Suède et le Royaume-Uni.

*Nous avons déterminé les 25 fabricants les plus importants en utilisant la liste GlobalData sur les plus grandes entreprises pharmaceutiques selon la capitalisation des marchés¹³.

†Les caractéristiques des indications (agent biologique, oncologie, maladies infectieuses, statut orphelin, multiples) sont non exclusives. Nous avons pris le statut d'agent biologique et d'oncologie du rapport *Veille des médicaments mis en marché* qui énumérait en premier les nouvelles substances actives. Nous avons étudié les indications du 16 au 19 janvier en utilisant l'EPAR de l'EMA ou l'étiquette de médicament la plus récente de la FDA.

‡Nous avons déterminé la prévalence aux États-Unis en effectuant des recherches de mots clés concernant les indications énumérées sur l'étiquette des médicaments ayant reçu le statut de médicament orphelin par la FDA sur le site Web NIH GARD.

§Nous avons assigné le statut d'indications multiples si au moins 1 indication était énumérée dans l'EPAR ou dans la plus récente étiquette de médicament de la FDA.

¶Nous avons défini les sous-groupes pharmacologiques à partir du code du troisième niveau du système de classification de l'Organisation mondiale de la Santé (ATC3). L'évaluation s'est faite en utilisant l'EPAR ou le site Web ATC/DDD Index 2023. Pour trouver le nombre de DIN approuvés pour la vente au Canada, nous avons compté les DIN avec le même code ATC3 autorisés pour la vente, énumérés dans un extrait en date du 1^{er} février 2023 de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada.

**Nous avons extrait les évaluations des bienfaits de l'IQWiG des rapports annuels *Zusatznutzen : Ja oder Nein?*

††Les statuts d'approbation de la FDA et de l'EMA étudiés datent du 16 au 19 janvier 2023.

Sources: *Veille des médicaments mis en marché* 2016, 2017, 2018, 5^e édition, 6^e édition⁶⁻¹⁰, GlobalData, Drugs@FDA, EMA, NIH GARD, Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada, IQWiG et base de données MIDAS d'IQVIA.

Moins du quart ($n = 18$) des nouvelles substances actives non soumises au Canada sont brevetées par un fabricant qui se classe parmi les 25 plus importants en capitalisation boursière. Environ la moitié d'entre elles ($n = 37$) sont indiquées pour des maladies rares et ont reçu le statut de médicament orphelin de l'EMA ou de la FDA, tandis que 11 sont indiquées pour des maladies qui touchent moins de 5000 patients aux États-Unis, selon l'estimation des National Institutes of Health. Des renseignements détaillés sur les caractéristiques des nouveaux médicaments orphelins non soumis au Canada se trouvent au tableau 2 de l'annexe 1. Parmi les 17 traitements de maladie infectieuse figurant dans la liste des nouvelles substances actives, 8 étaient des antibiotiques ou des suppléments aux antibiotiques destinés à être utilisés dans des cas particuliers ou complexes. Puisque l'indice de pharmacorésistance du Canada est le deuxième plus faible au monde, après celui de la Suède¹⁴, le besoin clinique de ces traitements est probablement limité. Par ailleurs, 6 autres substances traitent des maladies à faible incidence au Canada (comme le paludisme à *Plasmodium vivax*, l'hépatite D et la maladie de Chagas).

Dans la plupart des cas, de nombreux autres médicaments de la même classe thérapeutique et au profil chimique semblable étaient déjà offerts à la population canadienne. Pour 58 (77 %) nouvelles substances actives non soumises, plus de 5 médicaments du même sous-groupe pharmacologique sont déjà commercialisés au Canada (tableau 1). Cette classification rassemble

les médicaments avec un profil chimique similaire indiqués pour la même classe thérapeutique et correspondant à la classe 3 de la classification anatomique thérapeutique chimique de l'Organisation mondiale de la Santé (ATC3). Les médicaments de la classe ATC3 n'ont pas tous la même indication; certains sont à large spectre et traitent plusieurs indications liées, mais distinctes. Sur les 7 nouvelles substances actives ayant au maximum 5 autres médicaments du même sous-groupe pharmacologique offerts au Canada, seules 2 ont des ventes enregistrées aux États-Unis ou dans un groupe de 11 pays pairs utilisés pour faire une comparaison internationale des prix de médicaments brevetés par le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB11). Il s'agissait de l'istradéfylline, indiquée en appoint à l'association lévodopa-carbidopa chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson, et de l'osilodrostat, indiqué pour le traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte.

Parmi les nouvelles substances actives non soumises au Canada, mais évaluées par l'Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), qui est l'agence fédérale allemande responsable des évaluations des technologies de la santé, 13 (93 %) ne procuraient aucun bienfait supplémentaire, relativement aux traitements existants. Un seul médicament (le bezlotoxumab, indiqué pour la prévention des récurrences de l'infection à *Clostridium difficile*) a été jugé comme ayant un bienfait supplémentaire non quantifiable.

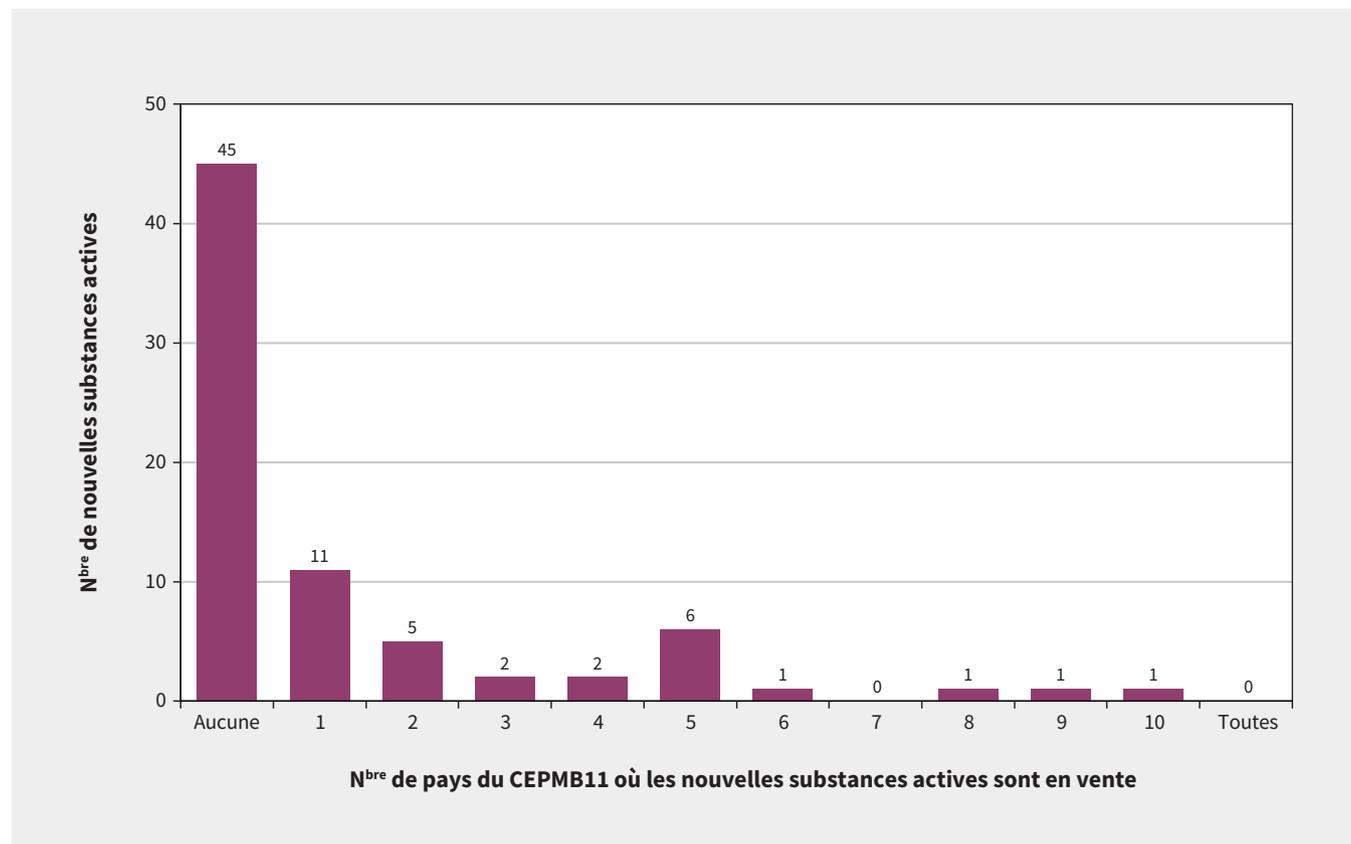


Figure 3 : Ventes de nouvelles substances actives non soumises à Santé Canada dans 11 pays comparateurs du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB11), 2021. Remarque : CEPMB11 : Allemagne, Australie, Belgique, Espagne, France, Italie, Japon, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède. Source : Base de données MIDAS d'IQVIA.

Dans les pays comparables, quelle est l'ampleur de la commercialisation des nouvelles substances actives qui ne sont pas soumises à Santé Canada?

En majeure partie, ces nouvelles substances actives ne font pas l'objet d'une commercialisation importante dans les pays comparables, sauf aux États-Unis. Concernant les 75 nouvelles substances actives non soumises à Santé Canada, nous avons cherché à déterminer si des ventes avaient été enregistrées à l'international dans la base de données MIDAS d'IQVIA pour l'année civile 2021, permettant ainsi qu'au moins 1 année entière de diffusion se soit écoulée après une première approbation à l'international de tous ces médicaments. Les données MIDAS reflètent les ventes nationales au détail et en milieu hospitalier à l'échelle internationale, y compris les payeurs dans tous les segments de marché (public, privé et dépenses personnelles).

En 2021, 45 nouvelles substances actives sur les 75 non soumises à Santé Canada (60 %) n'ont pas enregistré de ventes dans les pays comparables du CEPMB11 (figure 3). Parmi les substances ayant enregistré des ventes, 26 se vendaient dans moins de la moitié (≤ 5) des pays comparateurs, et 4 se vendaient dans plus de la moitié (≥ 6) des pays comparateurs. En moyenne, les 75 médicaments concernés ont enregistré des ventes dans 1,3 pays du CEPMB11 seulement, et aucune dans tous les pays comparateurs.

Parmi les pays comparateurs, l'Allemagne est celui où on a vendu le plus grand nombre de nouvelles substances actives non soumises à Santé Canada, pour un total de 19 (25%), tandis que le pays médian en vendait 8 (11%; figure 4). Seuls 2 pays du CEPMB11 — le Japon et l'Australie — ne sont pas représentés dans l'EMA et possèdent, tout comme le Canada, leur propre organe d'approbation des médicaments. Dans le cas du Japon, on a enregistré des ventes pour 14 nouvelles substances actives non soumises à Santé Canada (19%), contre 1 pour l'Australie (1,3%). Nous avons inclus les États-Unis dans la figure pour contextualiser, étant donné sa proximité géographique avec le Canada et son statut particulier sur la scène internationale, autant en matière de dépenses pharmaceutiques que d'adoption de nouveaux médicaments^{1,3,10}. Les États-Unis ont enregistré des ventes pour 52 (69%) des substances concernées.

La plupart des nouvelles substances actives vendues dans les pays du CEPMB11 en 2021 ont enregistré des ventes de moins de 10 millions de dollars canadiens dans ces zones ($n = 18/30$ [60%]). Deux substances seulement ont totalisé des ventes de plus de 100 millions de dollars canadiens (tableau 1). Le produit le plus vendu était l'éthelcalcétide, qui est utilisé dans le traitement de l'hyperparathyroïdie chez les patients sous dialyse dans 10 des 11 pays du CEPMB. En date du 1^{er} février 2023, le Canada comptait 29 médicaments mis en marché classés dans le sous-groupe pharmacologique de l'éthelcalcétide, soit H05B, ou homéostasie du calcium (tableau 1 de l'annexe 1). Le deuxième

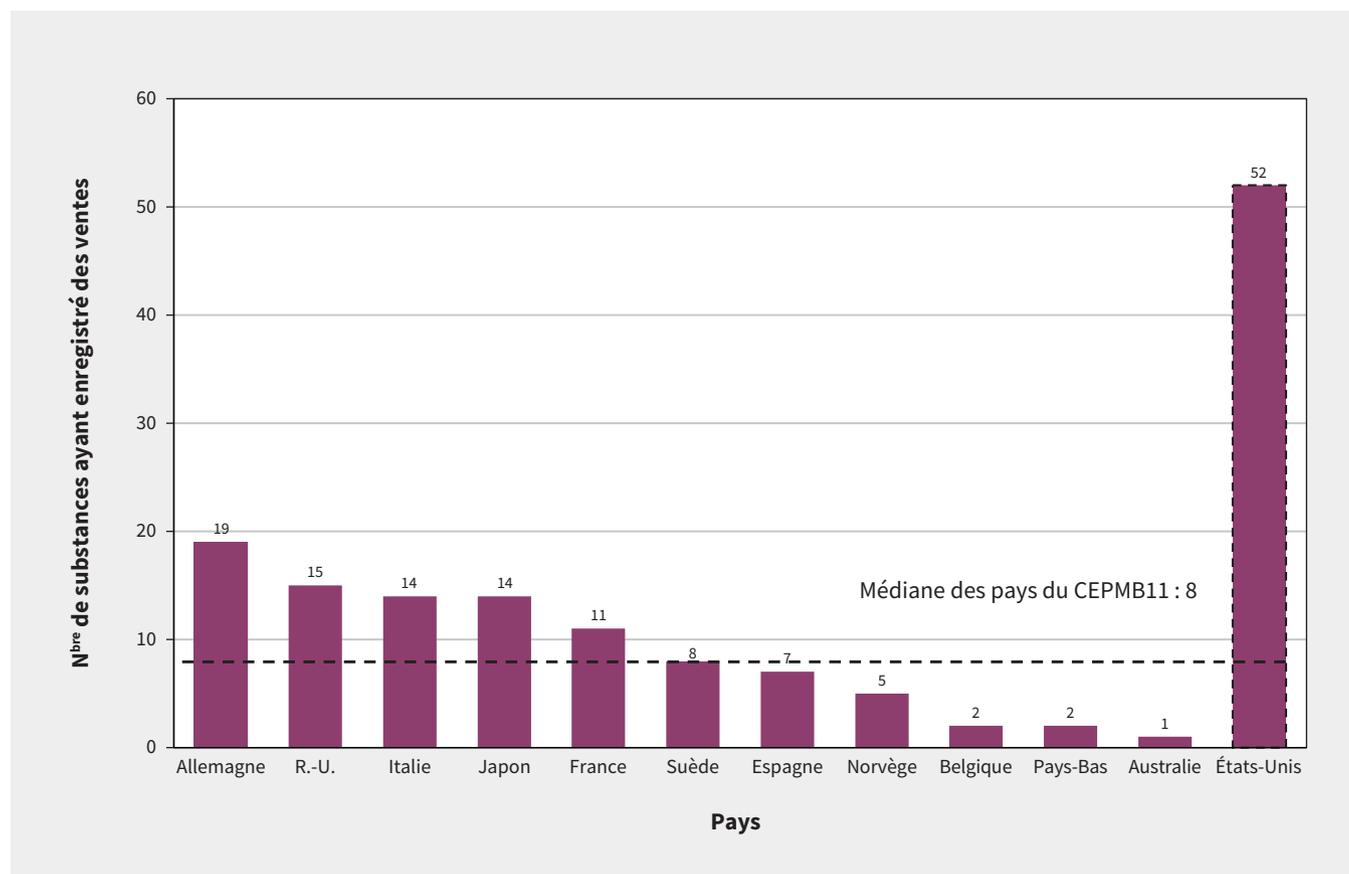


Figure 4 : Distribution des 11 pays comparateurs du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB11) et des États-Unis selon le nombre de nouvelles substances actives non soumises à Santé Canada avec les ventes associées, 2021. Source : Base de données MIDAS d'IQVIA.

médicament le plus vendu était le vibégron, utilisé pour le traitement de la vessie hyperactive. Le Canada comptait 178 médicaments commercialisés dans le sous-groupe pharmacologique G04B (médicaments urologiques). Comme aucun code ATC ne lui a encore été assigné, le vibégron n'a pu être attribué à aucun sous-groupe pharmacologique.

La population canadienne devrait-elle s'inquiéter de l'accessibilité des médicaments innovants?

Notre analyse donne certaines informations sur les types de médicaments que les fabricants décident de ne pas introduire au Canada. Premièrement, comme la plupart sont mis au point par des fabricants d'assez faible envergure, ces derniers pourraient avoir une capacité restreinte à préparer plusieurs demandes auprès des autorités de réglementation internationales et une propension à s'adresser en premier lieu à la FDA et à l'EMA afin d'avoir accès à d'importantes populations de patients. Cela concorderait avec le constat selon lequel l'intervalle avant la soumission à Santé Canada est plus long pour les petites entreprises¹².

Deuxièmement, il n'est pas évident que ces nouvelles substances actives peuvent apporter des innovations thérapeutiques ou répondre à un besoin non comblé au Canada. Selon leur code ATC, plus des trois quarts se trouvent dans des sous-groupes pharmacologiques où l'on retrouve déjà plus de 5 médicaments en vente sur le sol canadien. Autrement dit, de nombreuses offres dans la même classe thérapeutique et avec un profil chimique similaire sont déjà offerts aux Canadiens et Canadiennes, même s'il peut y avoir des différences en ce qui concerne les indications précises. De plus, à une exception près, tous les médicaments évalués par l'IQWiG en Allemagne n'apportent aucun bienfait thérapeutique supplémentaire par rapport aux traitements existants.

Troisièmement, la plupart des substances actives non soumises au Canada n'ont pas enregistré de ventes dans les pays comparateurs du CEPMB, et seules 4 d'entre elles ont enregistré des ventes dans plus de la moitié de ces pays. Cette faible utilisation par pays suppose un petit marché pour ces médicaments au Canada, ce qui pourrait avoir contribué à dissuader les fabricants de faire une demande à Santé Canada.

Nous reconnaissons que la pandémie de COVID-19 a pu influencer nos résultats, puisqu'elle a eu un effet complexe sur l'industrie pharmaceutique internationale depuis 2020. D'une part, les fabricants pourraient avoir soumis moins de demandes qu'à l'accoutumée. D'autre part, la mise en marché de certains nouveaux médicaments pourrait avoir été repoussée, conduisant à une baisse de leur commercialisation dans les pays comparables en 2021. De plus, puisque nous nous sommes concentrés sur les demandes à Santé Canada, nous n'avons pas analysé les résultats des évaluations par l'organisme, les lancements, les décisions d'inscription à des listes de médicaments et les retards, des facteurs qui concourent eux aussi à réduire l'accès aux nouvelles substances actives pour la population canadienne.

Par ailleurs, certains des nouveaux médicaments non soumis au Canada pourraient offrir des bienfaits importants à des populations

précises, bien qu'ils soient utilisés principalement dans le traitement de maladies à faible prévalence et ne soient pas lancés à grande échelle dans d'autres pays. Bien que le Programme d'accès spécial de Santé Canada permette de se procurer des médicaments non commercialisés en sol canadien, ce mécanisme est réservé « pour le traitement, le diagnostic ou la prévention de maladies graves ou mortelles lorsque les thérapies conventionnelles se sont révélées inefficaces, ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles ». Les demandes déposées dans le cadre de ce programme ne sont donc pas toujours acceptées⁵.

Une analyse poussée des retombées cliniques de chaque nouvelle substance active non soumise à Santé Canada pourrait donner une meilleure idée des conséquences de cet accès limité sur la santé. Cependant, notre analyse permet de croire que la plupart ne concerneraient qu'une faible part de la population canadienne et n'aurait que des retombées cliniques limitées en cas d'approbation.

Références

1. Pharmaceutical spending (indicator). Paris (FR): Organisation for Economic Co-operation and Development; 2023. Accessible ici : <https://data.oecd.org/healthres/pharmaceutical-spending.htm> (consulté le 2 févr. 2023).
2. Outtersson K, Orubu ES, Rex J, et al. Patient access in 14 high-income countries to new antibacterials approved by the US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, or Health Canada, 2010–2020. *Clin Infect Dis* 2022;74:1183-90.
3. Spicer O, Grootendorst P. The effect of patented drug price on the share of new medicines across OECD countries. *Health Policy* 2022;126:795-801.
4. Ward LM, Chambers A, Mechichi E, et al. An international comparative analysis of public reimbursement of orphan drugs in Canadian provinces compared to European countries. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:113.
5. Special Access Program for drugs: guidance document for industry and practitioners. Ottawa: Health Canada; 2022. Accessible ici : <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/special-access/drugs/guidance/sap-drugs-guid-ld-eng.pdf> (consulté le 9 mars 2023).
6. *Meds Entry Watch*, 2016. Ottawa: Patented Medicine Prices Review Board; 2016. Accessible ici : <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=1374> (consulté le 8 févr. 2023).
7. *Meds Entry Watch*, 2017. Ottawa: Patented Medicine Prices Review Board; 2017. Accessible ici : <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=1428> (consulté le 8 févr. 2023).
8. *Meds Entry Watch* 2018. Ottawa: Patented Medicine Prices Review Board; 2020. Accessible ici : <https://www.canada.ca/en/patented-medicine-prices-review/services/npduis/analytical-studies/meds-entry-watch-2018.html> (consulté le 8 févr. 2023).
9. *Meds Entry Watch*, 5th edition. Ottawa: Patented Medicine Prices Review Board; 2021. Accessible ici : <https://www.canada.ca/en/patented-medicine-prices-review/services/npduis/analytical-studies/meds-entry-watch-5th-edition.html> (consulté le 8 févr. 2023).
10. *Meds Entry Watch*, 6th edition. Ottawa: Patented Medicine Prices Review Board; 2022. Accessible ici : <https://www.canada.ca/en/patented-medicine-prices-review/services/npduis/analytical-studies/meds-entry-watch-6th-edition.html> (consulté le 8 févr. 2023).
11. Guidance document: management of drug submissions and applications. Ottawa: Health Canada; 2022. Accessible ici : <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/management-drug-submissions/industry/guidance-document-management-drug-submissions-applications.pdf> (consulté le 13 avr. 2023).
12. Shajarizadeh A, Hollis A. Delays in the submission of new drugs in Canada. *CMAJ* 2015;187:E47-51.
13. Global Data Pharmaceuticals: Companies. GlobalData. Accessible ici : <https://pharma3.globaldata.com/Company/Search> (consulté le 1^{er} févr. 2023). Connexion requise pour accéder au contenu.
14. Klein EY, Tseng KK, Pant S, et al. Tracking global trends in the effectiveness of antibiotic therapy using the Drug Resistance Index. *BMJ Glob Health* 2019; 4:e001315.

Intérêts concurrents : Tous les auteurs et autrices sont employés par le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés, une agence indépendante et quasi judiciaire du gouvernement du Canada. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Affiliations : Institut des politiques, de la gestion et de l'évaluation de la santé (Gaudette); Université de Toronto, Toronto, Ont.; Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (Gaudette, Rizzardo, Wladyka, Rahman, Pothier), Ottawa, Ont.

Collaborateurs : Étienne Gaudette, Sasha Wladyka, Tuhin Rahman et Kevin Pothier ont contribué à l'élaboration et à la conception du travail. Étienne Gaudette, Shirin Rizzardo et Sasha Wladyka ont contribué à l'acquisition, à l'analyse et à l'interprétation des données. Étienne Gaudette et Shirin Rizzardo ont rédigé la première version du manuscrit. Tous les auteurs ont révisé de façon critique son contenu intellectuel important, ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Correspondance : Étienne Gaudette, etienne.gaudette@utoronto.ca