Vaincre la résistance

Le comité d'experts sur la disponibilité des antimicrobiens

CCA | CAC

Vaincre la résistance

Le comité d'experts sur la disponibilité des antimicrobiens

CCA | CAC

Le Conseil des académies canadiennes
180, rue Elgin, bureau 1401, Ottawa, ON, Canada, K2P 2K3

Le présent projet a été entrepris avec l'approbation du conseil d'administration du Conseil des académies canadiennes (CAC). Les membres du comité d'experts responsables de ce rapport ont été sélectionnés par le CAC pour leurs compétences particulières et avec une attention vers l'équilibre.

Ce rapport répond à une demande d'évaluation indépendante de l'Agence de santé publique du Canada (ASPC). L'ASPC n'a participé ni à la sélection du comité d'experts ni à l'élaboration du rapport. Les opinions, résultats ou conclusions exprimés dans cette publication sont ceux des auteurs, c'est-à-dire les membres du comité d'experts sur la disponibilité des antimicrobiens, et ne représentent pas nécessairement les points de vue des organisations auxquelles ils sont affiliés ou pour lesquelles ils travaillent.

Bibliothèque et Archives Canada

ISBN: 978-1-990592-28-7 (livre)
978-1-990592-29-4 (livre électronique)

Ce rapport doit être cité comme suit :

CAC (Conseil des académies canadiennes). (2023). *Vaincre la résistance*. Ottawa, ON : Le comité d'experts sur la disponibilité des antimicrobiens, CAC.

Avis de non-responsabilité :

Les données et l'information Internet mentionnées dans le présent rapport étaient exactes, au mieux de la connaissance du CAC, au moment de la publication. Étant donné la nature dynamique de l'Internet, les ressources gratuites ou libres d'accès peuvent plus tard être soumises à des frais ou à des accès restreints, et leur emplacement peut changer lors de la réorganisation des menus et des pages Web.

CCA | CAC

Canada

Ce projet a été rendu possible grâce au soutien du gouvernement du Canada

Le comité d'experts sur la disponibilité des antimicrobiens aimerait remercier les Inuits, les Métis et les Premières Nations d'avoir, depuis toujours, assuré l'intendance du territoire qu'on appelle aujourd'hui le Canada.

Le Conseil des académies canadiennes (CAC) reconnaît que ses bureaux d'Ottawa sont situés sur le territoire ancestral non cédé et non abandonné de la Nation algonquine Anishinaabe, qui a pris soin de l'environnement de ce territoire depuis des millénaires. Bien que les bureaux du CAC se trouvent à cet endroit, ses travaux en faveur de la prise de décision éclairée par des données probantes peuvent avoir des bienfaits plus étendus dans tout le Canada. Le CAC reconnaît l'importance de s'appuyer sur un large éventail de connaissances et d'expériences pour élaborer des politiques qui permettront de bâtir une société plus forte, plus équitable et plus juste.

Le Conseil des académies canadiennes

Le CAC est un organisme sans but lucratif qui réalise des évaluations indépendantes, fondées sur la science et faisant autorité, par l'entremise de comités d'experts, afin de guider l'élaboration de politiques publiques au Canada. Dirigés par un conseil d'administration et guidés par un comité consultatif scientifique, les travaux du CAC répondent à une large définition de la science, qui intègre les sciences naturelles, sociales et de la santé, ainsi que le génie et les sciences humaines. Les évaluations du CAC sont réalisées par des comités multidisciplinaires et indépendants d'experts canadiens et étrangers. Ces évaluations cherchent à cerner les problèmes nouveaux, les lacunes de connaissances, les forces du Canada, et les tendances et pratiques internationales. Ces études fournissent aux décideurs gouvernementaux, aux chercheurs et aux parties prenantes l'information de grande qualité dont ils ont besoin pour élaborer des politiques publiques éclairées et innovatrices.

Tous les rapports d'évaluation du CAC sont soumis à un examen formel et sont publiés et mis à la disposition du public sans frais. Les évaluations peuvent être entreprises à la demande de fondations, d'organismes non gouvernementaux, du secteur privé et de tout ordre de gouvernement.

www.rapports-cac.ca/

@cca_reports

Comité d'experts sur la disponibilité des antimicrobiens

Guidé par son comité consultatif scientifique et son conseil d'administration, le CAC a constitué le **comité d'experts sur la disponibilité des antimicrobiens** pour mener à bien ce projet. Chacun des membres de ce comité a été choisi pour son expertise, son expérience et son leadership éprouvé dans des domaines pertinents pour le projet.

Andrew M. Morris (président), professeur de médecine, Université de Toronto; directeur médical, programme de stage sur les antimicrobiens du Réseau universitaire de santé (Toronto, Ont.)

Emily Black, professeure agrégée, Collège de pharmacie, Université Dalhousie; pharmacienne clinique, IWK Health et Nova Scotia Health (Halifax, N.-É.)

Nick Crabb, directeur de programme, Affaires scientifiques, National Institute for Health and Care Excellence (Manchester, Royaume-Uni)

Avram Ezra Denburg, oncologue, Division d'hématologie/oncologie, The Hospital for Sick Children (SickKids); professeur adjoint, Institut des politiques, de la gestion et de l'évaluation de la santé, Université de Toronto (Toronto, Ont.)

Aidan Hollis, président et directeur, Incentives for Global Health; professeur, Département d'économie, Université de Calgary (Calgary, Alb.)

Kevin Outterson, professeur de droit titulaire de la chaire de recherche Austin B. Fletcher, Université de Boston; directeur général et chercheur principal, CARB-X (Boston, Massachusetts)

John H. Rex, médecin en chef et administrateur, F2G, Ltd; partenaire d'exploitation, Advent Life Sciences (Wellesley Hills, Massachusetts)

Jean-Éric Tarride, Chaire de McMaster en gestion des technologies de la santé, professeur, Département des méthodes, des données probantes et des répercussions de la recherche en santé, Faculté des sciences de la santé, Université McMaster (Hamilton, Ont.)

Lori J. West, directrice scientifique du Programme de recherche en don et transplantation du Canada; directrice de l'Alberta Transplant Institute; professeure au Département de pédiatrie, de chirurgie, de microbiologie médicale/immunologie et de médecine de laboratoire/pathologie, Division de cardiologie pédiatrique, Faculté de médecine et de dentisterie de l'Université de l'Alberta (Edmonton, Alb.)

Christine Årdal, chercheuse principale, Centre de résistance aux antimicrobiens, Institut norvégien de santé publique (Oslo, Norvège)

Divulgations

Pour préserver l'intégrité du processus d'évaluation, les membres du comité d'experts sont tenus de divulguer au CAC et à leurs collègues tout conflit d'intérêts — réel, prévisible ou perçu — en rapport avec les questions examinées, afin de garantir une gestion transparente de tels conflits. **Kevin Outterson** est directeur général de CARB-X, un programme d'innovation antibactérienne à l'Université de Boston partiellement financé par des gouvernements, dont celui du Canada. **John Rex** est membre des conseils consultatifs scientifiques de Basilea Pharmaceutica, Novo Holdings, Roche Pharma Research & Early Development, Bugworks Research, Forge Therapeutics, Sumitovant et du AMR Action Fund. Il a reçu des honoraires pour ses conseils de la part de Forge Therapeutics, Roivant Sciences, Pfizer Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline et Bugworks Research. Il détient des actions d'AstraZeneca Pharmaceuticals, de F2G et d'Advent Life Sciences, et a supervisé la demande d'autorisation de mise en marché de 2023 déposée par F2G auprès de la FDA américaine pour l'olorofim. **Jean-Éric Tarride** a touché des fonds de recherche d'AssureRx/Myriad, de Boehringer Ingelheim, d'Edwards Lifesciences, du Partenariat canadien contre le cancer et de l'Agence des médicaments et des technologies de la santé du Canada, ainsi que des honoraires de consultant ou de conseiller de la part d'AbbVie, d'Amgen, d'Analytica Laser, de Bayer, de Bristol Myers Squibb, d'Evidera, de FlatIron, d'Inomar, de l'Institute of Health Economics, de Janssen, de Lilly, de Leo Pharma, de Merck, de Novartis, de Novo Nordisk, de Roche, de Shift Health, de Pfizer, de Takeda et de Trimedic. Enfin, il a perçu une rémunération de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé en tant que membre du comité consultatif du Comité d'experts en examen sur les technologies de la santé.

Participants à l'atelier

Dans le cadre du processus de collecte d'informations, le comité d'experts a organisé un atelier réunissant ses propres membres et 11 experts supplémentaires.

Lori Burrows, professeure, Département de biochimie et de sciences biomédicales, Université McMaster (Hamilton, Ont.)

Christine Donaldson, présidente-directrice générale de HealthPRO (Hamilton, Ont.)

Aled Edwards, directeur général du Consortium de génomique structurelle (CGS); professeur de biophysique médicale à l'Université de Toronto (Toronto, Ont.)

Brent Fraser, vice-président, Examens des médicaments, Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) (Ottawa, Ont.)

Elena Lungu, gestionnaire de l'élaboration des politiques, Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) (Ottawa, Ont.)

Wes Miyai, directeur associé de la santé publique et des affaires extérieures, Merck Canada (Montréal, Qc)

Mike Paulden, professeur agrégé, École de santé publique, Université de l'Alberta (Edmonton, Alb.)

Jeff Round, directeur scientifique, Institute of Health Economics; professeur d'économie de la santé, Université de l'Alberta (Edmonton, Alb.)

Sameeh M. Salama, directeur scientifique, Fedora Pharmaceuticals Inc. (Edmonton, Alb.)

Mina Tadrous, professeure adjointe, Faculté de pharmacie Leslie Dan, Université de Toronto (Toronto, Ont.)

Daniel Thirion, professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal; pharmacien et chercheur au Centre universitaire de santé McGill (Montréal, Qc)

Message du président-directeur général

La plupart des gens ont bénéficié des antibiotiques à un moment ou à un autre de leur vie et s'attendent probablement à pouvoir facilement y accéder à nouveau en cas de besoin. Toutefois, même de nos jours, rien ne garantit qu'ils resteront toujours disponibles. L'un des problèmes majeurs des antimicrobiens, y compris des antibiotiques, c'est que leur utilisation entraîne une résistance des agents pathogènes qu'ils visent à éradiquer, ce qui réduit l'efficacité des médicaments contre les infections. Ainsi, en 2018, on estimait que 26 % des infections étaient résistantes aux traitements de première intention au Canada. Comme ces taux continuent d'augmenter, notre capacité à prévenir et à traiter efficacement les infections est de plus en plus menacée.

Notre rapport de 2019, *Quand les antibiotiques échouent*, détaille les répercussions de cette résistance croissante. Le CAC a déterminé que plus de 14 000 décès au Canada en 2018 étaient associés à des infections résistantes, ce qui a coûté environ 1,4 milliard de dollars aux systèmes de santé et 2 milliards de dollars à l'économie canadienne. Selon la modélisation, les coûts cumulés pour les systèmes de santé canadiens pourraient atteindre 120 milliards de dollars d'ici 2050 en raison de l'augmentation des taux de résistance, compliquant ainsi la lutte contre les maladies et augmentant les coûts. Dans le même temps, la résistance aux antimicrobiens réduira la qualité de vie d'un plus grand nombre de Canadiennes et de Canadiens, et les personnes les plus vulnérables seront exposées de manière disproportionnée.

Pourtant, la mise au point de nouveaux antimicrobiens reste lente. Contrairement à d'autres médicaments, les antimicrobiens sont souvent prescrits pour des traitements de courte durée. Parallèlement, les impératifs de l'intendance limitent l'utilisation des nouveaux antimicrobiens, ce qui suggère un manque d'incitation au développement en termes de marketing et de revenus. Voilà qui s'ajoute aux défis connus de la mise au point de médicaments en général, y compris les coûts en amont et les risques d'échec.

Consciente des défis que représente l'amélioration de la disponibilité de nouveaux antimicrobiens, l'Agence de la santé publique du Canada a demandé au CAC d'examiner les incitatifs économiques en aval visant à encourager l'entrée sur le marché et la disponibilité durable des antimicrobiens de grande valeur au Canada.

Vaincre la résistance décrit les défis uniques auxquels le Canada est confronté en ce qui concerne la disponibilité aux antimicrobiens et leur accès, et décrit les mesures d'incitation en aval pouvant aider à mettre les antimicrobiens existants sur le marché canadien et à élargir l'accès à ces médicaments pour la population du Canada. Le rapport analyse également le rôle des politiques soutenant la recherche et le développement, l'examen réglementaire, la surveillance et les tests diagnostiques.

Au nom du CAC, je remercie le comité d'experts, habilement présidé par Andrew Morris, pour le travail approfondi réalisé dans le cadre de ce rapport. Le comité a apporté une expertise approfondie en matière d'économie de la santé, d'intendance des antimicrobiens, d'oncologie, de maladies infectieuses, de greffes, de droit et de développement pharmaceutique, autant d'aspects essentiels à ce travail. Nous remercions également le conseil d'administration et le comité consultatif scientifique du CAC pour leurs conseils et leur supervision tout au long du processus.

Eric M. Meslin, Ph. D., MSRC, MACSS
Président-directeur général, Conseil des académies canadiennes

Message du président

Les antibiotiques sont essentiels pour maintenir la santé de la population au Canada et dans le monde entier. Qu'il s'agisse de traiter les infections graves contractées dans la collectivité, de prévenir les infections chez les nouveau-nés ou les personnes qui subissent des interventions chirurgicales nécessaires comme une arthroplastie — ou encore de soutenir les patients qui reçoivent une chimiothérapie ou une greffe d'organe — les antibiotiques sont un rouage indispensable de l'appareil de santé moderne.

Cependant, de multiples facteurs ont conduit à une résistance croissante aux antimicrobiens, notamment la surutilisation des antimicrobiens chez l'humain et l'animal et les lacunes persistantes des politiques de santé publique comme des pratiques de prévention et de contrôle des infections — rendant ces médicaments essentiels de plus en plus inefficaces. Un rapport du CAC de 2019 (*Lorsque les antibiotiques échouent*) nous apprenait que la résistance aux antimicrobiens met fin à des milliers de vies au Canada chaque année et coûte aux systèmes de santé plus de deux milliards de dollars par an. Les répercussions mondiales sont de plusieurs ordres de grandeur supérieure, les infections résistantes aux antimicrobiens causant plus d'un million de décès par an, la plupart survenant dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Ces chiffres sont importants et dépassent peut-être même l'entendement, mais les gens subissent les conséquences de la résistance aux antimicrobiens tous les jours. J'ai personnellement traité plusieurs patients souffrant d'infections dues à des organismes extrêmement résistants aux médicaments, y compris des personnes auparavant en bonne santé qui sont devenues gravement malades. Dans ces cas-là, je n'ai pu accéder à de nouveaux antimicrobiens — dont l'efficacité a pourtant été prouvée contre ces infections — en raison des barrières logistiques en place pour les médicaments qui ne sont pas approuvés par Santé Canada. Dans chacun de ces cas, la réduction prévue de l'espérance de vie attendue à atteint jusqu'à concurrence de 65 ans. Ces médicaments ne sont pas seulement nécessaires pour mes patients, mais aussi pour d'autres partout au Canada qui ont tous peu de chances de les recevoir lorsqu'ils en ont besoin.

La réponse logique à la menace croissante de la résistance aux antimicrobiens comprend des investissements dans l'accès aux antimicrobiens, leur mise au point et leur intendance; la santé publique; ainsi que la prévention et le contrôle des infections. En effet, ces mesures sont toutes nécessaires et actuellement insuffisantes au niveau mondial. Parmi la liste des interventions nécessaires, la mise au point d'antibiotiques est unique en ce sens qu'elle a toujours été principalement tributaire des marchés financiers. L'aide gouvernementale à l'étape initiale de la découverte de médicaments est utile et probablement nécessaire, mais, pour diverses raisons exposées dans le présent rapport, les forces du marché existantes ne parviennent pas à stimuler adéquatement le cycle de mise au point des antibiotiques. L'insuffisance de l'offre d'antibiotiques est ressentie encore plus durement au Canada en raison de l'accès lacunaire aux médicaments nouvellement développés — pourtant accessibles aux fournisseurs de soins de santé et leurs patients dans les pays pairs — mais qui ne sont ni approuvés ni commercialisés au Canada.

La plupart des gens connaissent l'histoire de la découverte fortuite par Sir Alexander Fleming, à son retour de vacances, d'une moisissure inhibant la croissance des bactéries, puis l'isolement de cette moisissure (Penicillium) et de son principe actif (« pénicilline »). La mystique qui entoure la découverte de Fleming pourrait toutefois laisser penser que la mise au point d'un antibiotique est un événement fortuit et accidentel, ne nécessitant que peu de moyens. Au contraire, la disponibilité d'un nouvel antibiotique est l'aboutissement d'un processus risqué et laborieux qui commence par des recherches scientifiques en laboratoire et se termine par des essais coûteux et exigeants sur l'humain pour démontrer l'efficacité et l'innocuité du nouveau médicament.

Le présent rapport se fonde sur l'examen des connaissances existantes sur le problème. Il fait la synthèse et l'analyse des solutions possibles pour remédier à la réduction de la mise au point et de l'accès aux antibiotiques. Il décrit une voie claire pour modifier de manière significative le calcul du risque-rémunération : récompenser les développeurs de médicaments qui fournissent des solutions antibiotiques nouvelles et précieuses en leur garantissant un revenu juste et raisonnable pour leurs médicaments.

Nous espérons que les décideurs politiques et les fonctionnaires, les développeurs de médicaments et leurs investisseurs, les fournisseurs de soins de santé et leurs patients, ainsi que le grand public, trouveront ce rapport judicieux, optimiste, pratique et utile alors qu'on s'emploie à mettre en œuvre des politiques permettant de sauver des vies au Canada et dans le monde.

Ce fut un honneur pour moi d'assumer la présidence du comité et de travailler avec un groupe de personnes aussi incroyables — le personnel du CAC et le comité d'experts — sur ce sujet important qui me tient particulièrement à cœur.

Andrew M. Morris
Président du comité d'experts sur la disponibilité des antimicrobiens

Équipe de projet du CAC

Équipe d'évaluation :	**Lida Anestidou,** directrice de projet
	Suzanne Loney, associée principale de recherche
	Sandro Marcon, associé de recherche
	Madison Downe, coordonnatrice de projet
	Ananda Fadila, coordonnatrice de projet
	Tijs Creutzberg, directeur des évaluations
Avec l'aide de :	**Kate Hemstreet,** coordonnatrice de projet
	Anita Melnyk, directrice de projet
et de :	
Mise en page	gordongroup|TAAG
Révision	Jody Cooper
Traduction En-Fr	Dany Gagnon et Anne-Marie Mesa

Examen du rapport

Le présent rapport (sous forme d'ébauche) a été examiné par les personnes répertoriées ci-dessous, qui ont été sélectionnées par le CAC pour la diversité de leurs points de vue et de leurs domaines d'expertise. Les examinateurs ont évalué l'objectivité et la qualité du rapport. Le comité a étudié intégralement leurs observations confidentielles et a intégré bon nombre de leurs suggestions. Le CAC ne leur a pas demandé de cautionner les conclusions du rapport et ils n'ont pas vu la version finale avant publication. La responsabilité du contenu final de ce rapport incombe entièrement au comité d'experts qui l'a rédigé et au CAC.

Le CAC tient à remercier les personnes suivantes pour leur examen du présent rapport :

Sylvie Bouchard, directrice, Évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) (Québec, Qc)

Todd F. Hatchette, chef de la Division de microbiologie, DPLM, Nova Scotia Health (Halifax, N.-É.)

Ayush Kumar, professeur, Département de microbiologie, Université du Manitoba (Winnipeg, Man.)

I fan Kuo, directrice, utilisation optimale et évaluation, ministère de la Santé, gouvernement de la Colombie-Britannique (New Westminster, C.-B.)

Reshma Ramachandran, MD, MPP, MHS, professeure adjointe, section de médecine interne générale, Département de médecine interne, Faculté de médecine de l'Université Yale (New Haven, CT)

Susan Rogers van Katwyk, directrice générale, AMR Policy Accelerator, Global Strategy Lab, Université York (Toronto, Ont.)

Luke Spooner, gestionnaire principal de projet, gestion pharmaceutique, gouvernement des Territoires du Nord-Ouest (Yellowknife, T.N.-O.)

Adrian Towse, directeur émérite et chercheur principal, Office of Health Economics, (Londres, Royaume-Uni)

Spencer Tuttle, directeur général, Lower Mainland Pharmacy Services, Provincial Health Services Authority (Vancouver, C.-B.)

L'examen par les pairs a été supervisé, au nom du conseil d'administration et du comité consultatif scientifique du CAC, par **Maydianne Andrade**, professeure de sciences biologiques à l'Université de Toronto Scarborough et présidente du Réseau canadien de scientifiques noirs. Son rôle était de veiller à ce que le comité d'experts prenne en considération de façon entière et équitable les avis des examinateurs. Le conseil d'administration du CAC n'autorise la publication d'un rapport de comité d'experts qu'une fois que la personne chargée de superviser l'examen du rapport par les pairs a confirmé que celui-ci satisfait bien aux exigences du CAC. Le CAC remercie Mme Andrade d'avoir supervisé consciencieusement l'examen du rapport.

Remerciements

Le comité d'experts et le personnel du CAC tiennent à exprimer leur sincère reconnaissance aux personnes suivantes : **Jenny Hellman**, cheffe de projet, Agence de santé publique de Suède; **Dagmar Reitenbach**, responsable de la politique de santé mondiale, ministère de la Santé, gouvernement de l'Allemagne, et **Céline Pulcini**, cheffe de la mission de prévention des infections et de l'antibiorésistance et coordonnatrice du plan d'action national français contre la RAM, ministère de la Santé et de la Prévention, gouvernement de la France, pour avoir fourni des informations sur les politiques d'incitation économique en aval dans leurs pays respectifs; **Ian MacKay** et **Vivian Chang**, Programme d'accès spécial, pour leurs informations sur l'accès aux antimicrobiens dans le cadre du programme; **Ralf Sudbrak**, responsable intérimaire du secrétariat, Global AMR R&D Hub, pour ses conseils sur l'utilisation et la mise en œuvre du tableau de bord de la résistance aux antimicrobiens; **Rob Fowler**, professeur à l'Université de Toronto, pour son point de vue sur les réseaux canadiens d'essais cliniques; **Dani Peters**, président du Magnet Strategy Group, pour la coordination et la collecte d'informations pertinentes auprès des membres de la Canadian Antimicrobial Innovation Coalition; **Kristi Coldwell**, conseillère principale à la Transplant Research Foundation of British Columbia et patiente, pour son point de vue sur la dépendance aux antibiotiques; ainsi que **Ilaria Mussetto** et **Andrea Paladini**, ExACT Fellows, pour leurs contributions à la recherche au CAC.

Sommaire

La résistance aux antimicrobiens (RAM) est un problème mondial. Les micro-organismes infectieux résistants aux antimicrobiens mettent en péril la santé humaine et imposent des coûts considérables à la société. Les infections bactériennes résistantes tuent environ 1,27 million de personnes chaque année. En 2018, environ un million d'infections bactériennes ont été signalées au Canada, dont un quart étaient résistantes aux traitements de première intention. Les infections résistantes ont ainsi causé plus de 14 000 décès et ont entraîné des coûts de plus de 2 milliards de dollars pour le système de santé. Le premier ministre du Canada a d'ailleurs reconnu l'importance cruciale de la lutte contre la RAM dans des lettres de mandat adressées au ministre de la Santé.

Les antimicrobiens efficaces rendent possible une grande partie des interventions de soins de santé modernes, y compris les opérations chirurgicales, les greffes et les traitements contre le cancer. Les personnes immunodéprimées sont particulièrement dépendantes d'un approvisionnement fiable en antimicrobiens efficaces pour gérer les infections. Face à l'augmentation de la résistance, il est urgent de mettre au point des traitements antimicrobiens et de les rendre accessibles afin de préserver l'efficacité des traitements qui sauvent des vies. Cependant, peu de nouveaux antimicrobiens arrivent sur le marché mondial et parmi ceux qui sont commercialisés, beaucoup ne sont pas accessibles au Canada.

Reconnaissant l'urgence de cette question, l'Agence de santé publique du Canada (ASPC) a demandé au CAC de réunir un comité d'experts pour fournir une évaluation fondée sur des données probantes et faisant autorité qui réponde à la question suivante :

Quels incitatifs économiques sont les plus susceptibles d'encourager l'entrée sur le marché et la commercialisation durable des antimicrobiens à valeur élevée destinés à l'être humain au Canada?

Les incitatifs économiques en aval sont des outils politiques mis au point pour encourager le développement et la commercialisation d'antimicrobiens. Ils représentent à ce titre un aspect d'une réponse mondiale à la menace de la RAM. Ces incitatifs offrent une contrepartie financière pour les antimicrobiens admissibles afin de favoriser la mise au point et la commercialisation de nouvelles

substances de ce type. Le comité d'experts sur la disponibilité des antimicrobiens (ci-après « le comité ») a examiné les données existantes sur les mesures d'incitation en aval qui pourraient conduire à un marché canadien viable pour les nouveaux antimicrobiens. S'inspirant des contextes nationaux et internationaux, l'analyse du comité souligne le défi mondial que représente la RAM et la nécessité d'une coopération internationale pour remédier au manque de nouveaux antimicrobiens.

Constatations du rapport

Les faibles perspectives de commercialisation entravent la mise au point d'antimicrobiens, ce qui entraîne des risques et des préjudices pour la population au Canada et dans le monde entier

La recherche et le développement d'antimicrobiens prennent du temps, sont coûteux et ont tendance à échouer. L'utilisation d'antimicrobiens entraîne une résistance qui diminue leur efficacité, réduisant ainsi leur valeur monétaire et leur valeur utilitaire pour les systèmes de santé. Les nouveaux antimicrobiens doivent donc être utilisés avec parcimonie pour préserver leur efficacité comme leur longévité. Il en résulte des modèles commerciaux financièrement peu attrayants, générant de faibles ventes et des rendements du capital investi négatifs pour les sociétés pharmaceutiques. On constate ainsi que les entreprises quittent cet espace commercial au moment même où les besoins en nouveaux médicaments sont criants. Les défis du marché étant particulièrement aigus pour les antibiotiques et les antifongiques, le comité a focalisé son analyse en ce sens.

La valeur totale des antimicrobiens va au-delà des effets positifs sur la santé chez un patient individuel et inclut des économies dans les dépenses de santé comme une productivité accrue — de la part des personnes qui ne sont plus infectées comme de celles qui leur fournissent des soins. Les avantages de ces médicaments peuvent également se traduire par une réduction de la transmission des maladies et une augmentation de la *valeur de la préparation*, c'est-à-dire une assurance contre les éclosions futures. Ces attributs positifs — souvent résumés sous le nom de valeurs spectre, transmission, habilitation, diversité et assurance (STEDI) — soulignent les effets bénéfiques des nouveaux antimicrobiens efficaces.

En phase avec les tendances mondiales, la résistance aux antimicrobiens (RAM) augmente au Canada. Cette évolution concerne particulièrement certaines populations du Canada qui sont disproportionnellement exposées au risque de contracter des infections résistantes. Les patients immunodéprimés sont conscients de l'importance d'un arsenal fiable d'antimicrobiens, car ces personnes en dépendent pour traiter les infections auxquelles elles sont particulièrement sensibles. Un traitement antimicrobien antérieur est le principal facteur

contribuant au risque global de contracter une infection résistante. Le manque d'accès à un logement adéquat, à de l'eau potable et à des soins médicaux en temps opportun contribue aussi largement aux risques sanitaires.

Les gouvernements peuvent donner un coup de pouce au marché des nouveaux antimicrobiens en offrant des incitatifs en aval aux fabricants

Dix-huit antibiotiques ont été mis en marché depuis 2010, mais seulement trois sont commercialisés au Canada. En revanche, plusieurs pays européens et d'autres pays du G7 ont un accès plus large à de nouveaux antibiotiques. Les systèmes de santé composés de multiples acteurs et la géographie complexe du Canada créent en effet des obstacles à l'accès aux médicaments. Parmi les acteurs importants de la fourniture de soins de santé figurent les gouvernements provinciaux, territoriaux, locaux et autochtones. Leur engagement serait essentiel à la création et au déploiement d'un incitatif économique en aval. En outre, les fabricants qui cherchent à pénétrer le marché canadien des médicaments sont confrontés à un processus d'autorisation coûteux et souvent long, suivi de multiples évaluations des technologies de la santé (ETS) et de négociations sur les prix. Dans ce contexte, l'investissement public a aussi le potentiel d'améliorer l'accès aux antimicrobiens qui ne sont pas actuellement disponibles au Canada.

Parallèlement, en s'appuyant sur plus d'une décennie de travaux universitaires, un certain nombre d'incitatifs économiques en aval ont été proposés, étudiés ou mis en œuvre dans d'autres pays. Ces incitatifs comprennent la prolongation de la protection des brevets, des bons négociables qui prolongent l'exclusivité d'un médicament admissible, des prix unitaires élevés, des abonnements et des garanties de revenus annuels. En examinant les différents types d'incitatifs, le comité a constaté que certains d'entre eux présentaient des lacunes en ce qui concerne la certitude du prix, l'adéquation de l'incitatif comme tel et les implications en matière d'intendance. Le comité a donc conclu qu'un incitatif économique en aval à l'abonnement (IEAA) conviendrait mieux à un pays comme le Canada. Ce type d'incitatif prévoit un paiement annuel fixe aux fabricants, indépendamment des ventes. Les points forts de cette approche sont notamment la possibilité d'ajuster les paiements au fil du temps en fonction des nouvelles données probantes démontrant l'efficacité des médicaments, une structure incitative favorisant un accès équitable sans pour autant encourager la surutilisation des nouveaux antimicrobiens, et la possibilité d'obliger les fabricants à respecter des obligations contractuelles qui améliorent la disponibilité des médicaments.

Un IEAA pourrait favoriser l'accès aux antimicrobiens qui existent déjà, mais qui ne sont pas encore approuvés ou disponibles au Canada. Il pourrait également stimuler la recherche, la mise au point et la commercialisation de nouveaux médicaments. Les principaux éléments de conception d'un IEAA peuvent inclure l'établissement de prix unitaires fixes à un niveau abordable et une fenêtre limitée d'admissibilité aux incitatifs pour les fabricants — prévoyant par exemple des contrats de 3 à 5 ans initialement, avec une option de prolongation jusqu'à 10 ans. La fixation de prix unitaires comparables à la norme de soins pourrait maintenir les coûts à un niveau abordable pour les provinces et les territoires et contribuer à promouvoir une prescription appropriée. Le comité a décrit un scénario dans lequel les payeurs (y compris les gouvernements provinciaux et territoriaux) paient pour ces nouveaux médicaments de la même manière qu'ils le font actuellement (c.-à-d. sur une base unitaire). Le gouvernement fédéral complète alors les revenus des ventes pour le fabricant afin de porter les revenus totaux à un niveau fixe établi par le programme d'incitatif économique en aval. Ce type d'approche pourrait minimiser les charges administratives et s'intégrer aux systèmes de soins de santé existants au Canada.

L'admissibilité serait évaluée par un comité d'experts convoqué à cet effet. Les médicaments admissibles à l'IEAA devraient (i) répondre à un besoin de santé publique précis et non comblé et (ii) présenter des innovations liées à leur classe, à leur mécanisme d'action ou au micro-organisme ciblé. Pour des raisons d'efficacité, il s'agirait de deux conditions à respecter pour qu'un antimicrobien soit considéré comme admissible à l'IEAA. Les fabricants pourraient être tenus de respecter des normes exigeant l'accessibilité et la disponibilité d'un médicament dans des délais explicites stipulés dans leurs contrats. Les stipulations pour les fabricants pourraient inclure le suivi et le compte rendu de l'utilisation des antimicrobiens et des tendances de résistance dégagée des ventes d'un médicament au Canada et à l'étranger. Ces exigences seraient garantes de la transparence et de l'ouverture en appuyant la surveillance appropriée des fonds publics. Elles encourageraient également une collecte de données continue pour améliorer la compréhension de la performance des médicaments et permettre des ajustements des paiements futurs en fonction des données. En créant un IEAA, le gouvernement du Canada saisirait une occasion précieuse de soutenir la santé des gens au Canada, d'agir sur le consensus scientifique mondial appelant à un meilleur accès aux nouveaux antimicrobiens et à leur mise au point, ainsi que de se positionner en tant que leader mondial dans la lutte contre la RAM.

Le Canada a la possibilité de travailler avec un groupe de pays à revenu élevé pour apporter sa juste part à un incitatif économique en aval mondial et adéquat

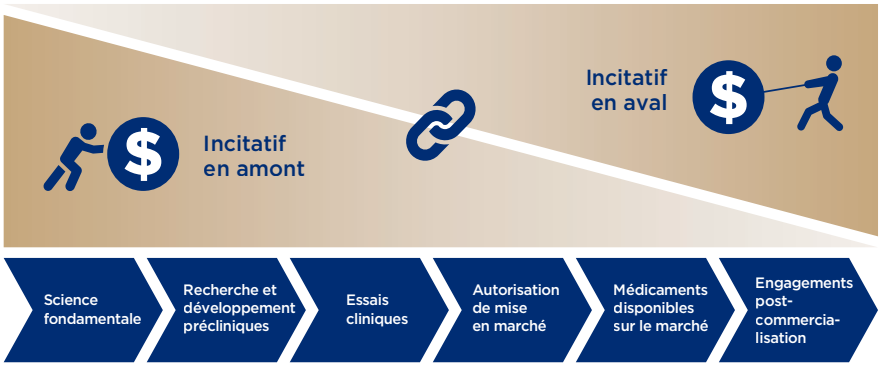
La recherche indique que le coût global de l'incitation à la mise au point et à la commercialisation d'antimicrobiens se situe dans une fourchette allant de 2 à 4 milliards de dollars américains par médicament. Des incitatifs en aval adéquats risquent donc de dépasser la faisabilité économique pour un pays donné. Toutefois, les pays à revenu élevé — par exemple, les membres du G7 et les 27 membres de l'Union européenne — pourraient agir conjointement pour fournir un incitatif mondial. Dans ce scénario, le comité a déterminé que la juste part d'incitation du Canada équivaut à un paiement moyen de 14,5 millions de dollars par an sur 10 ans pour chaque médicament admissible. Si le gouvernement du Canada n'agissait qu'avec les pays du G7, le paiement moyen serait de 18 millions de dollars par an pour chaque médicament. Bien que ces coûts soient considérables, la recherche indique que les avantages d'un accès fiable à des antimicrobiens efficaces sont encore plus importants, car ils permettraient de réduire la morbidité, la mortalité et les coûts des soins de santé — sans parler des avantages STEDI. Une partie de ces coûts serait couverte par les gouvernements provinciaux et territoriaux lorsque les médicaments seront utilisés.

L'efficacité d'un IEAA dépendrait de la création et du déploiement d'un cadre d'évaluation des technologies de la santé (ETS) capable de déterminer des niveaux de paiement annuels qui varieraient en fonction des caractéristiques de chaque médicament. Les médicaments qui offrent le mécanisme d'action le plus novateur par rapport aux traitements existants et qui contribuent le plus à répondre aux besoins de santé publique non comblés recevraient le montant d'abonnement le plus élevé. D'autres antimicrobiens approuvés pourraient ne bénéficier d'aucun paiement, car tous les nouveaux médicaments ne satisferont pas aux critères d'admissibilité rigoureux d'un IEAA.

Un IEAA enverrait un signal de prix clair aux fabricants et aux investisseurs potentiels, ce qui stimulerait les activités de R-D et de commercialisation dans ce secteur. Si cette approche devait être instituée, elle pourrait créer une certaine incertitude budgétaire pour le gouvernement fédéral, car le nombre de médicaments admissibles et le niveau de paiement seraient sujets à varier au fil du temps. Toutefois, le comité a noté que, sur la base de la filière actuelle de développement d'antimicrobiens, on ne prévoyait pas plus de deux ou trois médicaments admissibles par décennie (bien que la phase initiale puisse être plus intense, certains médicaments étant déjà peut-être admissibles). Le comité a également souligné que la mise en marché de plusieurs antimicrobiens admissibles serait un signe de réussite du programme. En outre, les avantages conférés par une filière antimicrobienne revitalisée devraient dépasser les coûts d'un tel programme d'IEAA.

Des politiques complémentaires qui encouragent la R-D en amont (par des incitatifs économiques en amont), facilitent un examen réglementaire efficace, fournissent les données de surveillance nécessaires et renforcent l'offre de tests diagnostiques rapides amélioreront le succès d'un incitatif économique en aval à l'abonnement

Pour soutenir durablement l'accès aux nouveaux antimicrobiens, un IEAA aurait plus d'effets s'il était complété par des incitatifs en amont, de sorte que la composante R-D et la disponibilité de ces médicaments sur le marché soient renforcées en tandem. Les incitatifs en amont favorisent principalement la R-D sur les antimicrobiens plutôt que la commercialisation en aval et la disponibilité à long terme des nouveaux antimicrobiens. Bien que les incitatifs en aval ne soient accordés qu'après l'autorisation de mise en marché des antimicrobiens admissibles, ils améliorent les perspectives de commercialisation et soutiennent donc également la R-D en amont (figure 1). Un incitatif en amont plus important réduirait le montant de l'incitatif en aval nécessaire et, inversement, un incitatif en aval plus important pourrait réduire le montant de l'incitatif en amont requis.



Adapté de Årdal *et al.* (2018)

Figure 1 Incitatifs au financement le long du continuum de l'innovation antimicrobienne

Les incitatifs en amont encouragent la R-D sur les antimicrobiens, financent les essais cliniques et peuvent améliorer le succès des incitatifs en aval. Bien que ces derniers ne soient accordés qu'après l'autorisation de mise en marché des nouveaux antimicrobiens admissibles, ils améliorent les perspectives de commercialisation et donc, indirectement, le soutien à la R-D en amont.

D'autres interventions complémentaires à un IEAA peuvent également être employées dans le cadre d'un ensemble plus large de stratégies visant à lutter contre la RAM. Il s'agit notamment d'une efficacité accrue de l'examen réglementaire, d'une capacité de surveillance de la RAM plus complète et d'une utilisation élargie des tests diagnostiques et des principes d'intendance pour encourager l'utilisation correcte et efficace des antimicrobiens. Une surveillance plus complète de la RAM et de l'utilisation des antimicrobiens — y compris les nouveaux antimicrobiens employés avec parcimonie — favoriserait l'administration efficace d'un IEAA. Des tests diagnostiques en temps opportun sont quant à eux susceptibles de soutenir l'utilisation appropriée des antimicrobiens, les nouveaux antimicrobiens n'étant utilisés qu'en cas de besoin, ce qui prolonge leur efficacité et maintient leur valeur.

Les collaborations internationales — comme les mécanismes permettant la mise en commun des données, la création et le renforcement des réseaux d'essais cliniques ainsi que l'harmonisation des examens réglementaires — ont le potentiel d'apporter une valeur considérable. Ces efforts contribueraient positivement à la lutte mondiale contre la RAM, mais aussi à d'autres défis en matière de soins de santé au Canada.

Si le fait de garantir l'accès aux nouveaux antimicrobiens existants peut avoir une incidence positive immédiate (bien que légère) sur la santé au Canada, cela ne contribuera pas aux efforts internationaux visant à revitaliser la filière des antimicrobiens et à se préparer aux infections futures. La RAM étant un problème mondial, les solutions pour relever ce défi doivent également avoir une portée mondiale. Des efforts opportuns pour établir et soutenir la mise au point d'un incitatif économique en aval au Canada pourraient toutefois servir d'exemple et catalyser l'action à l'étranger, ce qui est en fin de compte nécessaire pour assurer un financement mondial, et ce, à l'échelle requise.

Abréviations

RAM	résistance aux antimicrobiens
UAM	utilisation d'antimicrobiens
GRA	garantie de revenus annuels
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
GARDP	Global Antibiotic Research and Development Partnership [Partenariat mondial pour la recherche et le développement en matière d'antibiotiques]
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)
ETS	évaluation des technologies de la santé
SARM	*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline
NICE	National Institute for Health and Care Excellence [Institut national pour la santé et l'excellence des soins] (Royaume-Uni)
PASTEUR Act	Pioneering Antimicrobial Subscriptions to End Upsurging Resistance Act [loi favorisant les abonnements aux antimicrobiens pour mettre fin à la résistance galopante] (États-Unis)
APP	Alliance pancanadienne pharmaceutique
CEPMB	Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (Canada)
PAS	Programme d'accès spécial (Canada)
PME	petites et moyennes entreprises
IEAA	incitatif économique en aval à l'abonnement
STEDI	spectrum, transmission, enablement, diversity, and insurance [spectre, transmission, habilitation, diversité et assurance]

Table des matières

1

Introduction

Les antimicrobiens font partie intégrante des soins de santé modernes. Ainsi, lorsque les infections ne peuvent être traitées ni évitées, les interventions médicales comme les greffes, la chimiothérapie et les accouchements par césarienne deviennent plus risquées et peuvent ainsi être moins accessibles (O'Neill, 2016; GC, 2017; OCDE, 2018). Cependant, contrairement à la plupart des médicaments, l'utilisation d'antimicrobiens favorise la résistance : au fil du temps, ils risquent de devenir moins efficaces pour prévenir ou traiter les infections (Holmes *et al.*, 2016). La résistance aux antimicrobiens (RAM) se produit naturellement. Les organismes acquièrent la capacité de survivre, de croître et de se reproduire en présence de l'antimicrobien conçu pour les inhiber (Holmes *et al.*, 2016; GC, 2017; OMS, 2021c). Or, l'utilisation d'antimicrobiens accélère ce processus et entraîne une augmentation des taux de RAM.

Avec l'augmentation de la RAM, les infections pour lesquelles il y a peu ou pas d'options de traitement augmentent dans le monde entier (ASPC, 2014; OCDE, 2018). En 2019, près de cinq millions de décès ont été associés à des infections bactériennes résistantes aux médicaments dans le monde, dont 1,27 million de décès directement attribuables à la RAM (Murray *et al.*, 2022). Une analyse de la Banque mondiale a estimé que la RAM risque d'entraîner des réductions annuelles du PIB mondial comprises entre 1,1 % et 3,8 % d'ici 2050, selon les tendances (La Banque mondiale, 2017). Une analyse de l'OCDE portant sur l'Australie, le Canada, l'Europe et les États-Unis prévoit 2,4 millions de décès cumulés imputables à la RAM et des coûts de santé cumulés de 134 milliards de dollars américains d'ici 2050 (Ouakrim *et al.*, 2018).

En 2018, on estimait que 26 % des infections étaient résistantes aux traitements de première intention au Canada (CAC, 2019). La modélisation réalisée par le comité d'experts du CAC sur les incidences socioéconomiques potentielles de la résistance antimicrobienne au Canada a estimé que les infections résistantes étaient responsables de plus de 14 000 décès au Canada en 2018, dont 5 400 directement attribuables à la RAM. Les décès et les maladies associés aux infections résistantes aux médicaments ont contribué à une perte d'environ 2 milliards de dollars pour l'économie canadienne en 2018 (CAC, 2019). Depuis 2018, les tendances en matière de résistance sont préoccupantes. Les taux de RAM augmentent pour la plupart des agents pathogènes prioritaires, les tendances sur cinq ans (2016–2020) montrant un accroissement des taux d'infections sanguines à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), d'infections sanguines à Enterococcus résistant à la vancomycine, d'infections à Enterobacterales productrices de carbapénémase (à l'exception de *Clostridioides difficile*), ainsi que de maladies à *Neisseria gonorrhoeae* et à *Streptococcus pneumoniae* invasives (ASPC, 2022).

Les effets de la RAM au Canada se font déjà sentir et son incidence augmente. D'après l'expérience du comité, les antibiotiques les plus largement utilisés sont peu coûteux et relativement accessibles. Toutefois, lorsque les antibiotiques de première intention — c'est-à-dire les plus largement utilisés, accessibles et peu coûteux — s'avèrent inefficaces, les prescripteurs n'ont pas toujours un accès adéquat aux traitements de rechange. C'est ce que confirme Burrows (2022), qui a constaté que les médecins canadiens n'avaient pas facilement accès aux nouveaux antibiotiques. Les membres du comité ont également observé qu'un manque de redondance (c.àd. plus d'une option de traitement pour une infection donnée) peut signifier que les patients souffrant de certaines comorbidités, allergies et intolérances, ou ceux qui sont à risque de certaines interactions médicamenteuses, disposent d'options de traitement limitées. Parfois, le coût des traitements de rechange est prohibitif (voir p. ex., Patel *et al.*, 2023), et parfois, les traitements de rechange ont des effets indésirables importants (CDC, 2022). Ainsi, certains antibiotiques de dernier recours utilisés aujourd'hui causent des préjudices aux patients, mais les prescripteurs ne disposent pas de meilleures options (CDC, 2022). La disponibilité de longue date d'antibiotiques bon marché a donné la fausse impression qu'ils n'étaient pas un facteur important pour les budgets de santé. Cependant, à mesure que les taux de résistance augmentent et que le besoin de nouveaux médicaments s'accroît, les coûts engendrés pour relever ces défis augmentent également.

« Toutefois, lorsque les antibiotiques de première intention — c'est-à-dire les plus largement utilisés, accessibles et peu coûteux — s'avèrent inefficaces, les prescripteurs n'ont pas toujours un accès adéquat aux traitements de rechange. »

Il est important de tenir compte de plusieurs types de risques sanitaires lorsque l'on examine les personnes susceptibles de contracter des infections résistantes. Il existe des facteurs de risque généraux qui accroissent la probabilité qu'une personne au Canada subisse un effet négatif sur sa santé. Par exemple, les personnes vivant dans des zones rurales et éloignées sont confrontées à des risques sanitaires élevés lorsque leur accès limité aux soins de santé entrave le diagnostic et la prescription d'antimicrobiens en temps opportun (Bailey *et al.*, 2021). De nombreux facteurs socioéconomiques interagissent également avec la ruralité pour influencer les risques sanitaires, notamment les niveaux de revenu et de scolarité (Probst *et al.*, 2019). Les populations autochtones du Canada éprouvent quant à elles d'importantes disparités sanitaires imputables au colonialisme. Ces disparités ont conduit à un accès inadéquat à l'eau potable et à l'assainissement dans certaines collectivités. Mentionnons également le

surpeuplement des logements et les difficultés d'accès comme de prestation à l'égard de soins appropriés dans les systèmes de santé, ce qui se traduit par des risques accrus de contraction des infections (CVR, 2015a; Andermann, 2017).

D'autres facteurs de risque peuvent augmenter la probabilité de contracter une infection microbienne. King *et al.* (2022) ont constaté que les personnes généralement exposées aux maladies infectieuses risquent également de contracter une infection résistante. La probabilité d'infection s'accroît en fonction d'un certain nombre de facteurs de risque comportementaux, cliniques et sociodémographiques, un traitement antimicrobien antérieur étant le principal facteur contributif (examiné dans CAC, 2019). Étant donné que les facteurs de risque de problèmes de santé, d'infections et d'infections résistantes diffèrent d'une personne à l'autre au Canada, les effets de la RAM ne sont pas ressentis de la même manière dans l'ensemble du pays. Par exemple, le SARM affecte disproportionnellement les populations autochtones, le manque de logements et d'eau potable contribuant à son incidence (Muileboom *et al.*, 2013; Loewen *et al.*, 2017).

« Étant donné que les facteurs de risque de problèmes de santé, d'infections et d'infections résistantes diffèrent d'une personne à l'autre au Canada, les effets de la RAM ne sont pas ressentis de la même manière dans l'ensemble du pays. »

Les personnes au Canada sont venues à s'attendre à un accès fiable à des antimicrobiens efficaces, et ne considèrent généralement pas la RAM comme un problème de santé publique urgent ou important (Crago *et al.*, 2022). Que ce soit pour des infections urinaires, des pneumonies bactériennes ou des infections dont le foyer d'origine est une blessure ou une incision chirurgicale, la plupart des personnes au Canada ont bénéficié d'antibiotiques à un moment ou à un autre de leur vie (GC, 2017; CDC, 2022). Les personnes immunodéprimées sont particulièrement tributaires d'antimicrobiens efficaces, l'augmentation de la RAM constituant une menace distincte pour ce groupe (Mohammadinejad *et al.*, 2015). Une représentante des patients a fait part au comité de sa dépendance absolue à l'égard des antibiotiques depuis une greffe cardiaque effectuée vingt ans auparavant :

> *Je me suis rendu compte que je risquais d'épuiser toutes les options thérapeutiques disponibles en matière d'antibiotiques, alors pour moi, c'est une question de vie ou de mort.*
>
> Kristi Coldwell (communication personnelle, 2022)

En raison du rôle essentiel que jouent les antimicrobiens dans la fourniture de soins de santé modernes, l'augmentation des taux de RAM signifie que des infections auparavant traitables pourraient devenir mortelles. Par exemple, les personnes atteintes de fibrose kystique (FK) dépendent fortement des antibiotiques, et la perspective de la RAM représente un risque particulier pour cette population. Un patient a témoigné :

> *Les antibiotiques sont non seulement devenus un volet indispensable de ma routine, mais les comprimés n'étaient même plus efficaces. Les antibiotiques inhalés étaient là pour me protéger des microbes, mais une fois l'infection installée, il n'y avait rien d'autre que des antibiotiques IV pour m'aider… J'ai compté sur les antibiotiques plus que je ne pourrais même l'exprimer avec des mots, et je continue encore chaque jour à en inhaler. C'est vraiment incroyable que la science puisse m'aider de cette manière. Nous devons continuer à mettre au point de nouveaux antibiotiques, étant donné que la résistance à leur égard est un problème majeur dans la fibrose kystique, où nous sommes exposés à un grand nombre d'antibiotiques, et où notre flore microbienne devient de plus en plus forte.*
>
> AMR Action Podcast (2022)

Le *Plan d'action pancanadien sur la résistance aux antimicrobiens* reconnaît l'importance d'établir des objectifs et de suivre les progrès au fil du temps (ASPC, 2023). Ce plan d'action définit cinq domaines d'intervention (surveillance, prévention et contrôle des infections, intendance, recherche et innovation, ainsi que leadership) qui serviront de base aux actions et aux engagements futurs (ASPC, 2023). Bien que certains engagements financiers aient été pris, le gouvernement du Canada accuse un retard par rapport à d'autres pays dans l'allocation des ressources financières (Somanader *et al.*, 2022). Le comité est d'accord avec Somanader *et al.* (2022) pour dire que l'absence d'un plan accessible au public détaillant des actions et des résultats mesurables pour s'attaquer à la RAM dément l'urgence du problème.

« En raison du rôle essentiel que jouent les antimicrobiens dans la fourniture de soins de santé modernes, l'augmentation des taux de RAM signifie que des infections auparavant traitables pourraient devenir mortelles. »

La découverte d'antimicrobiens dotés de nouveaux mécanismes d'action et de nouvelles cibles est d'une grande importance pour lutter contre la RAM; toutefois, elle est difficile à réaliser sur le plan commercial en raison du risque élevé d'échec de la R-D et des faibles rendements financiers (SC, 2022a). En effet, les faillites et autres aléas économiques similaires ont été fréquents chez les petites entreprises qui ont mis au point des antibiotiques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis à au cours de la dernière décennie (Courtemanche *et al*., 2021). En conséquence, la filière clinique antimicrobienne — soit les médicaments en cours de développement clinique — est « insuffisante pour relever le défi de l'émergence et de la propagation croissantes de la résistance aux antimicrobiens » (OMS, 2022b). Dix-huit antibiotiques ont été lancés à l'échelle mondiale dans les pays à revenu élevé entre 2010 et 2020, alors que seulement deux[1] ont été lancés commercialement au Canada au cours de cette période (Outterson *et al*., 2021). En 2022, un troisième antibiotique, la dalbavancine, a été approuvé et commercialisé au Canada (Paladin Labs, 2022). En comparaison, de nombreux autres pays à revenu élevé ont accès à au moins cinq de ces nouveaux médicaments (Outterson *et al*., 2021). Bien que l'accès à l'ensemble des 18 médicaments ne soit peut-être pas nécessaire au Canada, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a jugé que quatre de ces antimicrobiens étaient des « médicaments essentiels » (OMS, 2021a). Or, aucun des quatre n'est disponible au Canada (SC, 2023b).

1.1 Le mandat du comité d'experts

Le présent rapport se concentre sur un aspect d'une solution globale à la menace croissante de la RAM — encourager la mise au point et la commercialisation de nouveaux antimicrobiens par le biais d'*incitatifs économiques en aval* offrant un meilleur rendement financier aux fabricants qui commercialisent des antimicrobiens admissibles[2] au Canada et plus important encore, qui les mettent à la disposition des patients au pays. Reconnaissant la nécessité de mieux comprendre les incitatifs économiques ayant le plus grand potentiel d'améliorer la disponibilité des nouveaux antimicrobiens, l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), avec l'appui de Santé Canada (ci-après « les commanditaires »), a demandé au CAC de répondre à la question et aux sous-questions suivantes :

1 Ces deux médicaments sont la fidaxomicine et le ceftolozane/tazobactam. Deux autres médicaments, la léfamuline et le tedizolide, ont reçu une approbation réglementaire, mais n'ont pas été commercialisés au Canada (SC, 2023b).

2 Dans ce rapport, les *antimicrobiens admissibles* sont ceux qui respectent les critères d'admissibilité prédéterminés, comme le caractère novateur, le coût, l'efficacité et (ou) les besoins non comblés au Canada.

Quels incitatifs économiques sont les plus susceptibles d'encourager l'entrée sur le marché et la commercialisation durable des antimicrobiens à valeur élevée3 destinés à l'être humain au Canada?

- Quels sont les coûts potentiels, les avantages[4], les éléments facilitants et les opportunités associés à chacune des mesures d'incitation économique en aval?
- Quels sont les facteurs de facilitation et les obstacles à la mise en œuvre, en particulier dans le contexte de la fédération canadienne?
- Quelles mesures réglementaires et (ou) politiques particulières au niveau fédéral pourraient compléter ou renforcer chacun des incitatifs économiques sélectionnés?
- Quelles données probantes étayent l'application d'incitatifs économiques et (ou) d'autres mesures réglementaires ou politiques aux tests diagnostiques (et à d'autres produits liés à la RAM, le cas échéant) pour soutenir les efforts globaux visant à encourager l'entrée sur le marché et la disponibilité durable d'antimicrobiens?

Le CAC a donc constitué un groupe multidisciplinaire de 10 experts pour analyser les données et répondre au mandat confié par les commanditaires (le comité d'experts sur la disponibilité des antimicrobiens, ci-après le comité). Le comité était composé d'experts en économie de la santé, en intendance des antimicrobiens, en maladies infectieuses, en pharmacie, en oncologie, en greffes, en droit et en mise au point de produits pharmaceutiques. Les membres se sont réunis neuf fois en personne et par vidéoconférence entre juin 2022 et juin 2023 pour délibérer sur la question, organiser un atelier d'experts, peaufiner les ébauches de rapport et répondre aux commentaires issus de l'examen par les pairs. Le rapport final reflète le consensus du comité sur la base de son évaluation des données probantes.

Pour garantir l'intégrité du processus d'évaluation, les membres du comité sont tenus de divulguer au CAC et aux autres membres tout conflit d'intérêts — réel, prévisible ou perçu — en rapport avec les questions examinées, afin qu'ils puissent être gérés de manière transparente. Les membres doivent également se conformer à un accord de confidentialité et à un code de conduite visant à soutenir

3 À l'instar des *antimicrobiens admissibles*, les *antimicrobiens à valeur élevée* sont ceux qui traitent les infections pour lesquelles il existe un besoin actuel ou anticipé non comblé.

4 L'évaluation des avantages devrait inclure, sans s'y limiter, la valeur pour les gens au Canada en ce qui a trait aux coûts, aux bénéfices pour la santé publique et aux répercussions socioéconomiques.

un environnement qui favorise des délibérations efficaces et respectueuses, qui est propice au libre échange des connaissances et qui soutient l'évaluation des données probantes.

Afin de préserver l'indépendance du comité, les commanditaires n'en nomment pas les membres et n'échangent pas avec eux au cours du processus d'évaluation, sauf pour aborder les points suivants : (i) lors de la première réunion du comité, lorsque les commanditaires sont invités à présenter le mandat et (ii) lors d'une réunion d'information des commanditaires au cours de laquelle le président du comité présente les principales constatations, cette étape étant prévue après la signature officielle du rapport final par le comité d'experts, avant sa diffusion publique. Dans le cadre de la présente évaluation, les commanditaires ont également participé à l'atelier à titre d'observateurs silencieux.

Le rapport a fait l'objet d'un examen approfondi par les pairs, où neuf experts supplémentaires du Canada et de l'étranger ont fourni des données probantes, des commentaires et une expertise supplémentaires. L'examen externe par les pairs prévoyait des commentaires afin d'éclairer les délibérations du groupe, les examinateurs étant restés anonymes aux yeux du comité jusqu'à ce que le rapport soit finalisé. Ce processus était supervisé par un évaluateur indépendant nommé par le Comité consultatif scientifique du CAC, renforçant ainsi l'intégrité du processus.

1.2 L'approche du comité

De nombreux travaux ont été publiés sur le défi de la RAM et les stratégies pour y faire face, tant au niveau national (voir p. ex., GC, 2017; CAC, 2019; ASPC, 2023) qu'à l'étranger (voir p. ex., O'Neill, 2016; Årdal *et al.*, 2018). Le présent rapport se concentre donc sur la question des incitatifs économiques en aval. Le comité souligne qu'il ne lui a pas été demandé de comparer la contribution potentielle des mesures d'incitation en aval à la lutte contre la RAM par rapport à d'autres politiques et approches, mais plutôt de déterminer et d'évaluer les mesures les plus prometteuses. Ces incitatifs permettent à de nouveaux médicaments d'être mis en marché en offrant des bénéfices viables au fabricant, malgré de faibles volumes de vente et des prix unitaires peu élevés. Le comité a reconnu que, dans de nombreux cas, les prescripteurs n'opteraient pas pour un nouvel antimicrobien plutôt que pour un médicament de comparaison et réserveraient plutôt le nouveau médicament aux rares cas où les antimicrobiens existants ne peuvent pas répondre aux besoins du patient. De l'avis du comité, un programme d'incitatif économique en aval bien financé est un moyen efficace de motiver la mise au point et le déploiement de nouveaux antimicrobiens sur le marché canadien.

1.2.1 Décisions et hypothèses relatives à la délimitation du champ d'application

L'analyse du comité s'est appuyée à la fois sur le contexte international et sur des considérations propres au Canada. En juin 2022, les dirigeants du G7, y compris le premier ministre du Canada, ont réitéré leur engagement à promouvoir l'accès aux antimicrobiens et les partenariats internationaux pour élargir la recherche et l'innovation dans le domaine des nouveaux antibiotiques, en « mettant l'accent sur les incitatifs économiques en aval » (CPM, 2022). D'autres pays reconnaissent également la nécessité de promouvoir la R-D sur les antimicrobiens et l'accès aux nouveaux antimicrobiens. Des programmes pilotes d'incitatifs économiques en aval ont déjà été mis en place en Suède et au Royaume-Uni, et un autre est en cours d'élaboration au Japon (Gotham *et al.*, 2021; MHLW, 2023). L'Allemagne et la France tiennent compte de la RAM dans leurs systèmes de remboursement existants, tandis qu'un projet de loi relatif aux incitatifs économiques en aval a été présenté aux États-Unis (Gotham *et al.*, 2021; U.S. Congress, 2021).

> « Parmi les tendances de la RAM, la résistance aux antibiotiques est particulièrement inquiétante, compte tenu de l'ampleur de la mortalité causée par les infections bactériennes, de l'utilisation généralisée des antibiotiques et de la baisse d'efficacité des médicaments existants (Murray *et al.*, 2022; Outterson et Rex, 2023). »

Le comité souligne que, pour réussir au Canada, tout cadre d'incitation économique en aval doit promouvoir un accès équitable aux antimicrobiens, en garantissant l'accès particulièrement aux groupes démographiques présentant un risque plus élevé d'infections résistantes. À cette fin, les gouvernements provinciaux, territoriaux, municipaux et autochtones jouent un rôle essentiel dans la création d'un programme canadien d'incitation économique en aval à même de répondre aux besoins nationaux.

Ce rapport se concentre principalement sur les antibiotiques

Le terme générique antimicrobien englobe les antibiotiques, les antifongiques, les antiviraux et les antiparasitaires, même si, dans la pratique, il est souvent employé de manière interchangeable avec le terme antibiotique. Le terme antimicrobien est utilisé tout au long du rapport pour désigner collectivement les antibiotiques (parfois appelés antibactériens), les antifongiques, les antiviraux et les antiparasitaires, mais le terme antibiotique est utilisé lorsque la distinction est justifiée. La résistance à tous les types d'antimicrobiens est une préoccupation croissante (OMS, 2021c).

Parmi les tendances de la RAM, la résistance aux antibiotiques est particulièrement inquiétante, compte tenu de l'ampleur de la mortalité causée par les infections bactériennes, de l'utilisation généralisée des antibiotiques et de la baisse d'efficacité des médicaments existants (Murray *et al.*, 2022; Outterson et Rex, 2023). Bien que moins largement évoquées, les infections fongiques sont responsables d'environ 1,7 million de décès par an dans le monde et constituent un nouveau problème de santé publique (Kainz *et al.*, 2020). Une grande partie de la littérature citée dans ce rapport porte sur le problème de la résistance aux antibiotiques, mais la nature des défaillances actuelles du marché est similaire pour les antibiotiques et les antifongiques, de sorte que l'analyse présentée dans ce rapport s'applique aux deux.

Comme pour d'autres types d'antimicrobiens, l'exposition à long terme aux antiviraux favorise l'évolution de souches résistantes et la résistance aux antiviraux est donc devenue courante; il s'agit d'une menace particulière pour les populations de patients immunodéprimés (OMS, 2021c). Cependant, les défis comme les obstacles au développement et à l'accès aux antimicrobiens varient selon le type. Ainsi, les systèmes de R-D portant sur les antiparasitaires et les antiviraux ne sont pas confrontés aux mêmes défis commerciaux que les antibiotiques et les antifongiques. Par exemple, certains antiviraux sont rentables dans les conditions actuelles du marché, notamment les médicaments contre l'hépatite C et la COVID-19 (Beasley, 2014; Kansteiner, 2022). Quant aux médicaments antirétroviraux, ils bénéficient depuis des décennies d'un soutien gouvernemental substantiel à la R-D et à des mécanismes de financement comme ceux du Fonds mondial, de PEPFAR et d'UNITAID (UNITAID, 2022; hiv.gov, 2023; The Global Fund, s.d.-a). Le fardeau des maladies parasitaires étant faible au Canada, la résistance aux antiparasitaires est moins préoccupante. À l'échelle mondiale, des programmes comme Le Fonds mondial et des organisations comme la Bill and Melinda Gates Foundation ont permis de réaliser des progrès considérables au cours des dernières décennies dans la lutte contre le paludisme, une maladie parasitaire qui entraîne des répercussions énormes sur la santé humaine et les économies des pays à revenu faible et intermédiaire (ASPC, 2016; The Bill and Melinda Gates Foundation, s.d.; The Global Fund, s.d.-b).

1.2.2 Sources de données probantes

Les délibérations se sont appuyées sur plusieurs sources de données. Le comité a examiné la littérature évaluée par les pairs concernant les incitatifs économiques en aval pour les antimicrobiens, recensée lors d'un premier examen semi-structuré de la littérature et complétée par une collecte de données éclairée par

des experts[5]. Le comité a examiné la littérature grise des gouvernements, des organisations de santé et d'autres sources sur ce sujet, qui a fourni des informations importantes sur les expériences des programmes d'incitation économique en aval menées en Suède et au Royaume-Uni. Le comité a également convoqué un groupe plus large de 11 experts supplémentaires pour un atelier en octobre 2022 afin de mieux comprendre le contexte canadien relativement à la conception et au déploiement de ces incitatifs. Les participants ont apporté leur expertise sur le plan de la commercialisation pharmaceutique, de l'économie, de l'évaluation des technologies de la santé (ETS), de l'achat de médicaments, de la pharmacie, des soins cliniques et de la science ouverte, le tout au Canada. Les discussions ont porté sur les critères d'admissibilité, le financement et la distribution dans le contexte de la fédération canadienne.

1.3 Structure du rapport

Le présent rapport commence par une étude des défis relatifs à la disponibilité des antimicrobiens, d'abord au niveau mondial, puis au niveau national, en mettant en évidence les défis particuliers qui se posent sur le marché pharmaceutique canadien (**chapitre 2**). Dans le **chapitre 3**, différents types d'incitatifs économiques en aval sont analysés afin d'examiner les possibilités offertes pour relever ces défis. Le **chapitre 4** se concentre sur les aspects économiques des mesures d'incitation, en particulier sur la valeur des antimicrobiens pour la société et sur l'ampleur des paiements nécessaires pour inciter l'industrie à investir dans la mise au point et la commercialisation d'antimicrobiens. En se fondant sur les avantages que les incitatifs économiques en aval procurent à la société, le **chapitre 5** présente un scénario sur la façon dont un tel incitatif pourrait être mis en œuvre efficacement au Canada, y compris les critères d'admissibilité appropriés, les niveaux de paiement et les rôles des divers acteurs. Le **chapitre 6** élargit cette discussion en analysant le rôle des politiques complémentaires pour soutenir la mise en œuvre de ces incitatifs, notamment la R-D, l'efficacité de l'examen réglementaire, la surveillance efficace et l'utilisation appropriée des tests diagnostiques. Le rapport se termine avec les réflexions du comité **(chapitre 7)**.

5 L'approche du comité a suivi la méthodologie d'évaluation standard du CAC, résumée ici : https://www.rapports-cac.ca/process/.

2

Défis liés à la commercialisation et au marché

Constatations du chapitre

- Les antimicrobiens sont confrontés à des défaillances du marché différentes de celles auxquelles les autres médicaments font face.
- On observe depuis longtemps une tendance à la baisse de l'activité dans le domaine de la mise au point d'antimicrobiens, ce qui se traduit par une filière mondiale inadéquate pour les nouveaux antimicrobiens destinés à l'usage humain.
- La résistance aux antimicrobiens est déjà un problème au Canada qui s'aggravera probablement à l'avenir. Par rapport à ses pairs, le Canada est à la traîne en ce qui concerne l'accès aux nouveaux antimicrobiens et les efforts déployés pour assurer une disponibilité adéquate de ces médicaments à l'avenir.

Le défi que représente l'augmentation des taux de résistance aux antimicrobiens (RAM) est reconnu à l'échelle mondiale et nécessite un ensemble de solutions à multiples facettes, notamment des interventions nationales et internationales visant à constituer un marché viable pour les nouveaux médicaments (G7 Finance Ministers, 2021; OMS, 2022b).

À mesure que les taux de RAM augmentent, les antimicrobiens existants deviennent moins efficaces, ce qui crée un besoin non comblé à l'égard de nouveaux médicaments (OMS, 2022b, 2022e). Parallèlement, les défis liés au modèle commercial des antimicrobiens ont entraîné une baisse de la R-D, ce qui a eu pour effet de rendre la mise au point de médicaments insuffisante pour répondre aux besoins actuels et prévus dans la prise en charge des infections résistantes (OMS, 2022b). Bon nombre des défis du marché sont de nature mondiale et nécessitent donc une coopération à l'échelle du monde, bien que les caractéristiques particulières du marché canadien puissent exacerber ces défis au niveau national.

2.1 Disponibilité des antimicrobiens et mesures d'incitation au niveau mondial

Les défaillances du marché et les défis associés à la mise au point et à la commercialisation ont entraîné un déficit d'innovation et une pénurie de nouveaux antimicrobiens.

Le marché actuel des nouveaux antimicrobiens n'est pas viable

Fondamentalement, les antimicrobiens sont confrontés à un problème unique : l'évolution de la résistance. L'utilisation d'antimicrobiens (UAM) accélère cette évolution. Ce phénomène se manifeste à un niveau individuel et populationnel, réduisant ainsi l'efficacité des traitements (OMS, 2022e). Il est donc nécessaire de préserver l'efficacité des nouveaux antibiotiques en veillant à ce qu'ils soient utilisés peu fréquemment et adéquatement par le biais de l'intendance des antimicrobiens (Morel *et al.*, 2020). Ainsi, le gouvernement et les services de santé encouragent l'utilisation de nouveaux antibiotiques uniquement en dernier recours, dans les cas graves d'infections résistantes. Il s'ensuit que les fabricants peuvent raisonnablement s'attendre à ce que les volumes de vente des nouveaux antimicrobiens soient faibles (Morel *et al.*, 2020). Les volumes de vente d'antibiotiques sont également inférieurs à ceux d'autres médicaments, car ils ont tendance à être prescrits pour une courte durée; à l'inverse, d'autres médicaments délivrés sur ordonnance peuvent être utilisés indéfiniment pour gérer des maladies chroniques (Outterson *et al.*, 2015). Cela limite d'autant plus la capacité des fabricants à obtenir des rendements adéquats grâce aux ventes.

La mise au point d'un médicament, quel qu'il soit, peut prendre de 10 à 15 ans et coûter plus d'un milliard de dollars américains (sur la base d'un taux d'actualisation de 10,5 %) (Wouters *et al.*, 2020; OMS, 2022d). Si les coûts de R-D et les taux d'échec sont globalement semblables à ceux d'autres médicaments, l'investissement dans les nouveaux antimicrobiens s'accompagne d'un risque accru, car les perspectives de revenus ne représentent qu'une fraction de celles d'autres médicaments (Boluarte et Schulze, 2022)[6]. Il en résulte que si un fabricant réussit à commercialiser un nouvel antimicrobien, la rentabilité n'est pas garantie (Boluarte et Schulze, 2022). Les forces du marché favorisent donc la mise au point d'autres types de médicaments. Par exemple, le rendement du capital investi pour les médicaments contre le cancer et les maladies rares compte parmi les plus élevés, alors que les rendements pour les antibiotiques sont notoirement faibles (Projan, 2003; Placket, 2020; Boluarte et Schulze, 2022; Michaeli *et al.*, 2022)[7].

Les antimicrobiens sont largement utilisés dans les systèmes de soins de santé, rendant possible le traitement primaire de diverses affections, y compris le cancer et les maladies rares. Toutefois, étant donné que le prix de la plupart des antimicrobiens établis de longue date est faible (Gouv. de l'Ont., 2022), cette utilisation généralisée ne crée pas en soi un marché viable.

6 Lorsque le coût de mise au point d'un médicament et (ou) de son maintien sur le marché dépasse les revenus générés par ses ventes, on parle de défaillance du marché. Il s'agit d'un scénario très répandu pour les antimicrobiens (SC, 2022a).

7 Ce constat se reflète dans le niveau d'activité du marché. Ainsi, en 2020, plus de 1 300 médicaments et vaccins faisaient l'objet d'essais cliniques pour le cancer (PhRMA, 2020).

Le prix des antimicrobiens est un défi supplémentaire qui réduit la viabilité du marché. À ce sujet, mentionnons que les évaluations des technologies de la santé (ETS) sont largement utilisées au Canada et dans le monde pour déterminer la valeur comparative d'un nouveau médicament, afin d'étayer les décisions de financement et de remboursement. Or, la fixation du prix des nouveaux antimicrobiens peut être contenue par la présence d'antimicrobiens moins coûteux déjà sur le marché, les évaluations pharmacoéconomiques effectuées dans le cadre d'une ETS tenant compte des coûts des comparateurs (ACMTS, 2020). Ce schéma de tarification est particulièrement problématique dans le cas des comparateurs d'antibiotiques qui ont un équivalent générique depuis longtemps et qui sont généralement bon marché (SC, 2022a). C'est que les nouveaux médicaments relativement coûteux risquent d'être utilisés avec parcimonie par les prescripteurs sensibles aux prix. Ainsi, le comité a observé que l'utilisation du linézolide — un antibiotique relativement nouveau dont la mise en marché au Canada a été approuvée en 2001 — a considérablement augmenté après la mise en vente de son équivalent générique en 2014 (Walker *et al*., 2006; SC, 2023b).

> « Les forces du marché favorisent donc la mise au point d'autres types de médicaments. »

En outre, de nombreux éléments de la valeur des nouveaux antimicrobiens ne sont pas pris en compte dans une ETS standard (section 4.1.2). Beaucoup réclament donc une nouvelle approche pour fournir une contrepartie financière appropriée aux développeurs d'antimicrobiens, une approche englobant les valeurs de non-utilisation au-delà des avantages pour les patients actuellement traités, comme l'« assurance » que les antimicrobiens fournissent à l'égard des éclosions futures (Rex et Outterson, 2016; Årdal *et al*., 2017; Outterson, 2021a). Idéalement, les évaluations de la valeur révisées devraient également relever un autre défi lié à l'utilisation, en ce sens que le traitement d'une maladie infectieuse chez un patient peut réduire la transmission communautaire et fournir un avantage sociétal important. Toutefois, dans ce cas, on favorise aussi involontairement une défaillance du marché en réduisant la demande pour ce traitement au sein de la population élargie (Colson *et al*., 2021).

En raison de ces réalités, peu de grandes entreprises pharmaceutiques investissent dans la R-D sur les antibiotiques (Harbarth *et al*., 2015). Les petites et moyennes entreprises (PME) sont celles qui participent le plus aux activités de découverte et de développement préclinique (OMS, 2021b). Ainsi, sur les 18 nouveaux antimicrobiens mis sur le marché dans les pays à revenu élevé depuis 2010, sept ont été parrainés par des PME (Outterson *et al*., 2021). Toutefois, les défaillances du marché ont un impact négatif sur les PME dans ce domaine,

comme le montrent les récentes faillites et les acquisitions par vente à tout prix (Outterson *et al.*, 2021). Par exemple, Nabriva Therapeutics, Melinta Therapeutics et Achaogen ont toutes déclaré faillite ou ont choisi la liquidation ordonnée (Dall, 2019; Reuters Staff, 2019; Nabriva Therapeutics, 2023). Le cours moyen des actions des fabricants de médicaments antimicrobiens a chuté de 71 % entre 2018 et 2020 (Placket, 2020).

Les défis scientifiques entravent la mise au point d'antimicrobiens et limitent la demande des prescripteurs

En général, les essais cliniques sont conçus pour démontrer la *supériorité* de l'efficacité des nouveaux médicaments par rapport aux comparateurs existants. Or, il n'est généralement pas possible d'établir la supériorité des nouveaux antibiotiques pour les infections résistantes aux médicaments par le biais d'essais cliniques, notamment parce que la résistance aux antibiotiques courants est encore relativement rare (Rex *et al.*, 2017, 2019; Årdal *et al.*, 2020). En outre, les patients admissibles à de tels essais cliniques risquent d'être très mal en point pour des raisons autres que l'infection microbienne, et les taux de mortalité élevés qui leur sont associés peuvent rendre difficile la démonstration d'avantages importants d'un nouvel antibiotique en ce qui a trait à la survie, à la durée d'hospitalisation ou même à la qualité de vie (Karlsberg Schaffer *et al.*, 2017). Par conséquent, les organismes de réglementation autorisent les essais cliniques pour les nouveaux antibiotiques afin d'établir la *non-infériorité* du traitement par rapport aux options existantes (Bhatti *et al.*, 2018). Les essais de non-infériorité visent à démontrer qu'un nouveau médicament n'est pas pire qu'un médicament existant pour traiter une infection donnée (Rex *et al.*, 2017; Bhatti *et al.*, 2018). En outre, au moins une étude a montré que les essais de non-infériorité reposent sur des marges de 10 à 20 %, de sorte qu'une certaine perte d'efficacité pourrait être tolérée dans le cadre de cette méthode (Mitra-Majumdar *et al.*, 2022).

> « Le cours moyen des actions des fabricants de médicaments antimicrobiens a chuté de 71 % entre 2018 et 2020 (Placket, 2020). »

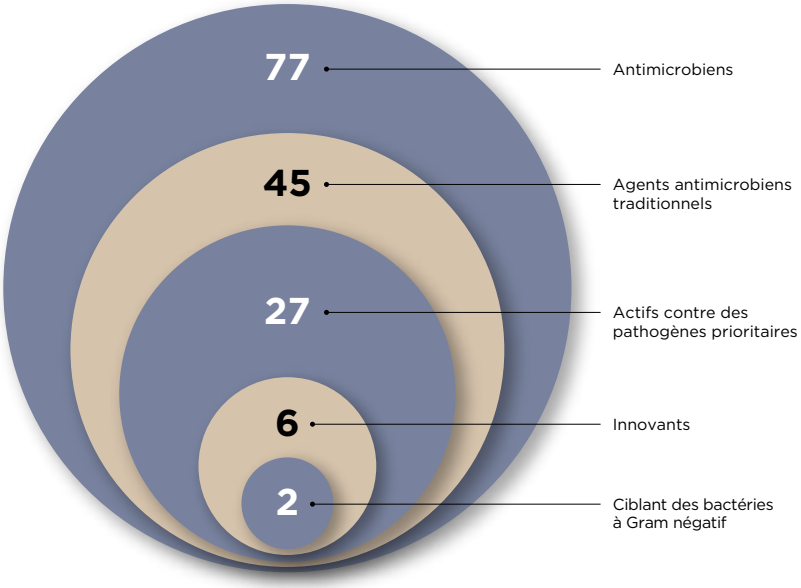
La nature des données issues des essais cliniques a un impact négatif sur la fixation des prix. Il est en effet impossible de justifier des prix unitaires élevés pour les nouveaux antibiotiques, car on ne peut pas prouver leur supériorité par rapport aux options existantes (Bhatti *et al.*, 2018). En outre, les données dont disposent les cliniciens ne permettent pas de différencier suffisamment un nouvel antibiotique d'un autre, ni d'aider à la prise de décision clinique pour les patients n'ayant pas d'options thérapeutiques établies, ce qui limite le recours aux nouveaux antimicrobiens (Ramachandran et Powers, 2022).

La filière clinique pour les nouveaux antimicrobiens est trop peu développée

Bon nombre des antimicrobiens récemment approuvés confèrent des avantages cliniques limités (OMS, 2022b). Il y a trop peu d'antimicrobiens dans la filière clinique pour répondre aux besoins actuels et futurs, et il existe des infections préoccupantes non ciblées par les antimicrobiens qui en font partie (OMS, 2022b). Les défis de R-D inhérents à la découverte et à la mise au point d'antimicrobiens sont partiellement responsables du sous-développement de la filière clinique. Par exemple, la toxicité est un problème très répandu dans la découverte d'antimicrobiens — les doses élevées nécessaires pour lutter contre les infections microbiennes pouvant entraîner des risques inacceptables pour les patients. La toxicité a ainsi conduit à l'arrêt de nombreux efforts récents pour trouver de nouveaux traitements (Baker *et al*., 2018; Prasad Neha *et al*., 2022). La recherche d'antimicrobiens dotés de nouveaux mécanismes d'action a produit des résultats limités à ce jour, tandis que l'absence de tests diagnostiques rapides a conduit à la nécessité de disposer d'antibiotiques à large spectre pour traiter toutes les infections probables correspondant aux symptômes observés (Baker *et al*., 2018).

Au 1er novembre 2021, on estimait que 77 antibiotiques et (ou) combinaisons comprenant au moins une nouvelle entité thérapeutique étaient en cours de développement clinique dans le monde, dont 45 agents antibactériens traditionnels et 22 non traditionnels (p. ex., anticorps, phages) (figure 2.1). Si nombre de ces agents traditionnels possèdent des mécanismes d'action connus, 27 sont actifs contre des agents pathogènes bactériens prioritaires désignés par l'OMS, dont six agents innovants (dont deux seulement ciblent des bactéries à Gram négatif d'importance cruciale) (OMS, 2022b)[8]. L'OMS évalue le caractère innovant des antibiotiques traditionnels à petites molécules d'après quatre critères : une nouvelle classe chimique d'antibiotiques, une nouvelle cible au sein de l'agent pathogène, l'utilisation d'un nouveau mécanisme d'action ou l'absence de résistance croisée connue. La filière préclinique se révèle plus prometteuse que la filière clinique : caractérisée par l'OMS comme « dynamique et innovante, elle comprend un large éventail de projets de développement de médicaments » (OMS, 2022b).

8 Les bactéries dépourvues de membrane externe, mais dotées d'épaisses couches de peptidoglycane, sont dites bactéries à Gram positif, tandis que celles dont la membrane externe est à base de lipopolysaccharide avec une fine paroi de peptidoglycane sont dites bactéries à Gram négatif (Silhavy *et al*., 2010). Les infections bactériennes à Gram négatif comprennent notamment la pneumonie, les infections des voies urinaires et les infections des plaies cutanées (Bush, 2022). Les infections à Gram positif comprennent l'anthrax, le syndrome de choc toxique, les infections streptococciques et celles causées par le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) (Bush, 2023). Les infections à Gram négatif sont généralement plus résistantes aux traitements antimicrobiens (Breijyeh *et al*., 2020).



Source : OMS (2022b)

Figure 2.1 La filière antimicrobienne

La filière antimicrobienne contient 27 agents traditionnels actifs contre les pathogènes prioritaires, dont six sont innovants. Seulement deux agents innovants ciblent les bactéries à Gram négatif d'importance cruciale.

Une fois que les nouveaux médicaments font l'objet d'essais cliniques, la probabilité d'autorisation reste faible, puisque seul un nouveau médicament sur six environ réussit toutes les étapes des essais et est finalement approuvé pour utilisation chez les patients (Outterson, 2021b). Parmi cette poignée d'antibiotiques en cours de développement, seuls quelques-uns sont susceptibles d'arriver sur le marché (OMS, 2022b). Il n'y a pas de consensus sur le nombre de nouveaux antimicrobiens nécessaires, le comité soulignant qu'il s'agit d'une importante lacune en matière de recherche. En l'absence d'une telle estimation, divers groupes de recherche ont formulé différentes hypothèses. Par exemple, O'Neill (2016) a avancé la nécessité de mettre au point 15 nouveaux antibiotiques au cours de la décennie, dont au moins quatre médicaments innovants, tandis que Towse et Silverman Bonnifield (2022) ont suggéré que 18 sur trois décennies était une estimation plausible.

Il existe également des besoins non comblés dans le domaine des antifongiques. En effet, aucune nouvelle classe d'antifongiques n'a été approuvée au cours des deux dernières décennies, un seul nouveau médicament ayant été approuvé au cours de la dernière décennie (Hoenigl *et al.*, 2021). La propagation d'un

champignon pathogène multirésistant nouvellement identifié, *Candida auris*, est particulièrement préoccupante compte tenu de l'ampleur de la résistance de cet organisme et du peu de moyens thérapeutiques dont on dispose pour l'éradiquer (CDC, 2017; Forsberg *et al*., 2019). Plusieurs nouvelles classes d'antifongiques prometteuses sont en cours de développement clinique, certaines comportant de nouveaux mécanismes d'action, mais des lacunes subsistent, et des efforts comme des travaux de recherche supplémentaires sont justifiés (Hoenigl *et al*., 2021).

2.2 Conditions du marché canadien

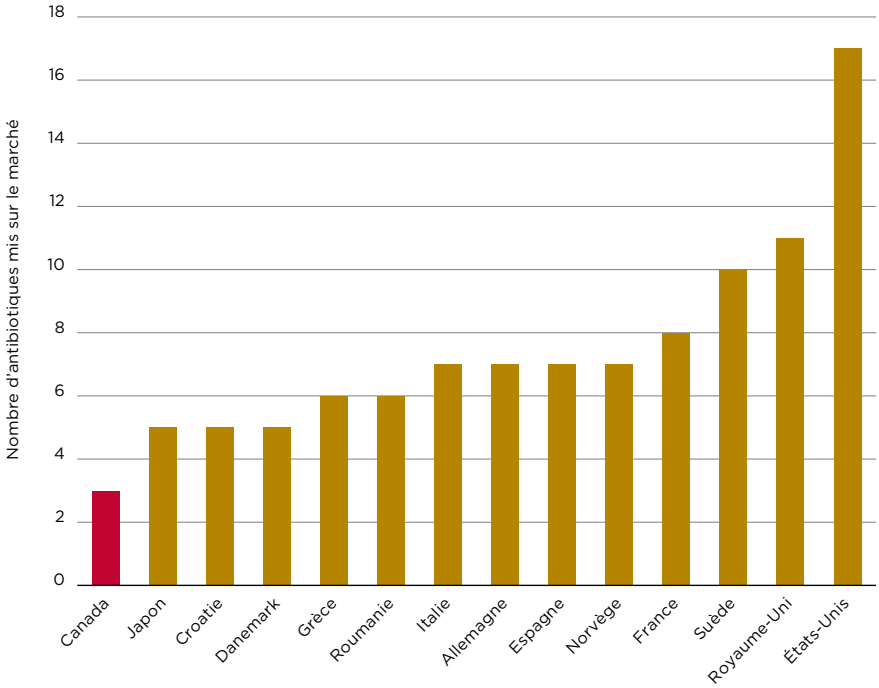
Bien que les défis scientifiques et commerciaux mondiaux contribuent au manque d'antimicrobiens qui sont mis au point et commercialisés, comme indiqué au chapitre 1, le Canada se compare aussi défavorablement à d'autres pays à revenu élevé en ce qui concerne la disponibilité des antimicrobiens. Ce manque d'accès entraîne des risques pour les personnes atteintes d'infections résistantes au Canada, car la RAM contribue déjà à des maladies et à des décès dans tout le pays (CAC, 2019).

Le Canada est à la traîne par rapport à d'autres pays en ce qui concerne l'accès aux nouveaux antibiotiques existants

L'accès aux nouveaux antibiotiques est moindre au Canada que dans d'autres pays à revenu élevé comme la France, l'Allemagne, la Suède et le Royaume-Uni (figure 2.2)[9]. Seuls trois des 18 nouveaux antibiotiques entrés sur le marché mondial entre 2010 et 2019 étaient commercialisés au Canada en mai 2023 (SC, 2023b)[10]. Deux autres ont reçu une autorisation réglementaire, mais ne sont pas encore offerts sur le marché canadien (SC, 2023b). Ainsi, 15 de ces 18 médicaments récents ne sont disponibles que par le biais de filières spécialisées, comme le Programme d'accès spécial (PAS) (encadré 2.2) ou la filière des besoins urgents de santé publique (SC, 2023a). En comparaison, la Suède et le Royaume-Uni ont commercialisé respectivement 10 et 11 de ces nouveaux antibiotiques (Outterson *et al*., 2021). Même si les 18 antimicrobiens n'apporteront pas tous une valeur significative au Canada, quatre d'entre eux figurent sur la liste des médicaments « essentiels » de l'OMS pour 2021 (OMS, 2021a). Il est important de noter que le Canada n'a actuellement pas accès à ces médicaments.

9 L'accès au Canada est comparable à celui d'autres pays à revenu élevé en dehors des États-Unis, du Royaume-Uni et de l'Union européenne; par exemple, l'accès en Corée du Sud, au Japon et en Australie est également très limité (Outterson *et al*., 2021; Lee et Lee, 2022; DHAC, 2023).

10 Les trois traitements disponibles sur le marché canadien sont le ceftolozane/tazobactam, la dalbavancine et la fidaxomicine (SC, 2023b). Deux nouveaux traitements — sulbactam/durolobactam et Vowst — ont été approuvés aux États-Unis en 2023, mais ils ne sont pas encore disponibles dans d'autres pays et ont été exclus de la présente analyse (FDA, 2023b, 2023c).



Source : Outterson *et al.* (2021)

Figure 2.2 Disponibilité des nouveaux antibiotiques par pays

Nombre de nouveaux antimicrobiens approuvés et commercialisés dans 14 pays à revenu élevé entre 2010 et 2019. Outterson *et al.* (2021) indiquent que deux nouveaux médicaments ont été lancés au Canada au cours de cette période; cependant, un troisième médicament (dalbavancine) a été mis sur le marché canadien en 2022 (Paladin Labs, 2022).

Encadré 2.2 Programme d'accès spécial (PAS)

Le PAS de Santé Canada rend possible l'accès à des médicaments qui ne sont pas en vente au Canada, à la demande de professionnels de la santé qui traitent « des affections graves ou potentiellement mortelles lorsque les thérapies conventionnelles ne fonctionnent pas, ne sont pas disponibles ou ne conviennent pas » (SC, 2022c). Les critères du PAS limitent l'utilisation aux demandes particulières ayant trait aux patients ou aux urgences potentielles (SC, 2022c). Les demandes des médecins sont adressées à Santé Canada et sont examinées dans les 24 heures (SC, 2022b).

Les nouveaux antibiotiques et les tests diagnostiques qui les accompagnent ne sont souvent pas introduits sur le marché canadien (Burrows *et al.*, 2021). Un examen des données du PAS entre 2016 et 2021 effectué par Burrows *et al.* (2021) a révélé que « les nouveaux antibiotiques sont rarement demandés par rapport aux médicaments plus anciens non approuvés au Canada ». Le comité a noté que cette absence de demandes peut être dû à ce qui suit : (i) étant donné le caractère urgent et potentiellement mortel de certaines infections bactériennes résistantes, les prescripteurs peuvent choisir de ne pas soumettre de demande parce que le médicament ne serait pas reçu assez rapidement, et (ii) en l'absence d'autorisation et de commercialisation au Canada, les cliniciens ne connaissent pas ces médicaments ou n'ont pas d'expérience en la matière.

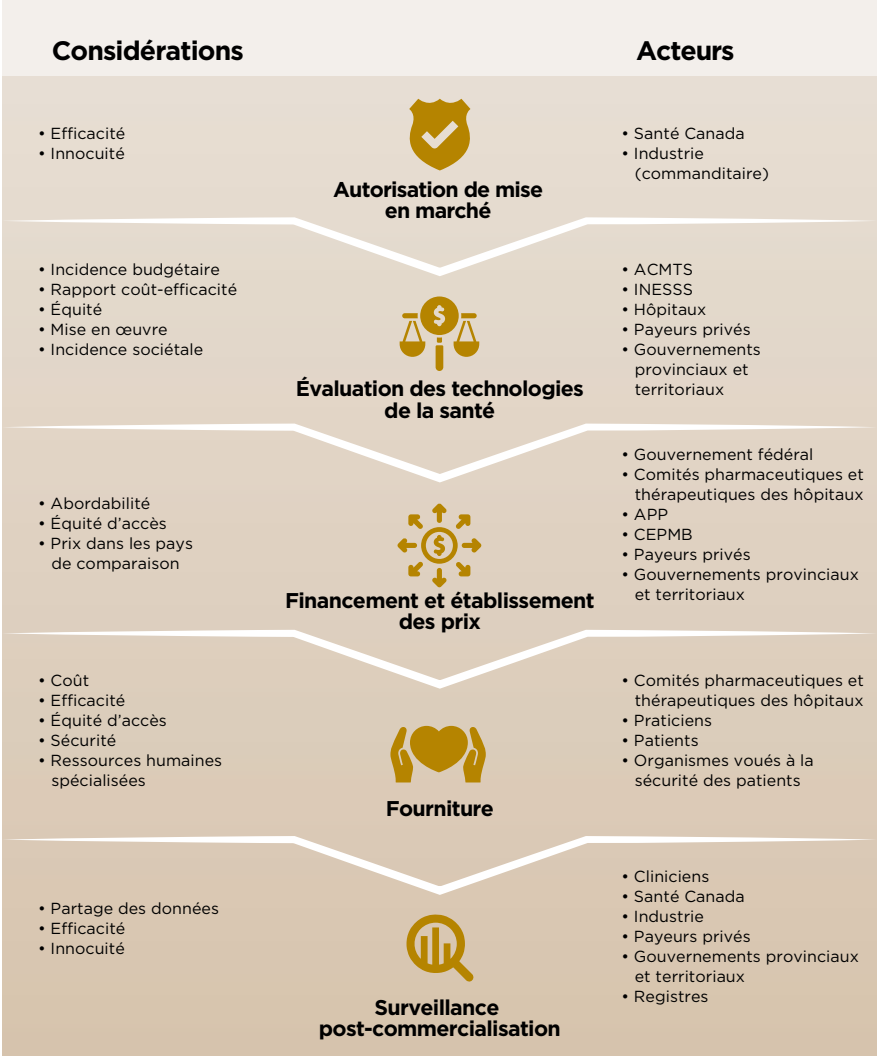
La fragmentation du marché et le coût de l'activité peuvent dissuader les fabricants d'introduire de nouveaux antimicrobiens au Canada

La nécessité de demander une autorisation réglementaire distincte pour le marché canadien, par rapport au processus consolidé d'autorisation de mise en marché établi par l'Agence européenne des médicaments (EMA), pourrait expliquer en partie la disparité entre la disponibilité dans des pays européens de taille similaire et celle qu'on observe Canada (Outterson *et al.*, 2021). Les fabricants peuvent choisir de donner la priorité aux grands marchés, y compris les États-Unis ou l'Union européenne, où un seul processus d'autorisation offre un rendement potentiel du capital investi plus important. Le nombre de demandes d'autorisation réglementaire de nouveaux médicaments au Canada a en effet tendance à être plus faible que celui des demandes présentées aux États-Unis et à l'Union européenne (Shajarizadeh et Hollis, 2015).

Le processus d'autorisation d'un nouveau médicament et de son maintien sur le marché canadien comporte plusieurs étapes clés (figure 2.3). L'autorisation de mise en marché en est la première. Les frais de soumission des médicaments à Santé Canada pour autorisation réglementaire sont d'environ 565 000 $[11], mais les demandeurs peuvent devoir assumer d'autres coûts liés aux frais juridiques et à la préparation de la documentation nécessaire (SC, 2023c). Santé Canada a mis en œuvre plusieurs approches pour soutenir les médicaments innovants tout au long du processus réglementaire, notamment l'examen prioritaire (qui réduit le processus d'autorisation de 355 jours ouvrables à une cible de 180 jours) et l'avis de conformité avec réserves (c.àd. l'autorisation subordonnée à la réalisation d'essais cliniques supplémentaires une fois que le médicament est sur le marché) (SC, 2007, 2009; Burrows *et al.*, 2021). En 2021, Santé Canada a mis à jour sa liste d'*agents pathogènes d'intérêt*, c'est-à-dire ceux pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées ou inexistantes et qui, par conséquent, nécessitent la plus grande innovation sur le plan de la mise au point de médicaments (SC, 2021d). Les médicaments développés pour traiter ces pathogènes peuvent être admissibles à un examen prioritaire.

> « Les fabricants peuvent choisir de donner la priorité aux grands marchés, y compris les États-Unis ou l'Union européenne, où un seul processus d'autorisation offre un rendement potentiel du capital investi plus important. »

11 Par habitant, ce coût est élevé par rapport aux pratiques de la FDA américaine et de l'EMA (EMA, 2023a; FDA, 2023a).



Adapté de CAC (2020)

Figure 2.3 Étapes de l'autorisation et de l'utilisation des médicaments au Canada

Chacune des cinq étapes décrites ci-dessus comporte des considérations distinctes et implique différents acteurs, notamment les agences gouvernementales, les différents ordres de gouvernement, l'industrie et les fournisseurs de soins de santé.

ACMTS – Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
INESSS – Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
APP – Alliance pancanadienne pharmaceutique
CEPMB – Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés

Après l'autorisation réglementaire, les médicaments administrés dans la collectivité comme traitements ambulatoires font l'objet d'une ETS par l'entremise de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et, au Québec, de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin de déterminer si le médicament devrait être remboursé par les régimes publics d'assurance-médicaments (ACMTS, 2020; INESSS, 2021b). Les médicaments à usage exclusivement hospitalier sont systématiquement examinés par l'INESSS, mais pas par l'ACMTS (Gouv. du Qc, 2010; ACMTS, 2020). À l'extérieur du Québec, ce sont les comités pharmaceutiques et thérapeutiques des hôpitaux qui décident des médicaments à inclure dans les listes de médicaments hospitaliers, d'où la variabilité entre les établissements (ACMTS, 2015). Les budgets des hôpitaux sont l'un des facteurs qui influencent l'inclusion de nouveaux médicaments dans les listes de médicaments hospitaliers (Burke *et al.*, 2016). Il existe un processus distinct pour les régimes d'assurance-médicaments privés, qui couvrent de nombreux médicaments administrés dans la collectivité.

Les frais de demande pour le processus d'examen standard de l'ACMTS sont d'environ 80 000 $, tandis que les examens plus complexes ou les médicaments ayant des implications plus larges pour les systèmes de santé peuvent nécessiter des frais plus élevés (ACMTS, 2022b). Au Québec, l'évaluation initiale d'un nouveau médicament par l'INESSS coûte environ 60 000 $ (INESSS, 2021a). Après les processus d'évaluation des ETS, les fabricants entament des négociations collectives sur les prix avec l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP), qui, en tant qu'étape supplémentaire du processus, peut constituer un autre facteur de dissuasion pour l'introduction de médicaments au Canada (Burrows *et al.*, 2021). Ils doivent ensuite procéder à des ententes d'inscription avec chaque province et territoire séparément, une fois que la négociation avec l'APP a été menée à bien (APP, 2019). En outre, les fabricants peuvent être amenés à négocier avec des régimes d'assurance-médicaments privés pour les médicaments prescrits dans la collectivité. Or, il arrive que les petits fabricants ne soient pas en mesure d'investir dans une représentation commerciale dans l'ensemble du pays (SC, 2022a). Les sociétés étrangères risquent quant à elles d'avoir du mal à s'établir sur le marché canadien sans une présence préexistante, tandis que les PME ont du mal à réunir une main-d'œuvre nationale possédant l'expertise nécessaire pour fonctionner efficacement dans le paysage plurigouvernemental des soins de santé au Canada (Canadian Antimicrobial Innovation Coalition, communication personnelle, 2023). Enfin, les prix des médicaments brevetés sont également soumis à la surveillance du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB, 2018), et les plafonds de prix peuvent dissuader les éventuels entrants sur le marché (Canadian Antimicrobial Innovation Coalition, communication personnelle, 2023).

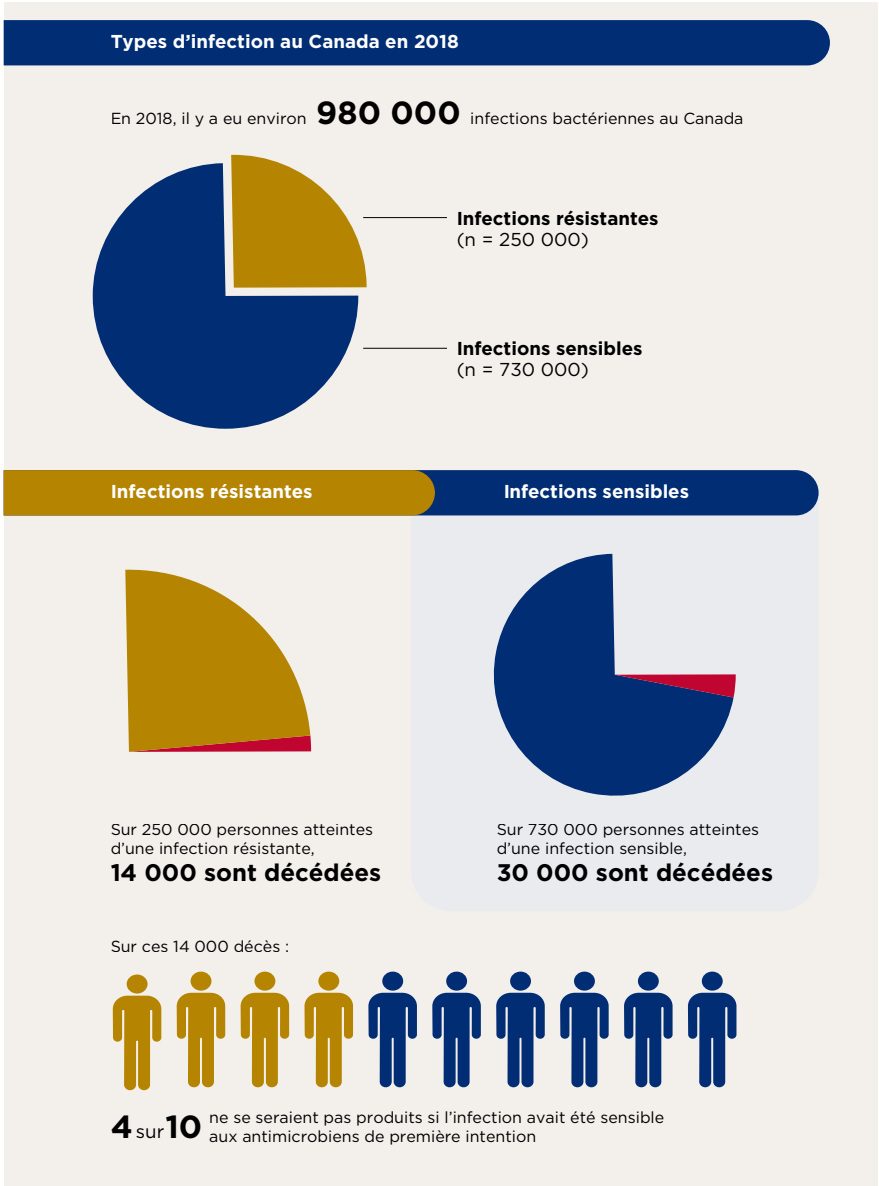
Après l'autorisation au Canada (comme l'exigent d'autres pays), le fabricant doit, le cas échéant, signaler rapidement les effets indésirables graves ou les échecs inattendus dans l'efficacité des nouveaux médicaments (SC, 2019; Nicol, 2019). En outre, chaque année, les fabricants doivent soumettre à Santé Canada une analyse critique des effets indésirables de chacun de leurs médicaments (Nicol, 2019). L'expertise combinée aux dépenses nécessaires pour naviguer dans le système canadien peut dissuader les petites entreprises d'introduire leurs médicaments au pays, ce qui les pousse à en retarder la commercialisation, voire à y renoncer (Shajarizadeh et Hollis, 2015). Dans certains cas, on s'attend en effet à ce que les coûts de mise en marché dépassent les revenus potentiels (Burrows *et al.*, 2021; Boluarte et Schulze, 2022; Canadian Antimicrobial Innovation Coalition, communication personnelle, 2023).

Les défis du marché mondial et canadien entraînent un manque d'accès aux antimicrobiens, ce qui est préjudiciable au Canada et a un impact disproportionné sur les groupes vulnérables

Selon les estimations du comité d'experts du CAC sur les incidences socioéconomiques potentielles de la résistance aux antimicrobiens au Canada, environ un million d'infections bactériennes sont survenues en 2018, dont environ le quart étaient résistantes aux traitements de première intention (CAC, 2019). Parmi les 14 000 décès qui ont suivi une infection résistante, plus de 5 000 étaient directement attribuables à la résistance (CAC, 2019) (figure 2.4).

> « Tout incitatif économique en aval élaboré pour le Canada devrait tenir compte de la manière dont les populations les plus exposées au risque d'infection ou à des effets négatifs sur la santé bénéficieraient d'un tel mécanisme de politique. »

Bien que la RAM constitue un risque pour tout le monde au Canada, certaines populations, y compris les personnes immunodéprimées, sont disproportionnellement exposées au risque d'infection (examiné dans CAC, 2019). Par exemple, les infections fongiques envahissantes sont plus susceptibles d'affecter les patients atteints de cancer, du VIH/sida, les receveurs de greffes d'organes et les populations immunodéprimées ou gravement malades (OMS, 2022c). Les facteurs socioéconomiques associés à un risque accru de contraction de certains types d'infections bactériennes comprennent le fait de vivre dans une collectivité éloignée ou autochtone, des conditions de logements surpeuplés et l'incarcération (King *et al.*, 2022). L'absence de données ne permet pas de comprendre pleinement comment ces facteurs de risque se traduisent en risque d'infection résistante (CAC, 2019; King *et al.*, 2022).



Reproduit du CAC (2019)

Figure 2.4 Infections bactériennes et décès qui en ont résulté au Canada, 2018

Infections bactériennes sensibles et résistantes au Canada et estimations de la mortalité associée en 2018.

Certains groupes démographiques sont plus exposés à certains types d'infections résistantes. Ainsi, les Autochtones sont confrontés à des risques élevés de SARM, tout en faisant face à des disparités persistantes en matière de santé (Muileboom *et al*., 2013; Loewen *et al*., 2017). Les logements surpeuplés et le manque d'eau potable, qui touchent disproportionnellement les Autochtones du Canada, contribuent à la propagation des maladies infectieuses (Cecco, 2021; StatCan, 2022). En outre, des gènes de résistance aux antibiotiques ont été détectés dans des échantillons d'eau de source provenant de communautés des Premières Nations au Canada (Fernando Dinesh *et al*., 2016; Mi *et al*., 2019).

Tout incitatif économique en aval élaboré pour le Canada devrait tenir compte de la manière dont les populations les plus exposées au risque d'infection ou à des effets négatifs sur la santé bénéficieraient d'un tel mécanisme de politique. Il est important de garantir l'accès des communautés autochtones à des antimicrobiens sûrs et efficaces dans le cadre de la mise en œuvre d'une mesure d'incitation canadienne. Le *Plan d'action pancanadien sur la résistance aux antimicrobiens* appelle à une « collaboration avec les partenaires autochtones afin de développer conjointement des actions de lutte contre la RAM qui reconnaissent les cultures, les contextes, les besoins et les priorités uniques des Premières Nations, des Inuits et des Métis » (ASPC, 2023). De même, la Commission de vérité et réconciliation a appelé le gouvernement fédéral à combler les disparités sanitaires entre les communautés autochtones et non autochtones et à prendre en compte des indicateurs comme « les maladies chroniques, la fréquence des cas de maladie et de blessure ainsi que la disponibilité de services de santé appropriés » (CVR, 2015b).

Plus généralement, l'étendue du territoire canadien peut perturber l'accès en temps voulu aux médicaments nécessaires dans les collectivités rurales et éloignées. La politique, le financement et la fourniture des soins de santé publics sont souvent axés sur les centres urbains, ce qui oblige les habitants des régions éloignées à parcourir de longues distances pour accéder aux services de santé publique (Probst *et al*., 2019; Bailey *et al*., 2021). Cette tendance à l'« urbanisme structurel » dans les soins de santé se traduit par des résultats sanitaires négatifs disproportionnés dans les collectivités rurales (Probst *et al*., 2019). La ruralité peut ralentir le diagnostic et la prescription d'antimicrobiens en temps opportun. De nombreux facteurs socioéconomiques se recoupent également avec la ruralité lorsqu'il s'agit de déterminer les risques pour la santé, notamment les niveaux de revenu et de scolarité (Probst *et al*., 2019). La reconnaissance de l'existence de l'urbanisme structurel au sein des systèmes de santé canadiens et la focalisation sur les politiques de mise en œuvre limitant ce biais dans la mesure du possible sont importantes pour tout incitatif économique en aval qui cherche à améliorer l'accès aux nouveaux antimicrobiens pour tous au Canada.

3

Encourager la mise au point et le déploiement d'antimicrobiens améliorés

Constatations du chapitre

- Des incitatifs économiques en aval et en amont sont nécessaires pour accroître l'accès aux nouveaux antimicrobiens au Canada, mais à ce jour, les progrès les plus importants ont été réalisés dans le déploiement d'incitatifs en amont.
- Les exigences en matière d'accès et d'intendance, le niveau de paiement et la certitude pour ceux qui fournissent des incitatifs comme ceux qui les reçoivent sont autant de considérations importantes pour la conception des incitatifs en aval.
- Parmi ces derniers, les abonnements et les garanties de revenus annuels se révèlent les plus prometteurs pour revitaliser le marché des antimicrobiens.

Il est de plus en plus reconnu au niveau international que des incitatifs commerciaux non traditionnels sont nécessaires pour mettre au point des antimicrobiens et les rendre disponibles, étant donné les défis uniques que pose la mise en marché de ces médicaments. Ce besoin est d'autant plus important sur des marchés comme le Canada, où l'accès aux antimicrobiens existants est déjà limité. Au niveau international, les intérêts publics et privés ont reconnu ces défis et se sont efforcés de renforcer la filière des antimicrobiens. Au cours des cinq dernières années, des efforts considérables ont été déployés pour étudier et recommander des mesures d'incitation propres à stimuler l'innovation dans le domaine des antimicrobiens. En général, ces mesures sont de nature financière et ciblent le continuum de l'innovation soit comme incitatif *en amont* pendant la R-D, soit *en aval* pendant la commercialisation (Årdal *et al.*, 2018; Morel *et al.*, 2020).

3.1 Encourager la R-D sur les antimicrobiens en amont et favoriser la mise en marché en aval

Les mesures d'incitation apportent des solutions aux obstacles scientifiques et commerciaux pour soutenir une filière durable de nouveaux antimicrobiens. Les mesures de type en amont favorisent la R-D dans le domaine des antimicrobiens et celles de type en aval favorisent la mise en marché d'antimicrobiens en conférant des perspectives de revenus améliorées, ce qui peut également soutenir la R-D en retour. Le *Plan d'action pancanadien sur la résistance aux antimicrobiens* souligne l'importance des incitatifs à la fois en amont et en aval pour soutenir l'innovation en matière d'antimicrobiens (ASPC, 2023).

Les incitatifs en amont encouragent la R-D dans le domaine des antimicrobiens en fournissant les éléments de base pour les futurs médicaments, qui peuvent ensuite progresser dans la filière

Jusqu'à présent, l'accent a été mis davantage sur les mesures en amont qui fournissent des capitaux pour soutenir la R-D sur les antimicrobiens (c.àd. les incitatifs en amont). Par exemple, CARB-X est un partenariat public-privé mondial à but non lucratif qui finance les étapes initiales de la mise au point d'antibiotiques (CARB-X, 2022b). Il se concentre sur les premiers stades de la mise au point (du développement préclinique initial aux essais cliniques de phase 1) pour les projets de R-D les plus prometteurs, lorsque les développeurs de médicaments sont les plus vulnérables (CARB-X, 2022b, 2023c). Outre les subventions, CARB-X fournit également un soutien scientifique, technique et réglementaire (CARB-X, 2019, 2022b). Jusqu'à présent, le partenariat a soutenu 92 projets avec plus de 400 millions de dollars de subventions et d'assistance technique, accélérant 18 d'entre eux pour atteindre ou dépasser les premiers essais sur l'humain (CARB-X, 2022a, 2022b).

> « Les incitatifs en aval peuvent fonctionner en tandem avec les incitatifs en amont pour soutenir globalement le développement et l'utilisation de nouveaux antimicrobiens. »

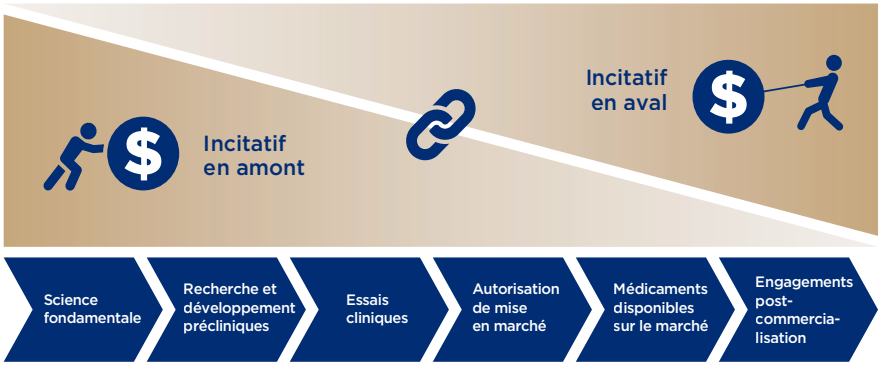
Un autre exemple, dont les activités sont situées en aval de CARB-X, prend la forme du Partenariat mondial pour la recherche et le développement en matière d'antibiotiques (GARDP), constitué par l'initiative Médicaments pour les maladies négligées et l'OMS. Il se concentre sur le développement, le déploiement initial et l'accès dans les pays à revenu faible et intermédiaire (GARDP, 2022b). Pour ce faire, on a recours à un ensemble d'outils financiers, notamment des investissements et des partenariats auprès de développeurs de médicaments à but lucratif plutôt que des subventions (GARDP, 2019, s.d.). La section 6.1 aborde plus en détail les incitatifs en amont et le financement de la recherche sur la résistance aux antimicrobiens (RAM) de manière plus générale.

Les incitatifs en aval constituent une stratégie prometteuse pour introduire de nouveaux antimicrobiens sur le marché canadien

En cas de vaste éclosion d'une infection résistante aux antimicrobiens, l'industrie pharmaceutique aurait de meilleures perspectives de marché pour mettre au point de nouveaux antimicrobiens et pourrait investir en conséquence. Toutefois, le comité a souligné que les délais associés à l'attente d'une éclosion imposeraient des

coûts inacceptables à la société. Dans ce contexte, les incitatifs en aval permettent de mettre au point avec succès de nouveaux antimicrobiens en offrant un meilleur rendement du capital investi ou des revenus garantis (Årdal *et al.*, 2017).

Chatham House (2015) note que « le moment où l'incitatif intervient dans le cycle de mise au point du produit influencera le type d'entreprise ou d'établissement de recherche qui répondra à l'incitatif ». Les incitatifs en aval peuvent fonctionner en tandem avec les incitatifs en amont pour soutenir globalement le développement et l'utilisation de nouveaux antimicrobiens (figure 3.1). Au final, les incitatifs en amont sont essentiels pour motiver les travaux de découverte à un stade initial. Tandis que les incitatifs en aval peuvent également agir sur ce plan : en effet, ils jouent un rôle essentiel dans la réussite de la commercialisation des découvertes et permettent aux fournisseurs de soins de santé comme aux patients d'avoir accès à ces médicaments importants. Une combinaison d'incitatifs de type en amont et en aval est donc nécessaire pour augmenter la R-D antimicrobienne (DRIVE-AB, 2016; O'Neill, 2016; Outterson, 2021b). Les possibilités en vue d'établir un incitatif en aval au Canada font l'objet du reste de ce rapport.



Adapté de Årdal *et al.* (2018)

Figure 3.1 Mesures d'incitation au financement le long du continuum de l'innovation antimicrobienne

Les incitatifs en amont encouragent la R-D sur les antimicrobiens, financent les essais cliniques et sont susceptibles d'améliorer les chances de succès des incitatifs en aval. Bien que les incitatifs en aval ne soient accordés qu'après l'autorisation de mise en marché des nouveaux antimicrobiens admissibles, ils améliorent les perspectives de commercialisation et donc, indirectement, le soutien à la R-D en amont.

3.2 Options d'incitatifs en aval

Divers incitatifs en aval ont été étudiés ou lancés au cours de la dernière décennie (Outterson *et al.*, 2015; Årdal *et al.*, 2017). Le comité a examiné une série de politiques d'incitation en aval, y compris les protections de brevets, les bons, les prix unitaires plus élevés, les abonnements et les garanties de revenus annuels (GRA), et a souscrit au consensus mondial émergent selon lequel les abonnements et les GRA sont les plus prometteurs pour inciter adéquatement les sociétés pharmaceutiques à commercialiser de nouveaux antimicrobiens (voir p. ex., Årdal *et al.*, 2018; Outterson, 2021b). Dans le domaine émergent de la recherche sur les incitatifs en aval, la terminologie varie d'un projet à l'autre et au fil du temps. Par souci de clarté et de cohérence, le présent rapport utilise dans la mesure du possible la terminologie du tableau 3.1.

Tableau 3.1 Caractéristiques des incitatifs en aval

Type d'incitatif économique en aval	Incitatif adéquat?	Garantie d'accès?	Abordabilité pour les patients et les hôpitaux?	Dispositions relatives à l'intendance?	Certitude suffisante pour le fabricant et le fournisseur de l'incitatif?
Abonnement	✓	✓	✓	✓	✓
Revenus annuels garantis	✓	✓	✓	✓	✓
Extension de brevet	✗	✗	✗	✗	✗
Bon	✓	✗	✗	✗	✗
Prix unitaire plus élevé	✗	✗	✗	✗	✗

3.2.1 Options d'incitatifs en aval les plus prometteuses

Les abonnements et les GRA sont deux versions légèrement différentes des *incitatifs dissociés*, c'est-à-dire des incitatifs où le remboursement et le volume des ventes sont découplés. Ces deux types d'incitatifs ont fait l'objet de projets pilotes, sous la forme d'abonnements au Royaume-Uni et de GRA en Suède. Bien que ces incitatifs en aval aient été mis au point pour refléter des contextes nationaux précis régissant des objectifs de programme propres à chaque pays, le comité est d'avis que les deux peuvent fournir des informations précieuses pour

élaborer des propositions comparables au Canada. Le projet pilote britannique a été mis en œuvre uniquement en Angleterre (à l'exclusion du Pays de Galles, de l'Écosse et de l'Irlande du Nord) et visait à améliorer les conditions du marché des antibiotiques en offrant un niveau de paiement relativement élevé (par voie d'abonnement). Inversement, le projet pilote suédois visait à mettre sur le marché des antibiotiques innovants déjà en existence (c.àd. déjà approuvés par l'EMA) par l'intermédiaire d'une GRA, et proposait à cette fin un niveau de paiement relativement faible (PHAS, 2020; NICE, 2021; Brennan *et al.*, 2022).

Les abonnements et les GRA sont les incitatifs les plus prometteurs, car ils permettent de garantir l'accès à de nouveaux antimicrobiens importants

Les abonnements prévoient des paiements annuels réguliers aux fabricants, quel que soit le volume des ventes (Outterson, 2021b). Par exemple, le programme d'abonnement pilote du Royaume-Uni a rémunéré les fabricants en échange de l'approvisionnement en antimicrobiens précis de grande valeur. Deux antibiotiques ont été sélectionnés à l'issue d'un appel d'offres : la ceftazidime/l'avibactam et le céfidérocol. Les entreprises qui fournissent ces médicaments reçoivent toutes deux un revenu annuel fixe qui ne dépend pas des ventes (sous réserve d'un maximum de 10 millions de livres sterling par médicament, soit environ 17 millions de dollars) (Brennan *et al.*, 2022). Aux États-Unis, le projet de loi PASTEUR *(Pioneering Antimicrobial Subscriptions to End Upsurging Resistance)*, proposé au Congrès en 2021, repose également sur un modèle d'abonnement (U.S. Congress, 2021).

> « Le comité a souligné que les abonnements et les GRA ont de nombreuses caractéristiques en commun et convergent presque entièrement lorsque la garantie de revenus est fixée à un niveau censé stimuler l'innovation. »

En revanche, les GRA garantissent un revenu annuel en échange de l'approvisionnement sécurisé d'un nouvel antimicrobien, mais autorisent également des ventes supplémentaires susceptibles de générer des revenus additionnels (PHAS, 2020). En 2019, la Suède a lancé son programme pilote de GRA pour garantir l'accès à certains nouveaux antibiotiques en milieu hospitalier (PHAS, 2020). Le gouvernement suédois a ainsi garanti un revenu de 4 millions de couronnes suédoises (environ 600 000 $) pour chaque antibiotique répondant à ses critères prédéfinis. Cinq antibiotiques ont été retenus (PHAS, 2020). Le Japon en est également aux premiers stades de l'élaboration d'un incitatif en aval assorti de GRA (MHLW, 2023).

Le comité a souligné que les abonnements et les GRA ont de nombreuses caractéristiques en commun et convergent presque entièrement lorsque la garantie de revenus est fixée à un niveau censé stimuler l'innovation (tableau 3.2). Dans ce cas, la différence entre les deux dépend de qui paie et de qui profite lorsque la demande est élevée. Dans un système de GRA, le fabricant est rémunéré pour chaque unité supplémentaire vendue, alors que dans un système d'abonnement, le contrat devrait probablement être renégocié. Lorsqu'ils sont fixés à un niveau susceptible de stimuler l'innovation, ces incitatifs en aval devraient offrir une certitude suffisante aux investisseurs pour attirer des capitaux privés dans cet espace, conférant ainsi un effet multiplicateur souhaitable (Brennan *et al.*, 2022).

Tableau 3.2 Caractéristiques des abonnements et des garanties de revenus annuels (GRA)

	Abonnement	GRA fixée pour stimuler l'innovation
Total des revenus	Même revenu annuel total anticipé par médicament, sur la base de la valeur	
Fixation du prix	Prix unitaire fixé contractuellement entre le gouvernement et le fabricant à un niveau permettant de soutenir l'intendance **OU** Prix unitaire fixé selon les mécanismes habituels (c.-à-d. que l'intendance n'entre pas en ligne de compte)	
Approvisionnement et remboursement	Selon les mécanismes habituels	
Exigences en matière d'accès et d'intendance	Les mêmes conditions peuvent être appliquées	
Scénarios de consommation extrême (c. à d. lorsque la demande est plus élevée que prévu)	Une clause contractuelle est déclenchée lorsqu'un montant plus élevé doit être versé au fabricant	Lorsque les revenus provenant des ventes d'unités dépassent la garantie de revenus, le fabricant conserve l'excédent

Dans les deux modèles, les fabricants peuvent être tenus de respecter des exigences contractuelles qui appuient les objectifs d'intendance (Årdal *et al.*, 2021; NICE, 2022a, 2022e). Ces modèles peuvent également être conçus pour favoriser un accès adéquat, opportun et équitable aux nouveaux antimicrobiens, comme cela a été fait au Royaume-Uni et en Suède (NHS, 2020b; PHAS, 2020). Par exemple, dans le programme suédois, les bénéficiaires sont tenus de respecter les normes suivantes :

- délivrer les médicaments demandés aux hôpitaux dans un délai de 24 heures;

- détenir en Suède des stocks équivalant au double du chiffre d'affaires du trimestre précédent, ou à au moins deux semaines de traitement (selon la plus grande de ces valeurs), pour chaque hôpital suédois de soins actifs;
- rendre compte des ventes et des livraisons trimestrielles;
- démontrer les capacités d'entreposage, de livraison et d'établissement de rapports;
- accumuler les stocks requis dans les trois mois suivant le début du contrat (et démontrer l'existence des stocks avant de pouvoir toucher la contrepartie financière) (PHAS, 2020).

3.2.2 Autres types d'incitatifs en aval

L'extension des brevets, les bons et l'augmentation des prix unitaires ont été jugés moins efficaces pour relever les défis actuels du marché.

La protection des brevets ne constitue pas une incitation suffisante pour motiver le secteur privé

Depuis 2017, le Canada a délivré des prolongations de brevet allant jusqu'à deux ans pour les nouveaux médicaments dans le cadre de l'Accord économique et commercial global entre le Canada et l'Union européenne (SC, 2017a). Malgré cette protection supplémentaire des brevets, peu de nouveaux antibiotiques lancés sur le marché mondial entre 2010 et 2019 ont été commercialisés au Canada, comme l'indique le chapitre 2 (Outterson, 2021b). La modélisation de l'impact des prolongations de brevets de cinq ans a également montré que ce type d'incitatif était insuffisant pour amener de nouveaux antibiotiques sur le marché (Towse *et al.*, 2017).

Les protections conférées par un brevet encouragent également les fabricants à promouvoir les ventes, ce qui peut aller à l'encontre des principes d'intendance nécessaires pour lutter contre la RAM (Schulman, 2009). Lorsque de solides programmes d'intendance des antimicrobiens sont en place, ces protections ne contribuent guère à améliorer l'accessibilité et la disponibilité sur le marché, car les ventes d'antibiotiques restent faibles pendant une période d'exclusivité prolongée[12] compte tenu de la faible croissance de l'utilisation des antibiotiques (Chatham House, 2015; Årdal *et al.*, 2018). En outre, puisque les avantages des prolongations de brevets s'accroissent à la fin de la durée de brevet standard, les sociétés pharmaceutiques ne tiennent pas compte de ces avantages lointains et incertains dans leurs analyses financières (Kesselheim et Outterson, 2010; Chatham House, 2015).

12 Les brevets sur les nouveaux médicaments offrent aux fabricants une *période d'exclusivité* pendant laquelle les concurrents ne peuvent pas vendre le même médicament. Après l'expiration des brevets, les médicaments peuvent être commercialisés comme génériques et la concurrence entraîne souvent une baisse substantielle du coût des médicaments (SC, 2021a).

Les modèles de bons créent une incertitude financière considérable et ne garantissent pas l'accès

Les bons sont des récompenses accordées aux entreprises qui mettent sur le marché un antimicrobien innovant (Årdal *et al.*, 2018). Contrairement à la protection par brevet propre aux antimicrobiens décrite ci-dessus, les bons d'exclusivité transférables permettent aux fabricants de prolonger l'exclusivité de l'un ou l'autre de leurs médicaments les plus lucratifs ou de vendre le bon à un autre détenteur de brevet (Årdal *et al.*, 2018; Dutescu et Hillier, 2021). Les bons d'exclusivité transférables peuvent également varier considérablement en ce qui a trait à la contrepartie qu'ils offrent, car la valeur d'une prolongation d'un an serait basée sur les ventes annuelles du médicament le plus vendu — bien que sur le point de devenir un générique — sur un marché particulier (Outterson et McDonnell, 2016). De tels bons pourraient motiver l'innovation antimicrobienne, mais à un coût imprévisible et potentiellement élevé pour les gouvernements et les systèmes de santé. Comme l'ont noté Outterson *et al.* (2007), « une prolongation de brevet de deux ans […] pour les dix médicaments les plus vendus mettrait plus de 125,3 milliards de dollars de ventes annuelles mondiales à l'abri de la concurrence des génériques ». Toutefois, de tels bons n'ont pas encore été mis en œuvre et le débat se poursuit sur les coûts réels d'une telle approche (Dubois *et al.*, 2022; Gouv. des Pays-Bas, 2022). Les analyses de Dubois *et al.* (2022) suggèrent que les coûts des bons sont souvent surestimés. Les auteurs proposent donc de déterminer un prix fixe pour le bon, d'inviter les acheteurs potentiels à faire une offre basée sur la durée de la prolongation et de l'attribuer au soumissionnaire qui demande le moins d'années de prolongation (Dubois *et al.*, 2022).

> « Le modèle de prix unitaire plus élevé pose des problèmes d'abordabilité et d'accessibilité dans les pays à revenu faible et intermédiaire; il pourrait présenter les mêmes défis au Canada dans le contexte des soins ambulatoires pour les personnes ne bénéficiant pas d'une assurance-médicaments (O'Neill, 2015a). »

Les bons ont été critiqués parce qu'ils ne garantissent pas l'accès ni l'accessibilité financière, et parce qu'ils imposent des coûts incertains aux systèmes de santé (Anderson *et al.*, 2022; Gouv. des Pays-Bas, 2022; Årdal *et al.*, 2023). Ils ont également été critiqués pour leur incapacité à aligner avec précision le montant de la contrepartie offerte sur la valeur clinique du nouvel antimicrobien, bien que l'ajustement de la durée de la prolongation de l'exclusivité offre une certaine

marge de manœuvre à cet égard (Anderson *et al*., 2022; Dubois *et al*., 2022). Les bons peuvent également être impopulaires auprès du public et pourraient même être considérés comme contraires à l'éthique, étant donné que les coûts des antimicrobiens sont absorbés par les patients ayant besoin d'accéder à un médicament qui n'est pas devenu générique en raison du bon (Outterson et McDonnell, 2016; Årdal *et al*., 2018; SC, 2022a). En outre, étant donné qu'un bon représente un paiement unique, il serait difficile de retirer l'avantage si un nouvel antimicrobien cessait de répondre aux attentes du programme d'incitation (Årdal *et al*., 2018).

Malgré ces critiques, les bons ont été largement discutés dans le contexte européen, car ils renforcent l'argument en faveur de l'investissement dans la mise au point d'antimicrobiens, n'exigent pas de financement initial et sont sans doute plus faciles à mettre en œuvre dans l'ensemble de l'UE que les incitatifs sous forme d'abonnement ou de GRA (EFPIA, 2021; Dubois *et al*., 2022; Commission européenne, 2023). Dans l'UE, les bons sont considérés comme complémentaires à d'autres initiatives, comme les évaluations des technologies de la santé (ETS) au niveau national et les réformes du remboursement (EFPIA, 2021). L'industrie pharmaceutique européenne considère les bons comme un modèle d'incitation viable (EFPIA, 2021). Ainsi, en mai 2023, la Commission européenne a recommandé un programme de bons ciblant les antimicrobiens dans le cadre de sa législation pharmaceutique révisée (Commission européenne, 2023).

Des prix unitaires plus élevés pour les volumes de vente prévus ne génèrent pas de marchés rentables

Il est relativement simple d'offrir un paiement unitaire plus élevé pour les nouveaux antimicrobiens — une approche actuellement utilisée en France et en Allemagne (Gotham *et al*., 2021). En Allemagne, le recours aux essais cliniques de non-infériorité (section 2.1) entraîne un prix de remboursement automatique égal au prix de remboursement des antibiotiques de comparaison, qui sont génériques. Reconnaissant que les antibiotiques peuvent avoir une valeur supérieure à ce que les données cliniques démontrent, la France et l'Allemagne autorisent leurs fabricants à justifier des prix plus élevés. Par exemple, en Allemagne, un antibiotique peut être classé comme médicament « de réserve », ce qui signifie que son prix unitaire est déterminé par la négociation (Dagmar Reitenbach, communication personnelle, 2022). Ainsi, fin 2022, quatre médicaments brevetés étaient qualifiés d'antibiotiques de réserve (Dagmar Reitenbach, communication personnelle, 2022).

En France, des dispositions spéciales ont été établies pour les antibiotiques comprenant de nouvelles substances actives afin d'en garantir l'achat à un prix égal ou supérieur au niveau de paiement le plus bas en Allemagne, au Royaume-Uni, en Italie et en Espagne (CEPS et Leem, 2021). Les entreprises peuvent également faire valoir qu'un prix plus élevé est justifié (CEPS et Leem, 2021). En milieu hospitalier, il existe des dispositions spéciales pour les nouveaux antibiotiques à coût élevé, qui permettent à ces médicaments d'être remboursés séparément (ATIH, 2023). Le modèle de prix unitaire plus élevé pose des problèmes d'abordabilité et d'accessibilité dans les pays à revenu faible et intermédiaire; il pourrait présenter les mêmes défis au Canada dans le contexte des soins ambulatoires pour les personnes ne bénéficiant pas d'une assurance-médicaments (O'Neill, 2015a). Ce modèle incite également les entreprises commanditaires à augmenter les ventes unitaires (Chatham House, 2015).

L'incertitude entourant les revenus générés par les antimicrobiens à coût élevé découle de la prévalence inconnue des infections futures. Comme le résument Towse *et al.* (2017) :

> *Une forte croissance de la prévalence des agents pathogènes — et donc de l'utilisation des médicaments — entraînerait des coûts élevés pour les hôpitaux dans les régions épidémiques où l'utilisation de traitements antibiotiques coûteux se révèle nécessaire, exposant ainsi les systèmes de santé locaux à un risque financier considérable. Ce risque de charge financière importante pourrait constituer un obstacle à l'utilisation d'un nouvel antibiotique lors d'une éclosion… Dans le même temps, une faible croissance de la prévalence des agents pathogènes et une faible utilisation des médicaments produiraient des revenus à vie insuffisants pour inciter les fabricants à investir dans de futurs antibiotiques.*

Les nouveaux antibiotiques sont soumis à des restrictions d'utilisation strictes afin de favoriser une intendance efficace, ce qui déstabilise encore davantage ce modèle financier et crée un besoin par rapport à des prix encore plus élevés (Towse *et al.*, 2017).

Une bonne conception est essentielle au succès de tout incitatif en aval

Le tableau 3.1 résume les forces et les faiblesses des options d'incitatifs en aval examinées ci-dessus, en soulignant les avantages potentiels des abonnements et des GRA. Ces deux derniers peuvent être personnalisés pour s'adapter au paysage complexe des systèmes de soins de santé au Canada. Chacun peut fournir un incitatif suffisamment important pour susciter l'arrivée de nouveaux antimicrobiens sur le marché canadien et même encourager la R-D et la

commercialisation de nouveaux antimicrobiens à l'avenir. À l'aide de critères prédéterminés, ils peuvent être dimensionnés de façon à ce que les nouveaux antimicrobiens ayant le plus d'impact reçoivent le paiement le plus élevé (voir la section 5.3). Les deux modèles peuvent être ajustés précisément aux besoins du pays, aux avantages d'un nouvel antimicrobien particulier et au niveau de contrepartie approprié.

On a reproché à toutes les approches ci-dessus d'avoir causé le transfert d'importantes sommes à l'industrie pharmaceutique pour des médicaments n'ayant pas démontré leur supériorité par rapport aux traitements existants, en particulier pour les patients qui n'ont pas d'autres options de traitement (Fugh-Berman *et al.*, 2022; Glover *et al.*, 2022; Ramachandran et Powers, 2022). Les critiques notent que, pour certains des nouveaux antimicrobiens qui n'ont pas connu de succès commercial au cours des dernières années, l'échec est davantage attribuable à leur absence d'efficacité chez les patients (et donc aux faibles taux de prescription), plutôt qu'aux problèmes du marché des antimicrobiens (Ramachandran et Powers, 2022). La conception des essais cliniques peut exclure des groupes de patients importants ou inclure peu de patients atteints d'infections résistantes (Fugh-Berman *et al.*, 2022). De même, elle peut également ne pas offrir aux prescripteurs une garantie suffisante de l'utilité (et de la supériorité) de ces médicaments pour répondre aux besoins des patients (Ramachandran et Powers, 2022). Les mesures pilotes d'incitatifs en aval ont permis de financer des médicaments qui, tout en conférant une utilité appréciable, ne sont sans doute pas aussi innovateurs que les futurs médicaments hypothétiques nécessaires pour relever efficacement le défi de la RAM croissante (Glover *et al.*, 2022). Ainsi, la mise en place de garanties appropriées pour les fonds publics, l'établissement de mécanismes qui continuent à recueillir des données probantes au fil du temps et l'ajustement des paiements en conséquence sont des considérations importantes pour la conception des incitatifs en aval et sont abordés dans les chapitres suivants.

4

Coûts et avantages d'un incitatif économique en aval

Constatations du chapitre

- Les antimicrobiens sont extrêmement précieux pour les patients comme les systèmes de santé. Ils offrent des options de traitement prophylactique et actif pour protéger la société contre le risque infectieux.
- Il est de plus en plus admis que la valeur des nouveaux antimicrobiens pour le public dépasse le coût des mesures d'incitation à leur développement.
- Pour payer sa juste part dans le cadre d'un incitatif économique mondial en aval, le Canada devrait contribuer de 14,5 à 18 millions de dollars en moyenne par an et par nouvel antimicrobien pendant 10 ans.

La recherche suggère que la valeur sociétale des nouveaux antimicrobiens dépasse de loin les coûts d'incitation à leur développement. Il n'en reste pas moins que le calibrage du niveau d'incitation approprié est un élément fondamental de la conception d'abonnements et de garanties de revenus annuels (GRA) efficaces. Il existe une différence importante entre le niveau d'incitation nécessaire pour obtenir l'accès aux antimicrobiens existants — mais qui ne sont pas actuellement approuvés ou disponibles au Canada — et le niveau nécessaire pour encourager la recherche, le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments.

4.1 La valeur réelle des nouveaux antimicrobiens

Il est essentiel de comprendre la valeur des antimicrobiens pour évaluer les arguments en faveur des incitatifs économiques en aval. Si les antimicrobiens confèrent une multitude d'avantages largement reconnus, la quantification de la valeur qu'ils représentent n'en est encore qu'à ses débuts.

4.1.1 Valeurs d'usage et de non-usage

Les antimicrobiens présentent des avantages importants pour les patients et la société. Ils réduisent la morbidité et la mortalité des patients, ce qui, en retour, aide la collectivité en permettant aux patients de reprendre leur travail et leur vie de famille (Karlsberg Schaffer *et al.*, 2017). Cependant, les avantages des antimicrobiens vont bien au-delà de ces effets immédiats, d'une manière qui les distingue des autres médicaments (figure 4.1). Ils agissent notamment en réduisant la transmission des maladies infectieuses, en protégeant contre le risque d'éclosions futures et en rendant les interventions médicales plus sûres.

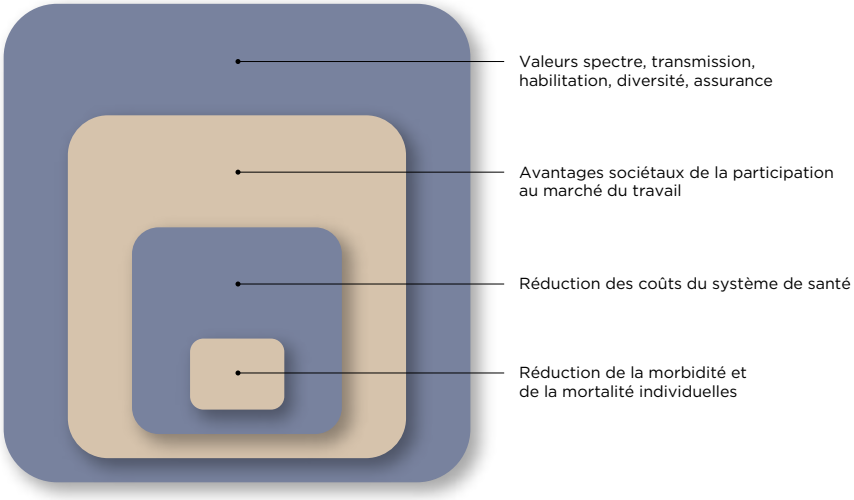


Figure 4.1 Valeur des nouveaux antimicrobiens

Les nouveaux antimicrobiens visent à conférer des avantages aux patients en réduisant la morbidité et la mortalité. Ces avantages permettent à leur tour de réduire les coûts pour les systèmes de soins de santé. Une santé améliorée signifie que les patients et les soignants peuvent retourner plus rapidement sur le marché du travail, ce qui se traduit par des avantages économiques pour la société (Karlsberg Schaffer *et al.*, 2017). Les nouveaux antimicrobiens créent également une série d'avantages plus larges appelés valeurs STEDI : spectre, transmission, habilitation, diversité et assurance (Outterson et Rex, 2020).

Les antimicrobiens ont une valeur exceptionnellement élevée en tant que traitements de routine qui sauvent des vies

Comme l'a déclaré John H. Rex, membre du comité, médecin et développeur de médicaments spécialisé dans la résistance aux antimicrobiens (RAM) :

> *Si les antibiotiques étaient considérés comme l'équivalent des médicaments anticancéreux — mais avec un effet curatif! — nous n'aurions aucun mal à leur attribuer une valeur égale à plusieurs années de vie retrouvées. Cependant, comme les antibiotiques sont si efficaces depuis au moins les années 1950, la plupart des adultes ne se rendent pas compte qu'une pneumonie ou une infection cutanée apparemment simple pourrait être fatale.*
>
> Årdal *et al.* (2020)

Les données américaines montrent que les maladies infectieuses ont causé 797 décès pour 100 000 habitants en 1900, et que ce chiffre est tombé à 36 décès pour 100 000 habitants en 1980 (Armstrong *et al*., 1999). Si les raisons de ce déclin sont complexes, il est largement admis que l'avènement des antibiotiques a joué un rôle clé (Hinman, 1990; Armstrong *et al*., 1999; Adedeji, 2016). Le CAC (2019) a constaté qu'en 2018, les antibiotiques de première intention ont sauvé au moins 17 000 vies au Canada, tout en rendant possible une activité économique nationale de 6,1 milliards de dollars. La valeur des antimicrobiens efficaces augmentera donc au fur et à mesure que le taux et l'étendue de la RAM s'accroîtront.

Les antibiotiques présentent de nombreuses caractéristiques particulières qui les distinguent des autres médicaments

Les valeurs sociétales positives associées aux antibiotiques sont résumées dans l'acronyme STEDI (*spectrum, transmission, enablement, diversity, and insurance*, soit spectre, transmission, habilitation, diversité et assurance). Cet acronyme apparaît pour la première fois dans Outterson et Rex (2020), sur la base des travaux de Karlsberg Schaffer *et al.* (2017) et de Rothery *et al.* (2018). Chacune de ces valeurs met en évidence un attribut distinct associé aux médicaments antibiotiques.

- **Spectre :** Lorsque les antibiotiques à large spectre existants sont remplacés par de nouveaux antibiotiques à spectre étroit, moins de bactéries bénéfiques naturellement présentes dans le corps humain sont tuées et moins de RAM se développe dans le microbiome (Karlsberg Schaffer *et al*., 2017).
- **Transmission :** Les antibiotiques créent de la valeur lorsqu'ils suppriment ou réduisent la propagation d'un agent pathogène donné (Karlsberg Schaffer *et al*., 2017).
- **Habilitation :** Les antibiotiques facilitent la prestation d'un large éventail de traitements et d'interventions comme les opérations chirurgicales, les greffes d'organes et la chimiothérapie. En l'absence d'antibiotiques efficaces, nombre de ces interventions seraient jugées trop risquées pour être réalisées (CAC, 2019). Les patients qui subissent ces interventions sans antibiotiques pourraient voir leur état de santé se dégrader en raison de l'augmentation des taux d'infection, avec une hausse de la morbidité et de la mortalité à la clé (Teillant *et al*., 2015).

- **Diversité :** Lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement d'un agent pathogène donné, les nouveaux antibiotiques qui sont distincts des antibiotiques existants ralentissent l'évolution de la résistance, préservant ainsi la valeur et l'utilité des médicaments existants (Karlsberg Schaffer *et al.*, 2017). Karlsberg Schaffer *et al.* (2017) ont introduit le terme « valeur d'action nouvelle » pour décrire un concept connexe — « la valeur potentielle associée à un antibiotique ayant un mécanisme d'action nouveau ou unique ou représentant une nouvelle structure chimique, c'est-à-dire premier de sa classe, qui fournira des "avantages subsidiaires" ».
- **Assurance :** Les nouveaux antibiotiques sont précieux même lorsqu'ils ne sont pas utilisés, car leur stockage en cas d'éclosion constitue une assurance pour la santé publique (Karlsberg Schaffer *et al.*, 2017; Rothery *et al.*, 2018). Rothery *et al.* (2018) notent deux composantes de cette valeur d'assurance : la valeur de conservation des médicaments pour les besoins futurs et la valeur d'évitement des résultats catastrophiques en cas d'éclosion.

Lorsqu'il s'agit de nouveaux antimicrobiens, l'assurance est une valeur particulièrement importante

La disponibilité des antibiotiques offre une mesure générale de protection et de sécurité à la société et permet aux soins médicaux modernes de se poursuivre comme prévu (Rex et Outterson, 2016). Rex et Outterson (2016) considèrent que le développement et le déploiement d'antibiotiques pour lutter contre les infections s'apparentent à la prévention et à la lutte contre les incendies. Dans cette analogie, les infections agissent comme un feu qui se propage rapidement. La disponibilité d'une réserve d'eau (antibiotiques) et de pompiers (personnel médical) doit être assurée avant le déclenchement de l'incendie. Cet exemple illustre la valeur d'assurance des antibiotiques, comparable à celle d'un service de pompiers, même si l'éclosion potentielle (ou l'incendie) ne se produit jamais. La pandémie de COVID-19 n'a fait que souligner la valeur d'assurance des dépôts médicaux efficaces. Les effets négatifs d'une maladie transmissible généralisée et incurable sur les personnes, les collectivités et les économies ont été vivement ressentis depuis le début de l'année 2020; les programmes thérapeutiques et de vaccination efficaces auront permis de réduire la mortalité (Jabłońska *et al.*, 2021; Najjar-Debbiny *et al.*, 2023).

4.1.2 Estimer la valeur des nouveaux antimicrobiens

Les approches actuelles de l'évaluation des médicaments ne tiennent pas suffisamment compte de la valeur des antimicrobiens et ont contribué aux défaillances du marché qui caractérisent ce secteur (section 2.1).

De nombreux avantages des nouveaux antimicrobiens sont sous-évalués dans les évaluations standard des technologies de la santé (ETS)

Lorsque les décideurs envisagent de financer un nouveau médicament, ils comparent généralement les coûts et les effets du nouveau médicament à ceux des options existantes utilisées pour le même traitement. Ainsi, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande le remboursement lorsqu'un nouveau médicament présente « un avantage clinique comparable ou supplémentaire et un coût/coût-efficacité acceptable par rapport à un ou plusieurs comparateurs appropriés » (ACMTS, 2020). Bon nombre d'antibiotiques sur lesquels les systèmes de santé comptent régulièrement de nos jours ont été découverts il y a plusieurs dizaines d'années; leur production est relativement peu coûteuse et n'est plus en cours de brevet. Par conséquent, leur coût d'achat est minime (Gouv. de l'Ont., 2022). En outre, il est courant d'utiliser un antibiotique pour des infections autres que celles pour lesquelles il est indiqué. Voilà qui peut considérablement contribuer à sa valeur globale, mais n'est pas reconnu dans les ETS standard (Karlsberg Schaffer *et al.*, 2017). Cette démarche est donc insuffisante lorsqu'il est question de nouveaux antibiotiques, car elle exclut les attributs STEDI. Par conséquent, les ETS ont tendance à sous-estimer la valeur réelle des nouveaux antibiotiques.

> « Dans cette analogie, les infections agissent comme un feu qui se propage rapidement. La disponibilité d'une réserve d'eau (antibiotiques) et de pompiers (personnel médical) doit être assurée avant le déclenchement de l'incendie. Cet exemple illustre la valeur d'assurance des antibiotiques, comparable à celle d'un service de pompiers, même si l'éclosion potentielle (ou l'incendie) ne se produit jamais. »

Beaucoup ont plaidé en faveur d'élargir l'approche de l'évaluation pour qu'elle tient en compte les valeurs sociétales au sens large des nouveaux antibiotiques, y compris leur incidence sur les taux futurs de RAM au niveau national (voir p. ex., Årdal *et al.*, 2018; Colson *et al.*, 2021). Cependant, il peut être difficile de démontrer la valeur et les avantages supplémentaires apportés par les nouveaux antimicrobiens étant donné les limites des essais cliniques dans ce

domaine. Le National Institutes for Heath and Care Excellence (NICE), dans le cadre du projet pilote d'abonnement du Royaume-Uni, est la seule organisation qui s'est efforcée d'estimer la valeur globale des antimicrobiens pour tous les attributs STEDI (encadré 4.1). Les estimations ont été calculées à l'aide de la modélisation économique ainsi qu'à l'expertise du comité associé au projet. L'évaluation de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS, 2016) du ceftolozane/tazobactam a également adopté une approche plus large pour en estimer la valeur. Tout en notant que le médicament n'est pas rentable si l'on considère uniquement les avantages cliniques, l'Institut a finalement recommandé son utilisation dans un ensemble limité de circonstances en fonction de la valeur fournie au niveau de la population. Entre autres, on a reconnu l'intérêt de diversifier les options thérapeutiques et de rendre disponible l'un des rares antibiotiques efficaces pour traiter les infections à Gram négatif résistant aux autres médicaments (INESSS, 2016).

Encadré 4.1 Estimations de la valeur des nouveaux antimicrobiens

Les années de vie ajustées en fonction de la qualité, ou AVAQ, sont largement utilisées pour comparer le rapport coût-efficacité des médicaments, en tenant compte à la fois de la morbidité et de la mortalité (Jaswal, 2013; CCNDS, s.d.). Les analyses coût-efficacité évaluent les coûts supplémentaires liés à l'obtention d'une année de santé supplémentaire (une AVAQ) en utilisant un médicament particulier par rapport à un ou plusieurs traitements de rechange (mesurés en dollars par AVAQ) (Jaswal, 2013). Cette comparaison permet aux décideurs de déterminer si les gains sanitaires conférés par un nouveau médicament sont égaux ou supérieurs aux gains auxquels on renonce en réduisant les dépenses pour un médicament existant (Claxton *et al.*, 2008). Au Canada et ailleurs, les ETS présentent les résultats en AVAQ comme mesure de comparaison (ACMTS, 2017; NHS, 2021a). Dans le cadre du projet pilote d'abonnement au Royaume-Uni, le NICE a estimé la valeur totale de santé publique de deux antibiotiques en AVAQ. Toutefois, les analyses coût-efficacité (coût par AVAQ) n'ont pas été incluses, car aucune hypothèse sur le prix des nouveaux antimicrobiens n'a été formulée.

(continue)

(a continué)

Le tableau ci-dessous résume les résultats de l'ETS du NICE pour les deux nouveaux antimicrobiens financés dans le cadre de son projet pilote d'incitatif économique en aval fondé sur l'abonnement : le ceftazidime-avibactam et le céfidérocol (NICE, 2022a, 2022b, 2022c, 2022e). Pour ces deux médicaments, les estimations suggèrent une valeur pour la société de plusieurs centaines de millions de livres sur une période de 20 ans. La valeur annuelle implicite indique également qu'un paiement contractuel annuel maximal de 10 000 000 £ (Leonard *et al.*, 2023) offre un bon rapport qualité-prix. La répartition des AVAQ entre les domaines de bénéfices n'a pas été fournie.

	Ceftazidime-avibactam	Céfidérocol
Coût de renonciation pour la santé	20 000 £ par AVAQ	
AVAQ totales par année pendant le contrat de 10 ans	530	970
Valeur annuelle implicite (10 premières années)	10 600 000 £	19 400 000 £
AVAQ totales sur 20 ans	8 880	16 200
Valeur totale implicite (sur 20 ans)	177 600 000 £	324 000 000 £
Valeur du spectre	Aucune : il s'agit d'un antibiotique à large spectre	
Valeur de transmission	Aucune (incertain) : les effets peuvent aller à l'encontre les uns des autres, et si l'utilisation de ces nouveaux antimicrobiens peut entraîner une réduction de la durée des hospitalisations (et donc de la transmission), la mortalité pourrait également être réduite, ce qui pourrait alors augmenter la durée des hospitalisations (et donc la possibilité de transmission)	
Valeur d'habilitation	Incluse (partiellement) : libération des ressources hospitalières; amélioration du traitement des infections postopératoires	
Valeur de diversité	Exclue	
Valeur d'assurance	Incluse (partiellement) : exploration d'un scénario dans lequel apparaît un nouvel agent pathogène qui ne réagit qu'au traitement par ce médicament	

L'estimation de la valeur des nouveaux antimicrobiens représente un formidable défi méthodologique

Les valeurs d'usage et de non-usage des antimicrobiens sont très incertaines, car elles dépendent de la prévalence future des infections sensibles et de la disponibilité des traitements de rechange appropriés (Rothery *et al.*, 2018; Morton *et al.*, 2019). En outre, les médicaments qui offrent des traitements plus efficaces peuvent réduire la durée des hospitalisations pour certains patients (et donc réduire la transmission), mais pourraient à l'inverse diminuer la mortalité, augmentant ainsi la durée des hospitalisations pour d'autres patients (et donc, augmenter la possibilité de transmission) (NICE, 2022a, 2022b, 2022c, 2022e). Il est difficile de combiner ces éléments de valeur supplémentaires, car certains attributs se chevauchent, de sorte que les valeurs peuvent ne pas être additives (Neri *et al.*, 2019).

Des recherches supplémentaires sont nécessaires avant que les processus d'ETS puissent systématiquement quantifier les éléments de valeur STEDI

L'estimation de la valeur STEDI globale de nouveaux antimicrobiens particuliers n'en est qu'à ses débuts et les problèmes de quantification sont encore omniprésents. Plusieurs efforts ont déjà été déployés pour accorder des valeurs à des attributs particuliers des antimicrobiens. Resch *et al.* (2006) ont évalué les valeurs de transmission des antibiotiques, Morton *et al.* (2019) ont évalué les valeurs de transmission et de diversité, tandis que Megiddo *et al.* (2019) ont estimé les valeurs d'assurance potentielles. La valeur d'habilitation des antibiotiques a quant à elle été évaluée dans le contexte de la chimioprophylaxie (Teillant *et al.*, 2015). Pour le projet pilote britannique, le NICE a reconnu que certains attributs de valeur n'avaient pas été correctement pris en compte dans ses travaux et que les estimations sont sujettes d'une grande incertitude (NICE, 2022b, 2022c). De l'avis du comité, bien que les valeurs STEDI soient considérables, davantage de recherches, de progrès et de simplifications sont nécessaires pour estimer quantitativement les AVAQ associées aux attributs STEDI avant que ce type d'analyse puisse être intégré dans les ETS.

> « Alors qu'une incitation à échelle relativement petite pourrait aider à combler le fossé d'accès entre le Canada et les pays à revenu élevé similaires pour les nouveaux antimicrobiens existants, cela ne permettrait pas de relever le défi de la création d'un marché mondial durable à l'avenir (c.-à-d. de soutenir une filière plus active pour les nouveaux antimicrobiens). »

4.2 Influencer l'entrée sur le marché : l'ampleur des mesures d'incitation

La mise au point et l'autorisation limitées des nouveaux antimicrobiens suggèrent que ces médicaments n'offrent pas d'incitation suffisante dans la filière mondiale de développement des antimicrobiens, malgré le problème mondial de la RAM. Alors qu'une incitation à échelle relativement petite pourrait aider à combler le fossé d'accès entre le Canada et les pays à revenu élevé similaires pour les nouveaux antimicrobiens existants, cela ne permettrait pas de relever le défi de la création d'un marché mondial durable à l'avenir (c.-à-d. de soutenir une filière plus active pour les nouveaux antimicrobiens). En l'absence d'une plus grande incitation au développement de nouveaux antimicrobiens à l'échelle mondiale, il est peu probable qu'il y ait suffisamment de nouveaux antimicrobiens adéquats dans la filière après l'arrivée des médicaments existants sur le marché canadien (figure 4.2).

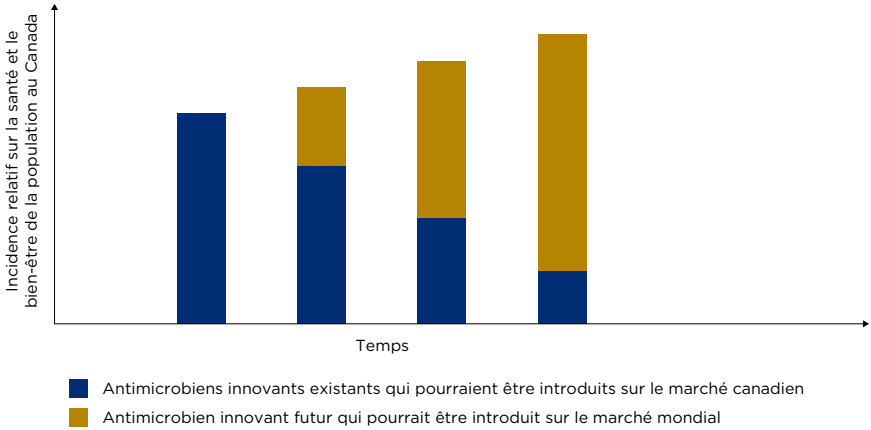


Figure 4.2 Illustration de la contribution potentielle des nouveaux antimicrobiens existants et futurs au fil du temps

Voici une illustration de l'impact sur la santé publique de l'introduction des nouveaux antimicrobiens, existants ou futurs, sur le marché canadien par biais d'incitatifs en aval. En 2023, seuls 3 des 18 nouveaux antibiotiques qui ont entrés sur le marché mondial entre 2010 et 2019 sont commercialisés au Canada (Outterson *et al.*, 2021 et SC, 2023b). Il existe donc un petit ensemble de nouveaux antimicrobiens existants qui pourraient être mis sur le marché canadien par biais d'un incitatif en aval (zone bleue du graphique). Toutefois, cela ne constituerait qu'une solution partielle et temporaire au traitement des infections résistantes. Si les pays à revenu élevé s'unissent pour offrir une incitation plus convaincante qui stimule de manière adéquate l'investissement dans la recherche, le développement et la commercialisation de nouveaux antimicrobiens, la filière des nouveaux antimicrobiens pourrait être renforcé et un approvisionnement croissant à plus long terme des futurs médicaments pourrait être encouragé (zone dorée sur le graphique).

Les nouveaux antimicrobiens qui existent sur d'autres marchés peuvent être introduits sur le marché canadien avec des niveaux de paiement modestes

Un paiement incitatif modeste pourrait compenser les coûts des fabricants pour la mise en marché au Canada d'antimicrobiens existants, permettant ainsi l'accès à ces médicaments. C'est l'approche utilisée par la Suède, qui offre 4 millions de couronnes suédoises par médicament (environ 600 000 $) (PHAS, 2020). Cette somme s'est révélée suffisante pour inciter quatre fabricants à participer à des contrats de deux ans qui ont permis d'établir l'accès à cinq antibiotiques. Le revenu minimum garanti est fourni dans le cadre d'un modèle partiellement dissocié, donnant aux fabricants la possibilité de générer des revenus supplémentaires grâce à des ventes additionnelles (PHAS, 2020, 2023). Il s'agit d'un programme d'accès qui ne fait que compenser les coûts liés à l'introduction d'un médicament existant sur un nouveau marché; il ne stimule pas l'innovation. Si ces programmes offrent des avantages en termes d'accès à court terme, ils ne permettent pas de relever le défi à plus long terme que représente la mise en marché de nouveaux antimicrobiens.

Les coûts pour obtenir le même accès aux médicaments au Canada seraient plus élevés pour deux raisons. Premièrement, les fabricants de médicaments n'ont pas eu besoin d'obtenir des autorisations réglementaires en Suède, puisqu'ils ont pu s'appuyer sur les autorisations existantes délivrées par l'EMA. En revanche, l'autorisation réglementaire de Santé Canada devrait être demandée à un coût d'environ 565 000 $ par médicament (SC, 2023c). Deuxièmement, les fabricants devraient débourser des coûts supplémentaires liés à l'obtention de l'autorisation réglementaire, comme les coûts internes et juridiques, ainsi que les coûts associés à la mise en place d'une équipe de vente, d'équipes de distribution commerciale et de services de conseil médical au Canada. Ensemble, ces coûts s'ajoutent aux coûts de commercialisation d'un antimicrobien.

Une incitation financière plus importante est nécessaire pour stimuler la recherche et le développement de nouveaux antimicrobiens

Le programme pilote d'incitatif économique en aval du Royaume-Uni a été structuré de manière à fournir une incitation beaucoup plus importante, non seulement pour mettre sur le marché de nouveaux antimicrobiens à court terme, mais aussi pour favoriser le développement de nouveaux médicaments (section 3.2.1). Depuis une dizaine d'années, des efforts ont été déployés pour estimer le montant du paiement nécessaire aux fabricants pour stimuler la production d'antimicrobiens. Un

paiement trop faible risque d'entraîner un échec, car le fabricant ne serait pas en mesure de recouvrer ses coûts et de toucher des revenus suffisants pour garder le médicament sur le marché — conduisant à l'indisponibilité du médicament et à une faillite potentielle. Inversement, un paiement trop élevé surcompense les fabricants, gaspille les ressources publiques, suscite la méfiance du public et, en fin de compte, n'est pas viable (Outterson, 2021a).

L'analyse du niveau d'incitation approprié s'est concentrée sur l'atteinte du rendement du capital investi (RCI) attendu dans la recherche, la mise au point et le déploiement d'antimicrobiens pour stimuler l'activité du secteur privé. Lorsque les fabricants envisagent de poursuivre la R-D, les essais cliniques ou la commercialisation d'un nouvel antimicrobien, ils évaluent la valeur actuelle nette (VAN) attendue de ces travaux[13]. Si la VAN attendue est suffisante, les travaux peuvent commencer, mais en cas contraire, l'affaire n'est pas viable et le projet ne peut pas attirer d'investisseurs. La VAN attendue dépend de trois éléments :

- **Le coût, la durée et la probabilité de réussite à chaque phase du développement.** Par exemple, les taux élevés d'échec dans les essais cliniques sont la norme (Hay *et al.*, 2014; Outterson, 2021b).
- **Les revenus et dépenses du marché.** Les revenus sont fonction des taux d'infection et de résistance prévus (Towse *et al.*, 2017; Outterson, 2021b).
- **Le taux d'actualisation.** Les dépenses actuelles sont évaluées à un niveau plus élevé que les revenus prévus dans dix ans en raison de la valeur temporelle de l'argent, qui reflète les coûts d'emprunt et les taux de rendement attendus (SCT, 2018; Outterson, 2021b).

La figure 4.3 illustre la directionnalité des incidences de chacun de ces éléments sur la VAN attendue.

13 La VAN attendue consiste à calculer la valeur du produit sur une période prolongée, en tenant compte des dépenses de R-D par rapport au temps nécessaire pour atteindre le rendement du capital investi, sur la base des prévisions de revenus (Luepke *et al.*, 2017). La VAN attendue est la somme des flux de revenus et de dépenses anticipés, les gains et pertes futurs étant actualisés en conséquence.

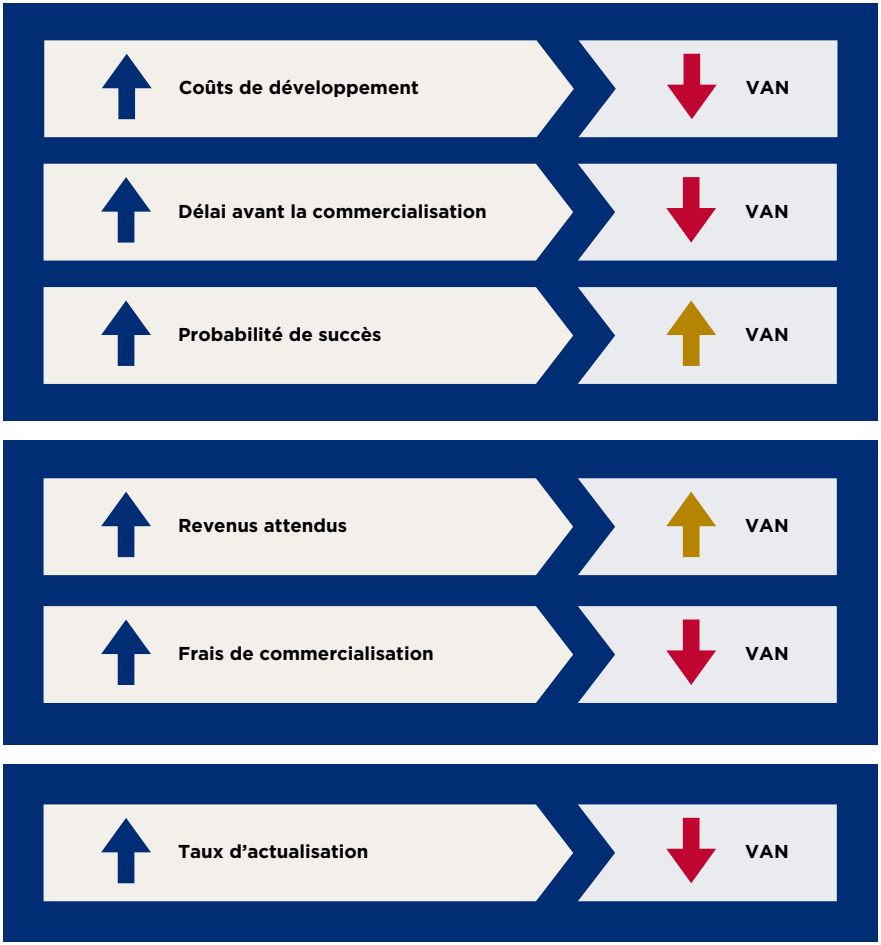


Figure 4.3 Facteurs influençant la valeur actuelle nette (VAN) attendue d'un nouvel antimicrobien

La VAN attendue d'un nouvel antimicrobien est plus élevée lorsque la probabilité de succès est plus grande et que les revenus attendus sont plus importants. Elle est plus faible lorsque le taux d'actualisation est plus élevé, les coûts de développement sont plus importants, le délai avant la commercialisation est plus long et que les dépenses de commercialisation sont plus élevées.

« Les incitatifs économiques en aval sont fixés au niveau nécessaire pour améliorer la VAN attendue jusqu'à ce que le projet devienne viable pour les investisseurs. »

Les chercheurs ont formulé diverses hypothèses sur la valeur actuelle nette nécessaire pour favoriser les investissements dans le développement d'antimicrobiens. Towse *et al.* (2017) et Sertkaya *et al.* (2014) supposent tous deux un seuil de VAN attendue de 100 millions de dollars américains. Des analyses plus récentes se sont appuyées sur un seuil plus élevé, de l'ordre de 200 à 500 millions de dollars américains (Årdal *et al.*, 2018). En revanche, Outterson (2021b) part du principe que toute VAN attendue positive est suffisante. Les incitatifs économiques en aval sont fixés au niveau nécessaire pour améliorer la VAN attendue jusqu'à ce que le projet devienne viable pour les investisseurs. L'encadré 4.2 résume les premières estimations du niveau d'incitatif économique en aval nécessaire pour favoriser un investissement adéquat dans le domaine, en indiquant l'échelle d'incitatif en amont correspondante le cas échéant.

Encadré 4.2 Estimations préliminaires des incitatifs globaux nécessaires (2014–2018)

Sertkaya *et al.* (2014) : Cette analyse a examiné les incitatifs globaux nécessaires pour favoriser le développement de médicaments pour six indications. Le niveau d'incitation combiné allait de 900 millions de dollars américains (en dollars de 2012) pour la pneumonie bactérienne communautaire à 1,2 milliard de dollars américains pour les infections urinaires compliquées.

O'Neill (2016) : Cette étude britannique sur la résistance aux antimicrobiens préconise des incitatifs en aval de l'ordre de 800 millions à 1,3 milliard de dollars américains par médicament, couplés à un incitatif en amont global de 400 millions de dollars américains par an.

BCG (2017) : Ce rapport a estimé que pour parvenir à une VAN attendue suffisante, il fallait un incitatif en aval mondial d'au moins 1 milliard de dollars américains par médicament (en supposant que 500 millions de dollars américains d'incitatifs en amont soient accordés par an).

Towse *et al.* (2017) : En l'absence d'incitatif en amont, cette étude a estimé un incitatif en aval de 2,6 milliards de dollars américains, ou un incitatif en aval de 1,1 milliard de dollars américains couplé à des incitatifs en amont couvrant la moitié des coûts de R-D.

(continue)

(a continué)

Årdal *et al.* (2018) : Cette équipe de recherche a conclu que, sans intervention, seuls cinq nouveaux antibiotiques arriveraient sur le marché au cours des 30 prochaines années. Cependant, l'offre d'un paiement partiellement dissocié de 800 millions de dollars américains ou d'un paiement entièrement dissocié de 1 milliard de dollars américains pourrait faire passer le nombre de nouveaux antibiotiques à 16. Ce nombre pourrait atteindre environ 20 avec un niveau d'incitation plus élevé (1,5 milliard de dollars américains partiellement dissociés ou 1,8 milliard de dollars américains entièrement dissociés). Les auteurs ont également noté que ces niveaux de paiement pourraient être revus à la baisse si des mesures d'incitation complémentaires étaient utilisées. Ils ont proposé un paiement global total de 1 milliard de dollars américains par antibiotique (partiellement dissociés), complété par un financement par subvention (incitatif en amont) de 800 millions de dollars américains par an pour l'ensemble des médicaments.

Outterson (2021b) révise bon nombre de ces estimations antérieures de la valeur requise pour un incitatif en aval réussi pour aboutir à une estimation considérablement plus élevée de l'incitatif en aval mondial nécessaire. Il affirme que dans les évaluations antérieures :

- les coûts chimiques, de fabrication, de contrôle et de post-autorisation ont été sous-estimés;
- les taux de réussite préclinique ont été surestimés;
- les hypothèses de ventes mondiales pendant les années de pointe ont été surestimées;
- les prix nécessitent des ajustements en fonction de l'inflation au fil du temps.

Au niveau mondial, le coût des incitatifs économiques au développement et au déploiement de nouveaux antibiotiques est estimé entre 2 et 4 milliards de dollars américains par médicament

Dans l'hypothèse d'un modèle entièrement dissocié, sans amélioration concomitante des incitatifs en amont existants, Outterson (2021b) constate que les coûts d'introduction et de maintien d'un nouvel antibiotique sur le marché se situent entre 2,2 et 4,8 milliards de dollars américains, avec une meilleure

estimation préférentielle de 3,1 milliards de dollars américains[14]. De l'avis du comité, cette analyse reflète le mieux l'état actuel des connaissances : elle s'accorde avec les travaux les plus récents et les plus complets, en plus d'être abondamment éclairée par les estimations antérieures. Le comité a donc appliqué les estimations d'Outterson (2021b) pour répondre à la question de la contribution du Canada. Ces estimations pourront être affinées au fil du temps pour tenir compte de l'incidence du financement public des travaux cliniques et pour caractériser plus précisément la phase de développement préclinique (p. ex. la durée, la probabilité de réussite, les coûts).

Compte tenu des difficultés de coordination à l'échelle mondiale et des écarts de revenus, il est probable qu'un nombre relativement limité de pays à revenu élevé devraient s'entendre pour financer un incitatif économique en aval adéquat à l'échelle mondiale. Dans cette optique, le comité a envisagé deux scénarios pour son analyse : (i) le Canada s'unit aux autres membres du G7 (France, Allemagne, Italie, Japon, Royaume-Uni et États-Unis), et (ii) le Canada agit avec le G7 et les 27 États membres de l'Union européenne. Chaque pays de ces groupes se verrait attribuer une *part équitable* basée sur sa contribution aux revenus du G7 (ou du G7 + UE27). Cette approche est conforme à celle adoptée dans le projet de loi américain *Pioneering Antimicrobial Subscriptions to End Upsurging Resistance* (PASTEUR *Act*) [loi favorisant les abonnements aux antimicrobiens pour mettre fin à la résistance galopante] (U.S. Congress, 2021). Le comité a noté que le fait de travailler avec ce sous-ensemble de pays à revenu élevé représente un compromis entre le partage des coûts de l'incitatif parmis les pays et la possibilité de procéder en temps opportun avec une masse critique de participants volontaires. La coordination de cet effort au sein du G7, et éventuellement de l'UE, a été considérée comme un scénario plausible de ce qui pourrait être réalisé au cours des prochaines années, compte tenu de l'engagement des ministres de la Santé du G7 à explorer les incitatifs économiques en aval pour les antimicrobiens (G7 Finance Ministers, 2021).

« Compte tenu des difficultés de coordination à l'échelle mondiale et des écarts de revenus, il est probable qu'un nombre relativement limité de pays à revenu élevé devraient s'entendre pour financer un incitatif économique en aval adéquat à l'échelle mondiale. »

14 Ce résultat suppose l'acquisition d'un médicament prêt pour la phase 2 d'une valeur de 500 millions de dollars américains, ce qui est considéré comme une estimation réaliste si un tel incitatif en aval était mis en place.

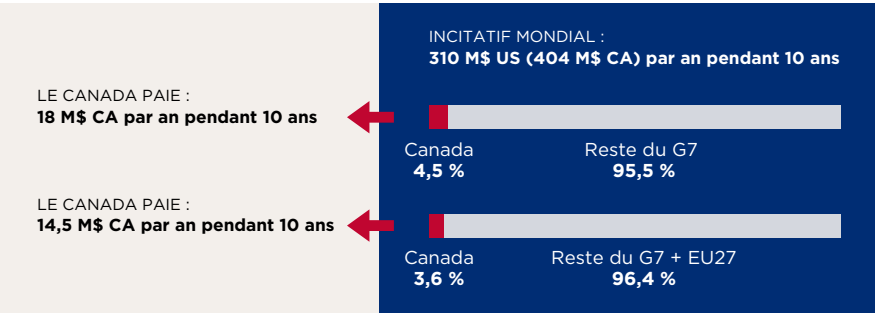
Il convient de noter qu'une grande partie de la recherche dans ce domaine reconnaît la nécessité d'une combinaison d'incitatifs en amont et en aval. Il existe un certain degré de substituabilité entre les deux, un incitatif en amont de plus en plus élevé pouvant réduire l'ampleur de l'incitatif en aval nécessaire, et vice versa (Outterson, 2021b). Cependant, les deux sont essentiels. La modélisation d'Outterson (2021b) montre qu'isolément, ni les incitatifs en amont ni les incitatifs en aval ne sont en mesure de générer des profits suffisants pour assurer la viabilité à long terme, compte tenu de la faible rentabilité attendue pour les nouveaux antibiotiques. Par exemple, un incitatif en aval mondial de 2 milliards de dollars nécessiterait encore un partage des coûts de plus de 50 % aux stades précliniques (Outterson, 2021b). Les incitatifs en amont sont examinés plus en détail à la section 6.1.

La part équitable du Canada dans un incitatif en aval mondial est estimée à une fourchette de 14,5 à 18 millions de dollars par médicament et par an pendant une décennie

Si le Canada agissait avec le G7 et l'UE27, sur la base de l'analyse décrite ci-dessus, le gouvernement du Canada devrait offrir une moyenne d'environ 14,5 millions de dollars (11 millions de dollars américains) par médicament par an pendant 10 ans (Outterson, 2022). Si le Canada n'agissait qu'avec le G7, sa part équitable serait de 18 millions de dollars (13,8 millions de dollars américains) par médicament et par an (Outterson, 2022)[15] (figure 4.4). Ces résultats sont largement cohérents avec les analyses antérieures estimant la contribution de la part équitable du Canada à environ 11 millions de dollars américains par an par antimicrobien pour la collaboration avec le G7, et de 9 à 10 millions de dollars américains pour la collaboration avec le G7 et l'UE27 (Boluarte et Schulze, 2022). En pratique, ces estimations s'accompagnent d'un degré d'incertitude important, faisant écho à l'incertitude qui sous-tend l'estimation mondiale décrite ci-dessus. En outre, les niveaux de paiement peuvent varier d'un médicament à l'autre en fonction de leur valeur relative (section 5.3), et sont susceptibles de changer au fil du temps pour un médicament donné, par exemple en raison de nouvelles données probantes sur son efficacité (ou sur son absence d'efficacité) publiées après son autorisation.

> « Ce niveau de contrepartie mettrait les antimicrobiens sur un pied d'égalité avec les autres médicaments brevetés. »

15 Ces deux groupes de pays ont été sélectionnés parce qu'ils explorent tous l'utilisation des incitatifs économiques en aval et envisagent de les adopter à court terme. Si un groupe plus large de pays mettait en place des mesures d'incitation, la part du Canada pourrait diminuer proportionnellement.



Source : Outterson (2022)

Figure 4.4 Part équitable du Canada dans le montant d'abonnement du G7 ou du G7+UE27 pour un nouvel antibiotique

Si le Canada participait à un programme mondial d'incitatif économique en aval pour les antibiotiques, sa part se situerait entre 14,5 et 18 millions de dollars par an, en fonction du nombre de pays participants.

Ce niveau de contrepartie mettrait les antimicrobiens sur un pied d'égalité avec les autres médicaments brevetés. Le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) rapporte que les ventes annuelles au Canada de 58 % des médicaments brevetés s'élevaient à 12 millions de dollars ou plus lors de leur 10e année de commercialisation — les ventes étant supérieures à 25 millions de dollars pour 37 % d'entre eux (CEPMB, 2020).

4.3 Des arguments convaincants en faveur de l'incitation antimicrobienne

Le rapport du CAC (2019), *Lorsque les antibiotiques échouent*, a révélé qu'en 2018, 14 000 décès étaient dus à des infections résistantes et que le coût correspondant pour le système de santé canadien s'élevait à 2 milliards de dollars. Selon l'ampleur de la résistance aux antimicrobiens de première intention (calculée à partir des estimations actuelles de 26 % jusqu'à un sommet possible de 40 %), le PIB du Canada pourrait chuter de 13 à 21 milliards de dollars par an d'ici 2050, ce qui entraînerait une contraction de l'économie de 0,5 à 0,7 %. Dans ces mêmes scénarios, les décès annuels causés par la RAM devraient se situer entre 7 000 et 13 700 par an d'ici 2050 (CAC, 2019). Or, les nouveaux antimicrobiens pourraient jouer un rôle important dans la réduction de ces coûts et de ces dommages.

Les estimations de la valeur sociale des nouveaux antimicrobiens sont très incertaines, mais il existe un large consensus sur le fait que cette valeur dépasse le coût des mesures d'incitation au développement

Spellberg et Rex (2013) ont constaté qu'un nouveau traitement pour *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes serait rentable aux États-Unis, même à raison de 30 000 dollars américains par traitement. Le NICE a quant à lui estimé que la ceftazidime-avibactam et le céfidérocol seraient rentables pour le système de santé britannique aux niveaux de paiement proposés dans le cadre du projet pilote d'abonnement au Royaume-Uni (Leonard *et al.*, 2023). Sertkaya *et al.* (2014) indiquent que, même sans calculer les attributs STEDI, les valeurs sociales des nouveaux antibiotiques dépassent de loin les rendements privés attendus d'un programme d'incitation.

> « En fin de compte, l'offre d'un paiement par abonnement de cette nature augmente la probabilité que de nouveaux médicaments admissibles soient mis au point, et ne paie qu'en cas de succès. »

Towse et Silverman Bonnifield (2022) ont examiné l'exemple hypothétique d'un modèle de paiement par abonnement mis en œuvre par le G7+UE27 (tel qu'il est décrit dans ses grandes lignes par Outterson (2021b)). En ne tenant compte que des coûts des médicaments et de la réduction des coûts des soins de santé, et en excluant les valeurs STEDI, leur analyse pour le Canada a révélé un RCI positif de 5 pour 1 sur 10 ans, ou de 20 pour 1 sur 30 ans lorsque le Canada payait sa « juste part » avec le reste du G7 et de l'UE (Silverman Bonnifield et Towse, 2022). Les États-Unis affichent un RCI national de 28 pour 1 sur 30 ans, ou de 6 pour 1 sur les 10 premières années. Au niveau mondial, le RCI est encore bien plus élevé. Même si les États-Unis agissent seuls pour offrir l'intégralité du paiement de l'abonnement nécessaire (c.àd. qu'ils paient 100 % de l'incitatif en aval nécessaire au lieu de leur juste part), le pays connaîtrait toujours un RCI positif (Towse et Silverman Bonnifield, 2022). Les estimations sont basées sur l'hypothèse que 18 médicaments sont introduits au cours des trois décennies — trois pour traiter chacun des six agents pathogènes prioritaires — et que tous les nouveaux médicaments entraînent une baisse importante de la mortalité (de 5 %).

Cet exemple hypothétique devrait générer des bénéfices de 2,1 milliards de dollars américains au cours de la première décennie et permettre d'éviter 2 500 décès dus à la RAM au Canada. Sur une période de 30 ans, ces bénéfices s'élèvent à 31,5 milliards de dollars américains et 48 000 décès évités, bien que les bénéfices STEDI des nouveaux antibiotiques n'aient pas été pris en compte dans cette analyse (Silverman Bonnifield et Towse, 2022). En pratique, les avantages économiques et les décès évités pourraient s'étendre à d'autres pays si ces nouveaux antimicrobiens étaient mis en marché ailleurs. Les RCI décrits ci-dessus ne seraient obtenus que si de tels médicaments de grande valeur étaient mis au point, et les paiements ne seraient effectués que pour les nouveaux antimicrobiens jugés comme présentant une valeur suffisamment élevée. En fin de compte, l'offre d'un paiement par abonnement de cette nature augmente la probabilité que de nouveaux médicaments admissibles soient mis au point, et ne paie qu'en cas de succès.

5

Scénario de mise en œuvre d'un incitatif économique en aval pour le Canada

Constatations du chapitre

- Un incitatif en aval au Canada pourrait renforcer la filière de développement d'antimicrobiens afin de répondre aux besoins du pays et du reste du monde en matière de santé publique.
- Pour que l'incitatif économique en aval soit efficace, les critères d'admissibilité aux médicaments doivent être clairs et stricts, et les conditions contractuelles favoriser l'accès aux médicaments comme leur utilisation appropriée.
- La mise en œuvre et la conception d'un incitatif économique en aval à l'abonnement nécessitent une coordination entre les systèmes de santé des différents territoires de compétence du Canada.

Selon l'opinion du comité, un incitatif économique en aval à l'abonnement (IEAA) canadien offrirait le plus grand potentiel d'incidence positive, compte tenu du contexte mondial de la résistance antimicrobienne (RAM) et des réalités des systèmes de santé composés d'acteurs multiples qu'on retrouve au Canada (GC, 2014, 2017; Schwartz et Morris, 2018). Un IEAA répondrait simultanément aux besoins nationaux et internationaux, contribuant ainsi à des solutions antimicrobiennes mondiales qui dépendent de la participation de nombreuses parties. Le présent chapitre décrit un scénario d'élaboration et de mise en œuvre d'un incitatif économique en aval au Canada : il présente certains des principaux éléments de conception et critères d'admissibilité qui pourraient être établis, ainsi que certains des défis devant être surmontés.

5.1 Un incitatif économique en aval à l'abonnement

Étant donné le consensus croissant portant sur les mérites des garanties de revenus annuels (GRA) et des abonnements (section 3.2.1), le comité a délibéré sur les deux modèles d'incitatif et a conclu qu'un IEAA serait la solution la plus efficace pour améliorer l'accès et favoriser l'innovation en matière d'antimicrobiens. En développant son scénario, le comité s'est penché sur certaines approches existantes comme le programme suédois de GRA axées sur l'accès, du programme d'abonnement du Royaume-Uni et du projet de loi américain *Pioneering Antimicrobial Subscriptions to End Upsurging Resistance* (PASTEUR *Act*) [loi favorisant les abonnements aux antimicrobiens pour mettre fin à la résistance galopante].

Les médicaments admissibles à un IEAA canadien devraient atteindre ou dépasser un seuil d'admissibilité élevé, et satisfaire les besoins en santé publique non comblés, actuels et futurs. Des médicaments nouveaux et existants pourraient ainsi être admissibles à un IEAA, à condition qu'ils satisfassent aux critères d'admissibilité (décrits à la section 5.2). L'IEAA pourrait offrir aux fabricants un montant d'abonnement déterminé par la valeur qu'un médicament confère à la société. Pour déterminer la valeur des nouveaux médicaments, l'IEAA pourrait s'inspirer du programme d'abonnement du Royaume-Uni et du projet de loi PASTEUR des États Unis, c'est-à-dire en déterminant différentes valeurs pour différents médicaments (U.S. Congress, 2021; Leonard *et al.*, 2023; Nick Crabb, communication personnelle, 2023).

« Des médicaments nouveaux et existants pourraient ainsi être admissibles à un IEAA, à condition qu'ils satisfassent aux critères d'admissibilité. »

Un montant d'abonnement approximatif de 14,5 millions de dollars par médicament, versé annuellement pendant une décennie, représente la juste part du Canada dans le cadre d'un incitatif mondial offert par les pays du G7+UE27 (section 4.2). En pratique, les niveaux de paiement varieront en fonction des caractéristiques des médicaments (section 5.3). On pourrait recourir à une approche de remboursement par étapes ou par paliers, selon laquelle les modalités des contrats initiaux (et prolongeables) pourraient être ajustées au fil du temps, en fonction des données probantes émergentes (Chatham House, 2015; Rex et Outterson, 2016). Selon l'opinion du comité, les gouvernements peuvent se prémunir contre le risque financier en offrant un revenu annuel plus faible dans les contrats initiaux, et un revenu plus élevé dans les prolongations de contrat si un médicament démontre une valeur accrue.

Les prix unitaires peuvent être fixés à un niveau permettant de soutenir les efforts d'intendance

Les prix unitaires élevés des médicaments créent des difficultés d'accès pour les patients au Canada, un élément important à prendre en compte dans l'élaboration d'un IEAA. Les prix élevés des médicaments exercent une pression sur les systèmes de santé canadiens et ont une incidence sur les payeurs publics comme privés qui fournissent une couverture d'assurance à de nombreux Canadiens (SC, 2017b; Brandt *et al.*, 2018; GC, 2023b). Brandt (2018) a estimé que les montants à débourser empêchent 10 % des patients canadiens de faire exécuter leurs

ordonnances. En outre, le prix des médicaments est souvent pris en compte avant leur inscription sur les listes de médicaments des hôpitaux (Burke *et al.*, 2016). Or, le contrôle des prix unitaires contribue à permettre l'accès en maintenant les médicaments à un prix abordable. Par conséquent, le comité estime que dans le cadre d'un IEAA, le prix unitaire des médicaments devrait être fixé à un niveau comparable à celui des autres médicaments prescrits pour le traitement, ou à peine plus élevé. Un prix unitaire trop élevé risque de restreindre l'accès et de décourager l'utilisation, tandis qu'un prix trop bas — c'est-à-dire inférieur à celui des médicaments de substitution similaires — risque d'ouvrir la voie à une prescription inappropriée (Chatham House, 2015). Si la surutilisation des antimicrobiens est un problème majeur, leur sous-utilisation peut également être problématique, en particulier dans le cas des antimicrobiens innovants (Duke-Margolis Centre for Health Policy, 2021). En outre, le prix unitaire canadien aura une incidence sur les processus de fixation des prix de référence dans les autres territoires de compétence à l'étranger (Rand et Kesselheim, 2021), le comité notant que l'établissement de ces prix pourrait nécessiter la prise en compte des répercussions potentielles ailleurs dans le monde.

Une période d'admissibilité limitée à l'IEAA pourrait favoriser l'accès rapide aux médicaments innovants au Canada

Selon l'opinion du comité, en prévoyant une stipulation d'admissibilité limitée dans le temps dans l'IEAA, on contribuerait à favoriser un accès rapide aux antimicrobiens innovants approuvés ailleurs, dans les territoires de compétence internationaux. Par exemple, un antimicrobien ne serait admissible à un IEAA au Canada que si la demande était faite dans un court délai (p. ex., un ou deux ans) suite à l'autorisation réglementaire dans d'autres pays prédéterminés comme le Japon, les pays de l'Union européenne, le Royaume-Uni et (ou) les États-Unis. Cette mesure inciterait les fabricants de médicaments approuvés à les mettre sur le marché canadien en temps opportun.

L'IEAA reposerait sur la collaboration entre les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux et d'autres acteurs des systèmes de santé canadiens

L'IEAA pourrait être conçu de manière à minimiser la charge administrative et à s'intégrer le plus harmonieusement possible aux systèmes de santé du Canada. Dans le cadre d'un IEAA au Canada, le gouvernement fédéral assumerait de nouvelles responsabilités comme l'évaluation de l'admissibilité des médicaments, la détermination de la valeur et la conclusion de contrats avec les fabricants pour

établir des engagements en matière d'accès à l'approvisionnement en échange de montants d'abonnement. Le comité reconnaît que de nouveaux rôles, de nouvelles réglementations et de nouvelles politiques pourraient être nécessaires pour soutenir ces processus au sein du gouvernement fédéral. Bien que ces changements fassent partie intégrante de la mise en œuvre d'un IEAA, la manière dont ils seront concrétisés ne relève pas de l'expertise du comité et n'a pas été prise en compte dans le présent rapport. Des travaux supplémentaires sont requis pour déterminer si le gouvernement fédéral dispose des pouvoirs nécessaires pour assumer un tel rôle, ou si des ajustements s'avéreront nécessaires.

Tous les systèmes actuels d'approvisionnement, de distribution et d'utilisation courante continueraient toutefois de s'appliquer, conformément aux pratiques en vigueur pour tout médicament nouvellement approuvé. Voilà qui met en évidence le rôle intégral que les gouvernements provinciaux et territoriaux joueront dans un IEAA. Dans chaque province et territoire, la vente et l'achat de médicaments pourraient se faire selon les pratiques standards des hôpitaux et des payeurs publics et privés, comme la GRA en Suède (PHAS, 2020). Les activités de surveillance des prix assurés par le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) au Canada ne devraient pas entrer en conflit avec l'IEAA, en supposant que les prix unitaires facturés pour les médicaments ne sont pas fixés à des niveaux excessifs pour les consommateurs canadiens (CEPMB, 2018). Les négociations de prix généralement entreprises par l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP) risquent ainsi de devenir redondantes, car le prix unitaire serait établi dans le cadre du contrat d'abonnement. Toutefois, l'expertise de plusieurs organismes, y compris des membres de l'APP, pourrait être mise à profit pour déterminer les prix unitaires et les évaluations de contrats dans le cadre d'un IEAA.

À la fin d'un cycle budgétaire annuel, le gouvernement fédéral compléterait le montant versé au fabricant, qui serait calculé en soustrayant du paiement annuel le total des revenus générés par les payeurs privés et publics selon leurs prix respectifs (figure 5.1). Dans une telle structure, tous les acteurs seraient tenus de fournir une comptabilité précise et transparente, compte tenu de son importance pour la détermination du paiement global de l'IEAA. Des dispositions devraient être prises pour le cas rare où les revenus de vente dépasseraient le paiement annuel (encadré 5.1).

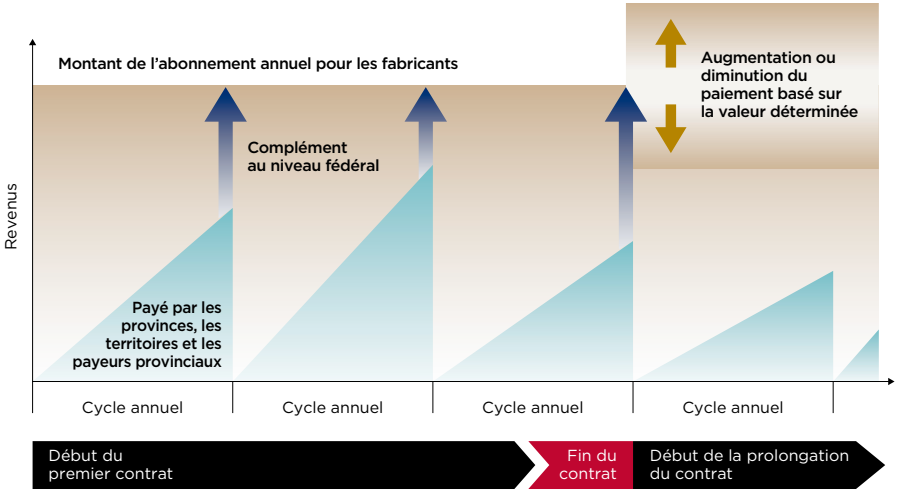


Figure 5.1 Structure possible d'un IEAA au Canada

Un IEAA établirait un paiement annuel pour les fabricants. Les revenus de vente provenant des payeurs publics et privés (zone bleue) seraient complétés chaque année par le gouvernement fédéral (zone beige). À la fin d'un cycle contractuel, le gouvernement fédéral pourrait renégocier le montant du paiement sur la base des évaluations des médicaments.

Comme pour le programme d'abonnement du Royaume-Uni et le projet de loi PASTEUR des États-Unis, les contrats initiaux avec les fabricants pourraient porter sur plusieurs années (p. ex., 3 à 5 ans), avec la possibilité de prolongation jusqu'à la fin de la période d'exclusivité, soit généralement jusqu'à 10 ans (U.S. Congress, 2021; Leonard *et al.*, 2023). À la fin d'un cycle contractuel, le montant de l'abonnement pourrait être renégocié en fonction de l'évaluation des médicaments (U.S. Congress, 2021).

Encadré 5.1 Scénario inattendu d'un IEAA où l'utilisation d'antimicrobiens est élevée

Dans le cadre d'un IEAA, les revenus provenant des ventes ne devraient pas dépasser le paiement annuel. Toutefois, dans le cas d'un scénario épidémique rare et imprévu, la structure actuelle fait en sorte que les provinces et les territoires seraient responsables des coûts permanents. Pour garantir la longévité d'un incitatif économique en aval sur plusieurs années — et l'adhésion des différents gouvernements provinciaux et territoriaux — un accord pourrait être conclu, en vertu duquel le gouvernement fédéral accepterait de contribuer à hauteur d'un pourcentage des coûts après le dépassement d'un nombre déterminé de ventes. De même, une stipulation contractuelle pourrait limiter la génération de revenus supplémentaires au-delà du paiement garanti, comme cela a été fait dans l'approche suédoise (PHAS, 2023). Cette approche proposée répartit ainsi les risques entre tous les niveaux de gouvernement et le fabricant.

5.2 Conditions d'admissibilité des médicaments

Les conditions d'admissibilité représentent un outil essentiel que le gouvernement fédéral peut utiliser pour déterminer les médicaments suffisamment intéressants pour bénéficier d'un IEAA. Il a été avancé, par exemple, que la loi américaine *Generating Antibiotic Incentives Now* (GAIN *Act*) [loi visant l'établissement d'incitatifs pour la mise au point accélérée d'antibiotiques] — qui favorise la mise au point urgente d'antibiotiques — ne ciblait pas suffisamment les besoins non comblés ou ne donnait pas la priorité aux médicaments offrant de nouveaux mécanismes d'action, ce qui a eu pour effet d'admettre des médicaments dont les avantages thérapeutiques sont limités (Darrow et Kesselheim, 2020). Dans le cadre d'un IEAA canadien, des conditions d'admissibilité bien conçues et rigoureuses pourraient garantir que seuls les médicaments de grande valeur sont jugés admissibles, minimisant ainsi le risque financier du fédéral tout en répondant aux besoins de santé publique. Des critères d'admissibilité transparents et prévisibles sont synonymes d'objectifs clairs pour les fabricants, ce qui peut en retour favoriser l'adoption d'un IEAA par l'industrie. Les normes d'admissibilité doivent être élevées mais réalistes, le montant des abonnements pouvant varier en fonction des preuves des avantages conférés par le médicament.

5.2.1 Admissibilité des médicaments

Au Canada, tous les médicaments commercialisés sont d'abord approuvés par Santé Canada, qui évalue l'innocuité et l'efficacité des produits pharmaceutiques qu'on cherche à introduire sur le marché canadien (GC, 2015). L'autorisation réglementaire de Santé Canada serait donc un critère d'admissibilité incontournable dans le contexte d'un IEAA.

Les antimicrobiens admissibles au titre de l'IEAA doivent répondre à des besoins non comblés en matière de santé publique

Un IEAA serait octroyé aux traitements médicamenteux antifongiques et antibactériens en raison des besoins, des risques et des défis commerciaux distincts auxquels ces antimicrobiens sont confrontés (section 1.2.1). De manière générale, les médicaments admissibles seraient ceux qui démontrent une activité antimicrobienne cliniquement pertinente contre la croissance de bactéries ou de champignons dangereux et résistants (Rex *et al.*, 2017). Des listes de pathogènes prioritaires, reflétant ceux entraînant un risque infectieux grave et pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées, ont déjà été élaborées. Les médicaments pourraient donc être évalués par rapport à ces listes afin d'apprécier leur capacité à répondre aux besoins non comblés en matière de santé publique — conformément à l'approche adoptée au Royaume-Uni (NHS, 2020b; Nick Crabb, communication personnelle, 2023). À l'échelle mondiale, la liste de 2017 des pathogènes bactériens prioritaires de l'OMS identifie 12 bactéries résistantes à de multiples traitements antimicrobiens, qui représentent à ce titre une menace importante pour la santé humaine (OMS, 2017). En 2022, l'OMS a identifié 19 pathogènes fongiques prioritaires (OMS, 2022c). L'OMS classe ces 12 pathogènes bactériens et 19 pathogènes fongiques dans des catégories d'urgence dites *critique*, *élevée* ou *moyenne*, les pathogènes *critiques* présentant la menace la plus élevée pour la santé humaine (OMS, 2017, 2022c).

« De manière générale, les médicaments admissibles seraient ceux qui démontrent une activité antimicrobienne cliniquement pertinente contre la croissance de bactéries ou de champignons dangereux et résistants (Rex *et al.*, 2017). »

Le Canada et les États-Unis ont élaboré leurs propres listes de pathogènes prioritaires (CDC, 2019; SC, 2021b). La liste des agents pathogènes d'intérêt de Santé Canada comprend tous ceux identifiés par l'OMS, plus neuf autres (ainsi que trois agents pathogènes fongiques), mais ne hiérarchise pas leur importance (SC, 2021b).

D'après le comité, la liste des pathogènes prioritaires propres au Canada aide les cliniciens à comprendre les défis thérapeutiques actuels au pays. Cependant, puisque la RAM est un problème mondial, une approche efficace pour un IEAA canadien consisterait à contribuer à des solutions mondiales collaboratives en la matière. Le comité a observé que l'adhésion aux listes de pathogènes prioritaires les plus récentes de l'OMS incite à la mise au point de médicaments qui répondent aux besoins canadiens et mondiaux et améliore la compatibilité d'un IEAA avec d'autres incitatifs économiques en aval pouvant exister ailleurs. Par exemple, le programme d'abonnement du Royaume-Uni sera lui aussi axé principalement sur la liste de l'OMS (Nick Crabb, communication personnelle, 2023).

L'autorisation réglementaire des antimicrobiens peut être délivrée en fonction des indications révélées par le syndrome ou pour des agents pathogènes bactériens précis. Par exemple, la dalbavancine est indiquée pour les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées, tandis que la fidaxomicine est recommandée pour le traitement de l'infection à *Clostridioides difficile* (Merck Canada Inc., 2019; Endo Ventures Ltd., 2021). Le fabricant du médicament énonce les indications proposées dans sa demande d'autorisation réglementaire. Le comité note que, dans le cas d'une autorisation réglementaire fondée sur un syndrome, le médicament risque d'être utilisé de manière non conforme aux directives du fabricant pour traiter des agents pathogènes sensibles à d'autres foyers d'infection. Le comité observe aussi que l'autorisation réglementaire fondée sur les agents pathogènes est mieux adaptée à un programme d'incitatif économique en aval, car il serait problématique et potentiellement inapproprié pour un incitatif en aval de valoriser et de financer l'utilisation non conforme. L'approbation fondée sur les pathogènes favorise également une harmonisation plus claire sur la liste des pathogènes prioritaires de l'OMS.

Les antimicrobiens admissibles à l'IEAA doivent comporter de nouvelles caractéristiques

En général, les antimicrobiens ont plus de valeur lorsqu'ils constituent une classe nouvelle, offrent un nouveau mécanisme d'action ou marquent des progrès au sein d'une classe d'antimicrobiens, par exemple en ciblant un nouvel agent pathogène ou une nouvelle affection (Rex et Outterson, 2016). Or, déterminer le caractère nouveau d'un antimicrobien peut s'avérer difficile : la pénurie de données cliniques, la nature dynamique de la RAM et les diverses interprétations de la « nouveauté » par les parties prenantes contribuent toutes à ce défi (Theuretzbacher, 2017). D'une

manière générale, on peut parler d'innovation lorsqu'un médicament contourne la résistance croisée avec les médicaments existants et présente « un faible potentiel de résistance d'un seul bond, à haute fréquence et à haut niveau » (Theuretzbacher, 2017) — c'est-à-dire, en termes pratiques, lorsque le nouveau médicament a une faible propension à évoluer vers la résistance au sein des populations de pathogènes ciblés. Plus un médicament peut être utilisé avec une efficacité améliorée, des doses réduites, une sécurité accrue, une posologie plus souple et auprès d'une plus grande diversité de patients, plus il devient innovant (OMS, 2020; CARB-X, 2023a, 2023b). Un médicament qui peut être pris par voie orale, par exemple, augmente la facilité d'utilisation par rapport à l'administration intraveineuse, synonyme de séjours prolongés à l'hôpital (Rex et Outterson, 2016). Dans le modèle pilote du Royaume-Uni, la nouveauté est déterminée par un système de classement par points fondé sur les cinq critères suivants : nouvelle classe chimique ou ajustement de la classe, nouvelle cible pathogène, nouveau mécanisme d'action, performance de résistance et toxicité réduite (NHS, 2020b). Le Royaume-Uni prévoit de publier des critères actualisés d'ici l'automne 2023, en tenant compte des enseignements tirés de son projet pilote. Des critères similaires pourraient être envisagés dans le cadre d'un IEAA canadien.

Les exigences en matière de données probantes pour les médicaments admissibles dans le cadre de l'IEAA peuvent s'étendre au-delà des données issues des essais cliniques

Les critères d'admissibilité de l'IEAA devraient refléter la probabilité que les nouveaux antimicrobiens ne soient pas accompagnés de données issues d'essais de supériorité (section 2.1). Voilà qui crée un défi pour déterminer l'admissibilité à l'IEAA. Par exemple, on a constaté que la plupart des nouveaux antimicrobiens approuvés aux États-Unis par le biais d'essais de non-infériorité ne répondent pas suffisamment aux besoins en santé publique (Darrow et Kesselheim, 2020; Sinha *et al.*, 2021). Des inquiétudes ont été soulevées quant à l'utilisation de données insuffisantes ou de faible qualité pour appuyer la mise au point d'antimicrobiens. Il a été souligné qu'en ce qui concerne les infections résistantes, les traitements actuellement disponibles sont inadéquats, de sorte que la détermination de non-infériorité par rapport à ces traitements n'a pas de sens (IDSA, 2012). Powers (2018) a noté que « l'idée selon laquelle les médicaments qui se révèlent [d'efficacité] non inférieure chez les patients d'aujourd'hui se révéleront d'une efficacité supérieure chez les patients futurs reste une conjecture ».

En revanche, il a été avancé que, si la conduite d'essais cliniques de supériorité génère une valeur probante optimale, elle est souvent peu pratique et peu éthique pour les nouveaux antimicrobiens (Boucher *et al.*, 2017; Rex *et al.*, 2017, 2019). Par exemple, il ne serait pas éthique d'attendre l'émergence d'une résistance généralisée dans la population pour que des essais de supériorité puissent avoir lieu (Rex *et al.*, 2019). En effet, dans le contexte de la RAM, les essais de non-infériorité ne sont pas nécessairement moins avantageux, mais constituent « un volet nécessaire et essentiel de la mise au point de médicaments antibiotiques », car ils ne dépendent pas d'une résistance épidémique généralisée et ne mettent pas en péril la santé des patients (Rex *et al.*, 2017).

Étant donné l'absence de données sur la supériorité, d'autres types de données probantes peuvent être nécessaires pour compléter les résultats des essais de non-infériorité. Les preuves de l'efficacité d'un antimicrobien aux fins d'un IEAA peuvent donc être étayées à l'aide d'essais de non-infériorité robustes et bien conçus, augmentées par des « données exhaustives sur la relation exposition-réponse *in vitro*, et *in vivo* chez l'animal » (Rex *et al.*, 2017). Elles peuvent également être appuyées par des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD)[16] (Karlsberg Schaffer *et al.*, 2017) et, si possible, par des études portant « soit sur un traitement en ouvert avec l'agent nouveau, soit sur une randomisation par rapport à un contrôle du "meilleur traitement disponible" sélectionné sur une base individuelle » (Rex *et al.*, 2017). En outre, l'incertitude peut être réduite en confirmant l'atteinte des « expositions ciblées aux médicaments » chez une population pertinente de patients, en établissant l'efficacité du traitement à partir de divers modèles animaux, en utilisant des « contrôles externes validés » et, potentiellement, en regroupant des données provenant de petits ensembles de données cliniques provenant de sites disparates (Boucher *et al.*, 2017). Il est important de noter que cet ensemble de données probantes pourrait être étayé encore davantage par des études d'observation post-commercialisation issues d'une utilisation en situation réelle, ou par des options supplémentaires de collecte de données de phase 4, comme les « essais cliniques randomisés adaptatifs (aRCT) [*adaptive randomised clinical trials*] » proposés (Karlsberg Schaffer *et al.*, 2017; Rex *et al.*, 2017; Lanini *et al.*, 2019). Parallèlement, des travaux sont en cours pour mettre au point des essais de supériorité réalisables pour les nouveaux antimicrobiens en tant que complément des essais de non-infériorité (IDSA, 2012; Powers *et al.*, 2018).

16 Selon Karlsberg Schaffer *et al.* (2017), « [l]a pharmacocinétique décrit l'évolution de la concentration du médicament en fonction du temps dans les liquides corporels résultant de l'administration d'une certaine dose, [tandis que] [l]a pharmacodynamie décrit l'effet observé résultant d'une certaine concentration de médicament ».

Des conditions d'admissibilité transparentes et prévisibles permettent aux fabricants et aux gouvernements de disposer d'incitatifs efficaces

Des critères d'admissibilité clairs fournissent non seulement aux fabricants une cible pour orienter la R-D, mais garantissent également l'équité et la transparence pour toutes les parties intervenant potentiellement dans la fabrication (Brennan *et al*., 2022). Un IEAA incluant tous les médicaments qui répondent à des critères d'admissibilité stricts établit un signal de prix clair pour les fabricants, ce qui favorise un engagement accru des investisseurs dans le secteur de la R-D antimicrobienne (Outterson et Rex, 2023). Dans le cadre du projet pilote suédois, par exemple, où tous les médicaments répondant aux critères d'admissibilité ont été inclus, les évaluations ont révélé que le modèle était simple, rapide et efficace, les fabricants ayant fait l'éloge du programme pour sa transparence (PHAS, 2023). Si le fait de proposer des abonnements à tous les médicaments qui atteignent un seuil de base pourrait générer une incertitude budgétaire pour le gouvernement, il s'agit d'un risque qui peut être atténué par l'analyse de la filière de développement clinique.

> « Des critères d'admissibilité stricts garantiraient que le gouvernement fédéral ne verse des paiements que pour les nouveaux antimicrobiens qui répondent directement aux besoins en santé publique. »

Une autre méthode pourrait être fondée sur la concurrence, les fabricants rivalisant entre eux pour obtenir un montant déterminé de financement au titre de l'IEAA. La concurrence limiterait l'exposition financière des gouvernements tout en permettant le financement des médicaments présentant la plus grande valeur. Toutefois, cette approche n'offrirait pas de cible de développement clair aux fabricants et nécessiterait également une coordination importante sur le plan du calendrier et de la logistique. Bien qu'un concours ait été organisé dans le cadre du programme pilote du Royaume-Uni, ce n'est pas l'approche ayant finalement été adoptée par le National Health Service britannique dans le cadre de son programme d'abonnement (Leonard *et al*., 2023; Nick Crabb, communication personnelle, 2023).

Selon l'opinion du comité, un IEAA où tous les antimicrobiens qui satisfont aux critères seraient admissibles à un contrat d'abonnement initial pourrait constituer une approche efficace pour un incitatif économique en aval au Canada. Des critères d'admissibilité stricts garantiraient que le gouvernement fédéral ne verse des paiements que pour les nouveaux antimicrobiens qui répondent directement aux besoins en santé publique. Compte tenu de l'état actuel de la R-D sur les antimicrobiens (chapitre 2), il est peu probable qu'un IEAA soit inondé de nouveaux médicaments, de sorte que l'exposition financière résultante pour le gouvernement du Canada pourrait être minime, en particulier à court et à moyen terme. Parmi les 18 nouveaux antimicrobiens existants mentionnés par Outterson *et al.* (2021), le comité s'attend à ce que quelques-uns seulement aient suffisamment de valeur pour être admissibles à l'incitatif économique en aval. En date de 2021, 27 médicaments susceptibles d'être utilisés pour traiter les infections associées aux agents pathogènes critiques de l'OMS font l'objet d'un développement clinique à l'échelle mondiale; or, seulement six d'entre eux sont considérés comme innovants (OMS, 2022b). De plus, ces chiffres surestiment probablement le nombre de médicaments potentiellement admissibles, car de nombreux traitements médicamenteux en cours de développement n'arrivent jamais sur le marché (Hay *et al.*, 2014).

Le comité ne prévoit pas l'arrivée de plus de deux ou trois médicaments admissibles supplémentaires au cours de la prochaine décennie, sur la base des études de phase 2 et de phase 3 existantes. Toutefois, on espère que davantage de médicaments précliniques innovants passeront au fil du temps dans la filière de développement clinique. En outre, si l'objectif d'un IEAA est de produire des médicaments innovants présentant un intérêt pour la santé publique, le fait de disposer de plusieurs médicaments admissibles démontrerait la réussite du programme. Comme indiqué à la section 4.3, les avantages de ces nouveaux médicaments dépasseront probablement les coûts d'incitation. Le nombre de médicaments financés dépendra de la rigueur des critères d'admissibilité, et il se peut que plusieurs médicaments admissibles existent déjà au moment du lancement du programme. La mise en œuvre de plusieurs incitatifs économiques en aval dans différents territoires de compétence pourrait augmenter cette prévision à plus long terme, mais, encore une fois, cela ne ferait que traduire le succès du programme à l'échelle mondiale.

5.2.2 Admissibilité du fabricant

La filière de développement d'antimicrobiens en phase préclinique est actuellement dominée par les petites et moyennes entreprises, ou PME (Courtemanche *et al.*, 2021). Peu de grandes sociétés pharmaceutiques mettent au point des antimicrobiens, mais les plus grandes pourraient ultérieurement acquérir des médicaments prêts pour la phase 2 déjà créés par des PME (Outterson et Rex, 2020; Outterson, 2021b). Différents acteurs chercheront donc peut-être à participer à un incitatif économique en aval, notamment des sociétés à but lucratif, des entreprises à but non lucratif et des sociétés d'utilité publique (Outterson et Rex, 2020). En effet, Spellberg (2022) a soutenu que si les revenus de vente de nouveaux antimicrobiens risquent d'être faibles pour l'industrie, ils se révéleront attrayants pour les organisations à but non lucratif. Selon le comité, les processus d'admissibilité devraient garantir que toute organisation, qu'elle soit privée, à but non lucratif ou publique-privée, est potentiellement admissible à l'IEAA canadien.

Les conditions d'admissibilité à l'IEAA garantiraient que les fabricants démontrent leur capacité et leur compétence à respecter leurs obligations contractuelles

Dans le cadre du projet pilote britannique, du programme d'accès suédois et du projet de loi PASTEUR des États-Unis, les fabricants sont tenus de démontrer leur capacité à :

- rendre les médicaments disponibles dans un délai précis;
- maintenir l'approvisionnement conformément aux exigences contractuelles;
- garantir la qualité des médicaments;
- élaborer et maintenir des communications adéquates avec les professionnels de la santé et les former à l'utilisation comme aux risques;
- faire état des tendances d'utilisation et des données pertinentes sur la résistance;
- fournir une feuille de route pour l'accès international (p. ex., via l'enregistrement d'un médicament) lorsqu'un besoin non comblé existe;
- contribuer aux évaluations gouvernementales lorsqu'elles sont demandées (NHS, 2020a, 2020b, 2021b; PHAS, 2020; U.S. Congress, 2021).

En outre, comme indiqué à la fois dans le projet pilote du Royaume-Uni et le projet de loi PASTEUR des États-Unis, les fabricants doivent démontrer qu'ils respectent les directives environnementales qui préviennent le rejet d'antimicrobiens dans la nature en cours de fabrication (NHS, 2020b; U.S. Congress, 2021). Ces exigences demandées aux fabricants pourraient également être envisagées pour un IEAA canadien.

Le comité note qu'une certaine flexibilité peut être nécessaire lors de l'évaluation de la stabilité financière d'un fabricant. Dans le projet pilote du Royaume-Uni, par exemple, même si les fabricants ont été soumis à une telle vérification en fonction de plusieurs critères, ils n'étaient pas obligés d'obtenir une note parfaite et ont eu la possibilité de remédier aux points faibles (NHS, 2020a). Dans les faits, la stabilité financière de certaines PME ou d'autres entreprises peut dépendre de l'octroi d'un incitatif pour lequel elles ont déjà réalisé des investissements considérables. Selon l'opinion du comité, reconnaître cette réalité financière pourrait contribuer à encourager une plus grande participation des PME et d'autres entités que les grandes sociétés pharmaceutiques.

5.3 Établissement de l'admissibilité et du niveau de paiement

Un programme d'IEAA impliquerait un processus itératif de prise de décision pendant toute sa durée (figure 5.2). L'autorisation de mise en marché serait exigée par Santé Canada pour qu'un médicament soit admissible au programme, mais le processus d'examen de l'IEAA pourrait être lancé trois à six mois avant l'avis de conformité (AC) de Santé Canada. Voilà qui ferait en sorte qu'un contrat d'abonnement octroyé pourrait être activé en temps opportun, conformément à l'approche adoptée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS, 2018). L'admissibilité des médicaments et des fabricants serait d'abord établie, et tous les antimicrobiens admissibles feraient ensuite l'objet d'un processus d'évaluation afin de déterminer le niveau de paiement annuel approprié. Le prix unitaire serait également établi à ce stade, les médicaments étant ensuite mis à disposition sur le marché. Les fabricants toucheraient les revenus de vente provenant des acheteurs et un paiement fédéral complémentaire annuel porterait les revenus globaux au niveau de paiement établi. Des données sur l'efficacité des médicaments seraient recueillies et serviraient de base à des réévaluations périodiques de l'admissibilité à l'IEAA, ainsi qu'à des ajustements à la hausse ou à la baisse des niveaux de paiement.

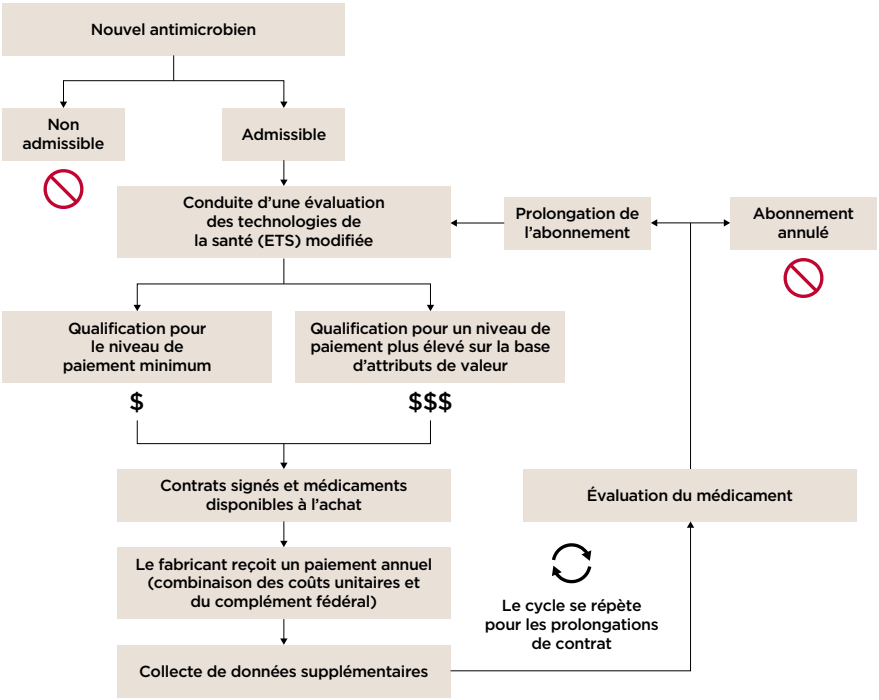


Figure 5.2 Déroulement du processus d'incitatif économique en aval à l'abonnement (IEAA)

Un nouvel antimicrobien doit d'abord obtenir l'autorisation réglementaire de Santé Canada. Il est ensuite évalué pour déterminer s'il est admissible à l'IEAA et pour établir le niveau de paiement approprié. Un contrat est finalement signé et l'antimicrobien est mis sur le marché. Au cours du cycle contractuel, le fabricant reçoit les paiements préalablement convenus, les preuves de la performance du médicament étant collectées en même temps. Ceci permet de réévaluer le médicament et de déterminer un niveau d'incitation approprié pour le cycle contractuel suivant. Si les résultats de l'évaluation sont décevants, le niveau de paiement peut être réduit ou le contrat, résilié.

Dans le cadre d'un IEAA, les montants d'abonnement différentiels sont basés sur la valeur de chaque nouvel antimicrobien

Le processus d'évaluation permet de déterminer la valeur d'un médicament pour les patients et la société (Rex et Outterson, 2016). Un processus d'admissibilité à plusieurs niveaux pourrait être utilisé selon lequel un paiement de base est offert pour tous les antimicrobiens qui atteignent le seuil d'admissibilité de base, les niveaux de paiement pouvant ensuite être augmentés en fonction de la valeur

démontrée pour les patients et la société (Chatham House, 2015; Rex et Outterson, 2016). Bien qu'un médicament doive, par exemple, démontrer son efficacité contre un agent pathogène déterminé par l'OMS, la démonstration de son efficacité contre un agent pathogène *critique de* l'OMS lui conférerait une plus grande valeur dans le cadre de l'évaluation, comme dans le cas du projet pilote du Royaume-Uni (NHS, 2020b). La valeur des médicaments s'accroît en fonction de l'amélioration de l'efficacité clinique, de la réduction de la toxicité, ainsi que d'une posologie plus aisée à établir ou à modifier — soit de manière générale, soit pour des populations particulières, comme les enfants ou les femmes enceintes (Rex et Outterson, 2016; OMS, 2020; CARB-X, 2023a, 2023b). Le cadre d'évaluation pourrait également, dans la mesure du possible, refléter les valeurs spectre, transmission, habilitation, diversité et assurance (désignées par l'acronyme STEDI) (section 4.1.1), malgré la complexité qui persiste autour de la quantification de tels aspects.

Le comité reconnaît la complexité des évaluations de la valeur permettant de trouver un équilibre dans l'incitation adéquate des fabricants, sans qu'on doive trop payer pour un antimicrobien lacunaire sur le plan de l'innovation. En effet, dans le cadre du projet pilote du Royaume-Uni, certaines préoccupations ont été soulevées concernant les paiements de médicaments qui ne sont pas considérés comme suffisamment innovants (Glover *et al.*, 2022). Le comité estime qu'un paiement contractuel initial devra être suffisamment élevé pour susciter l'intérêt et la faisabilité financière chez les fabricants, mais pas au point d'exclure la motivation de produire des données probantes cliniques plus substantielles en échange de paiements majorés. Si les fabricants savent que des preuves plus solides peuvent se traduire par des paiements annuels plus élevés dans les contrats, ils pourraient être incités à rechercher de telles données probantes avant l'approbation et (ou) à planifier la collecte de données probantes entre les cycles contractuels. Compte tenu des difficultés liées à la production de données sur la supériorité clinique, le gouvernement fédéral souhaitera peut-être proposer un contrat initial d'une valeur beaucoup moins élevée afin d'encourager la collecte de données d'évaluation additionnelles. Une autre disposition pourrait exiger la production de données probantes additionnelles pour permettre les prolongations de contrat.

Dans le projet de loi PASTEUR des États-Unis, les valeurs contractuelles proposées pour un nouvel antimicrobien vont de 75 à 300 millions de dollars américains par an, versés sur 10 ans (U.S. Congress, 2021). Une échelle de temps similaire pourrait être envisagée pour un IEAA canadien. Comme expliqué précédemment, ce montant total pourrait varier au cours de chaque période contractuelle. L'étalement des paiements sur une décennie accroît la prévisibilité budgétaire

pour les autorités gouvernementales, incite les fabricants à démontrer la valeur accrue des médicaments et protège les gouvernements contre le non-respect des conditions contractuelles (Chatham House, 2015; Rex et Outterson, 2016). Cependant, assurer la disponibilité des médicaments à l'issue d'un cycle de financement amène des considérations supplémentaires (encadré 5.2).

Encadré 5.2 Que se passe-t-il à la fin d'une période d'exclusivité?

La durée envisagée des contrats est de 10 ans (ce qui correspond à peu près à la période d'exclusivité typique d'un nouveau médicament). Après la perte de l'exclusivité par le fabricant, si l'approvisionnement en antimicrobiens est considéré comme vulnérable et que le médicament répond toujours aux besoins de santé publique, un appel d'offres concurrentiel peut être lancé, moyennant des paiements annuels considérablement réduits couvrant les coûts permanents, mais pas le coût initial de la R-D (Outterson *et al.*, 2011). Le premier contrat de l'IEAA pourrait conférer au gouvernement canadien des droits lui permettant d'exercer des options de prolongation après les 10 années initiales. Ces droits permettraient d'atténuer le risque qu'un fabricant n'augmente les prix d'un médicament très demandé à l'expiration du contrat, une situation illustrée dans le contexte des vaccins contre la COVID-19 aux États-Unis (Lupkin, 2023).

Il est possible qu'à l'issue du paiement des montants de l'abonnement, un fabricant ne veuille plus produire ni stocker un médicament qui présente bien un intérêt pour la santé publique, mais qui est peu utilisé et (ou) ne génère pas de revenus de vente substantiels. Bien que la production de génériques puisse résoudre les problèmes d'approvisionnement, il se peut que cette possibilité ne se présente pas si l'on s'attend à de faibles revenus de vente. Les contrats de garantie de revenus ou d'abonnement peuvent également stipuler que les antimicrobiens financés doivent continuer d'exister sur le marché, en prévoyant une réduction lente des paiements qui atteindraient zéro vers la fin de l'exclusivité commerciale (Rex et Outterson, 2016). Les pratiques d'intendance rigoureuses établies pendant la période contractuelle pourraient être maintenues après la fin de l'exclusivité commerciale (Morel *et al.*, 2020).

Un comité multidisciplinaire est une structure éprouvée pour évaluer l'admissibilité à un IEAA et déterminer le niveau d'incitation approprié pour chaque antimicrobien

Le comité estime que, comme dans le cas du programme d'abonnement du Royaume-Uni et du projet de loi PASTEUR des États-Unis, le scénario le plus efficace pour établir l'admissibilité des antimicrobiens et déterminer les niveaux de paiement appropriés au Canada reposerait sur la création d'un comité spécial composé de divers experts et organismes pertinents. L'expertise de ce comité pourrait inclure des personnes ayant une connaissance ainsi qu'une expérience approfondies des évaluations des technologies de la santé (ETS), des négociations de prix et des processus de passation de marchés, en faisant également participer des économistes de la santé et des experts en matière de remboursement. Le comité pourrait également comprendre des médecins, des pharmaciens et des épidémiologistes détenant une connaissance actualisée des tendances en matière d'infections résistantes et des besoins thérapeutiques. Avec la participation du gouvernement fédéral et sous sa supervision, ce comité pourrait créer une nouvelle ETS modifiée pour déterminer la valeur des médicaments, à partir de laquelle des contrats pourraient ensuite être négociés avec les fabricants.

Les incitatifs économiques en aval du Royaume-Uni et le projet de loi PASTEUR des États-Unis prévoient que les aspects touchant l'évaluation des médicaments soient abordés par des comités constitués de personnes possédant un large éventail d'expertise (U.S. Congress, 2021; Leonard *et al*., 2023). Ainsi, les processus d'ETS du Royaume-Uni pour l'incitatif pilote ont été menés par les National Institutes for Health and Care Excellence (NICE) et éclairés par des spécialistes en médecine et en santé publique (p. ex., une expertise en pharmacie antimicrobienne, en microbiologie clinique, et en infectiologie) (NICE, 2022d). Dans le projet de loi PASTEUR des États-Unis, le comité spécial établissant les critères d'évaluation serait composé d'au moins un membre de sept agences nationales[17], assorti d'un autre comité consultatif comprenant des experts disciplinaires et des patients, le comité étant soumis à des règles strictes en matière de conflits d'intérêts financiers (U.S. Congress, 2021). Le comité d'experts estime qu'une grande partie de l'expertise requise au Canada se trouve déjà dans les organes consultatifs actuels, notamment l'ACMTS, l'INESSS et l'APP, de sorte que les experts de ces organismes pourraient constituer de précieux collaborateurs.

17 Ces sept agences comprennent : le National Institute of Allergy and Infectious Diseases, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la Biomedical Advanced Research and Development Authority, la Food and Drug Administration, les Centers for Medicare and Medicaid Services, la Veterans Health Administration et le Department of Defense (U.S. Congress, 2021).

Déterminer la valeur appropriée d'un médicament et le montant de l'abonnement correspondant se révélera une tâche complexe, qui nécessitera un effort de collaboration de la part des experts des comités pour élaborer et mettre en œuvre un cadre efficace. En effet, l'intégration des valeurs STEDI s'est révélée une entreprise complexe dans le programme pilote du Royaume-Uni (OHE, 2022). Toutefois, malgré cette complexité, il existe des critères pour mener de telles évaluations. Dans le programme d'abonnement du Royaume-Uni, qui s'appuie sur le programme pilote, une approche d'évaluation fondée sur le pointage est appliquée à tous les médicaments admissibles, qui sont « notés en fonction de multiples critères couvrant les besoins cliniques non comblés (à la fois au niveau mondial et au Royaume-Uni); l'efficacité relative; l'avantage pharmacologique (comme la nouveauté chimique et l'absence de résistance croisée); ainsi que les avantages pour le système de santé (comme l'amélioration des modes d'administration et des schémas posologiques, une meilleure tolérance et une réduction des exigences de surveillance) » (Nick Crabb, communication personnelle, 2023). Ces notations par pointage sont ensuite utilisées pour déterminer la valeur des contrats proposés aux fabricants (Nick Crabb, communication personnelle, 2023). Selon l'opinion du comité, il existe d'importantes possibilités de collaboration avec d'autres pays qui mettent en œuvre leurs propres incitatifs économiques en aval, notamment en ce qui concerne le cadre de détermination de la valeur et du niveau de paiement. Le Canada est bien placé pour tirer des enseignements du modèle d'évaluation du Royaume-Uni et pourrait éventuellement adapter ce système de notation au contexte canadien (Dutescu et Hillier, 2021).

« Déterminer la valeur appropriée d'un médicament et le montant de l'abonnement correspondant se révélera une tâche complexe, qui nécessitera un effort de collaboration de la part des experts des comités pour élaborer et mettre en œuvre un cadre efficace. »

La collecte de données sur l'utilisation d'antimicrobiens financés par abonnement au sein des systèmes de santé canadiens peut contribuer à l'établissement de prix fondés sur la valeur dans le contexte de la prolongation des contrats

Il serait avantageux pour le gouvernement fédéral, en collaboration avec d'autres acteurs des systèmes de santé du pays, de recueillir des données tirées du monde réel sur les médicaments financés par IEAA. Voilà qui permettrait d'évaluer plus précisément les valeurs cliniques ou STEDI d'un médicament et pourrait jouer un

rôle dans la collecte de données probantes à la suite des processus d'approbation (NICE, 2022a, 2022e). Les données du monde réel prennent par exemple la forme des données recueillies à partir de la facturation, des demandes de remboursement et des dossiers médicaux électroniques : elles pourraient être exploitées pour générer des indicateurs de l'utilisation et de l'efficacité chez les patients (Wallach *et al.*, 2021). La mise au point de méthodes de collecte de données plus précises et plus complètes permettrait ainsi de mieux comprendre la valeur des médicaments et pourrait en retour éclairer le renouvellement des contrats.

La collecte de données réelles au Canada présente toutefois des difficultés considérables. La coexistence de nombreux systèmes de santé au pays met à rude épreuve les efforts de coordination et la collecte de données dans ce domaine (SoinsSantéCAN, 2016). En outre, les lois sur la protection de la vie privée — notamment celles relatives au consentement et à la confidentialité — compliquent la collecte, l'utilisation et la divulgation des données des patients au niveau provincial, territorial et fédéral (CAC, 2015).

Les CDC des États-Unis ont mis en place des mécanismes permettant aux hôpitaux de signaler les tendances de la RAM et de l'utilisation d'antimicrobiens (UAM) dans les établissements de soins actifs (Duke-Margolis Centre for Health Policy, 2021). Les données issues de ces mécanismes contribuent à fournir des éléments probants sur l'innocuité et l'efficacité des nouveaux médicaments. Les plateformes internationales d'essais cliniques, comme REMAP aux États-Unis ou RECOVERY au Royaume-Uni, fournissent des exemples d'outils électroniques de collecte et d'agrégation de données permettant d'englober des systèmes de santé et des territoires de compétence disparates (Duke-Margolis Centre for Health Policy, 2021; Seely et Fowler, 2022). Dans le contexte américain, on s'est demandé si les fournisseurs de soins de santé (c.àd. les cliniques et les hôpitaux) pouvaient être incités, voire contraints, à déclarer des données. Par exemple, si l'accès à de nouveaux antimicrobiens est octroyé (et financé), quels types d'incitations ou de stipulations pourraient générer une meilleure participation à l'échange des données (Duke-Margolis Centre for Health Policy, 2021)? Des questions similaires peuvent être posées dans le cadre d'un IEAA au Canada, en particulier si l'on tient compte des défis entourant la collecte et l'échange des données des patients au Canada (Comité consultatif d'experts sur la Stratégie pancanadienne de données sur la santé, 2022). De nouvelles initiatives au Canada, comme la Stratégie de recherche axée sur le patient, le Réseau de recherche sur les données de santé du Canada et le Programme d'évaluation post-commercialisation des médicaments de l'ACMTS, pourraient jouer un rôle dans l'accroissement de la collecte et de l'échange des données sur la santé (RRDS, 2020; ACMTS, 2022a; Tricco *et al.*, 2022). Des enseignements supplémentaires peuvent aussi être tirés d'autres initiatives de collecte de données au Canada, comme les accords axés sur les résultats en

oncologie en Alberta, ou les changements réglementaires rendant obligatoire la collecte de données sociodémographiques auprès des personnes testées positives à la COVID-19 en Ontario (Abdi *et al*., 2021; Cheung *et al*., 2023).

5.4 Conditions contractuelles

Les obligations contractuelles des fabricants sont un élément essentiel de la conception des IEAA. Assurer la disponibilité des médicaments et contribuer aux pratiques d'utilisation appropriée sont deux conditions importantes qui doivent être établies entre le gouvernement du Canada et les fabricants de médicaments. Dans le programme pilote du Royaume-Uni et dans le projet de loi PASTEUR des États-Unis, les manquements aux conditions contractuelles peuvent entraîner des pénalités financières, voire la résiliation du contrat (NHS, 2021b; U.S. Congress, 2021). Des répercussions similaires pourraient être incluses à un IEAA canadien.

Le respect des exigences en matière d'accès, d'intendance et d'établissement de rapports peut être géré efficacement par le biais d'obligations contractuelles claires

En Suède, au Royaume-Uni et dans le projet de loi PASTEUR des États-Unis, les conditions contractuelles exigent qu'une entreprise détienne en stock une certaine quantité du médicament faisant l'objet de l'incitatif. Par exemple, les entreprises doivent être en mesure de s'adapter à une demande quintuplée au Royaume-Uni, s'assurer que la chaîne d'approvisionnement ne sera pas interrompue pendant plus de 60 jours aux États-Unis et stocker des réserves correspondant au double des ventes du trimestre précédent et qui se révéleront suffisantes pour un traitement d'au moins deux semaines dans chaque centre hospitalier d'urgence en Suède (NHS, 2020b; PHAS, 2020; U.S. Congress, 2021).

Dans le cadre du projet de loi PASTEUR des États-Unis, un médicament approuvé doit être mis à disposition dans les 30 jours suivant le premier paiement prévu au contrat (U.S. Congress, 2021). En Suède, les fabricants ont trois mois pour accumuler les stocks nécessaires après l'initialisation du contrat, et ils doivent en faire la démonstration avant de toucher les sommes (PHAS, 2020). Les évaluations du programme en Suède ont mis en évidence les défis de la gestion des niveaux de stock et d'évitement du gaspillage (PHAS, 2023). Des stocks inutilisés s'observent couramment en Suède, mais les accords de fabrication et de distribution comme la réglementation (notamment en matière d'étiquetage) viennent compliquer la distribution internationale de ces précieux médicaments (PHAS, 2023). Selon l'opinion du comité, l'expérience du Canada en matière d'approvisionnement en vaccins contre la COVID-19 au niveau fédéral pourrait être instructive en ce qui touche l'adaptation et l'incorporation des obligations contractuelles dans un IEAA.

Du point de vue du comité, il existe un devoir éthique d'assurer l'accès aux antimicrobiens pour toutes les personnes vivant au Canada. Le *Plan d'action pancanadien sur la résistance aux antimicrobiens* établit justement l'équité comme l'un de ses principes directeurs (ASPC, 2023). En ce qui concerne l'accès, tant en Suède que dans le projet pilote du Royaume-Uni, un médicament doit être mis à la disposition des patients dans les 24 heures suivant la demande (NHS, 2020b; PHAS, 2020). Toutefois, compte tenu de la vaste géographie du Canada — ainsi que des contraintes actuelles au sein des systèmes de santé qui empêchent la fourniture de soins en temps opportun dans les régions éloignées — garantir la disponibilité dans un tel délai pourrait ne pas être faisable. Dans le cadre d'un IEAA, les contrats devraient idéalement stipuler un délai d'approvisionnement raisonnable calculé pour le marché canadien, qui pourrait être ajusté, si nécessaire, au cours des cycles contractuels. Comme l'indique le projet pilote du Royaume-Uni, les contrats peuvent prévoir des conséquences, comme des pénalités financières, si les fabricants ne livrent pas les médicaments sur demande dans les délais convenus (NHS, 2021b).

Le suivi et l'établissement de rapports sont des caractéristiques essentielles des approches incitatives économiques en aval de la Suède et du Royaume-Uni, comme du projet de loi PASTEUR des États-Unis (PHAS, 2020; NHS, 2021b; U.S. Congress, 2021). Outre la surveillance et les rapports sur les ventes de médicaments, les exigences pour les fabricants dans le projet pilote du Royaume-Uni et le projet de loi PASTEUR comprennent la reconnaissance, le suivi et les rapports publics en ce qui touche les tendances de la résistance aux antimicrobiens faisant l'objet de l'incitatif (NHS, 2020b; U.S. Congress, 2021). La surveillance joue en effet un rôle essentiel dans la mesure de l'UAM et de la RAM : elle permet de prendre des décisions et d'élaborer des politiques éclairées (section 6.3). Les contrats offrent la possibilité de stipuler le rôle des fabricants dans ces activités (Theuretzbacher *et al.*, 2017).

Dans un contrat d'IEAA optimal, les fabricants seraient tenus d'adhérer à un ensemble de lignes directrices d'intendance à l'égard des antimicrobiens afin de promouvoir l'utilisation appropriée de leur(s) nouveau(x) médicament(s) partout au Canada. C'est que la promotion d'une utilisation appropriée contribue à maintenir l'efficacité des nouveaux antimicrobiens (Theuretzbacher *et al.*, 2017). L'utilisation appropriée se trouve également encouragée par des tests diagnostiques améliorés (section 6.4), par la production de rapports d'évaluation de l'utilisation, ainsi que par des stratégies d'éducation et de communication pour

le personnel concerné — en veillant à ce que seuls des professionnels de la santé agréés et formés prescrivent les médicaments (Theuretzbacher *et al.*, 2017; NHS, 2021b). L'interdiction de la rémunération en fonction des ventes pour le personnel des fabricants pourrait favoriser davantage l'utilisation appropriée et les bonnes pratiques d'intendance, car les représentants commerciaux ne seraient pas incités à promouvoir l'utilisation d'un médicament donné (Dutescu et Hillier, 2021).

Des considérations supplémentaires dans les contrats pourraient cibler les activités internationales des fabricants — par exemple, en favorisant un accès mondial équitable aux médicaments innovants par le biais de partenariats public-privé ou en établissant des relations de travail avec des organisations internationales et régionales afin de renforcer l'intendance et la surveillance de la RAM (Boluarte et Schulze, 2022). Ainsi, le projet de loi PASTEUR des États-Unis exige la présentation par les fabricants d'un « plan d'enregistrement de leur médicament dans des pays supplémentaires où il existe un besoin non comblé » (U.S. Congress, 2021). De plus, il est possible de favoriser effectivement l'accès mondial aux médicaments innovants en évitant les majorations fondées sur les brevets, en établissant des prix comparables à ceux de médicaments similaires sur les marchés respectifs et en renforçant les chaînes d'approvisionnement pour permettre l'accès (Rex et Outterson, 2016). Enfin, en présence de stocks excédentaires — par exemple en raison des exigences de stockage d'un incitatif économique en aval — on peut obliger les fabricants à garantir leur élimination sûre (Theuretzbacher *et al.*, 2017).

Selon l'opinion du comité, permettre l'accès mondial aux médicaments financés par un IEAA canadien est une considération contractuelle importante nécessitant la collaboration de plusieurs acteurs. Par exemple, il pourrait être intéressant pour un fabricant d'harmoniser ses efforts avec ceux d'organisations comme le GARDP ou Le Fonds mondial, ce dernier ayant mis en avant la lutte contre la résistance aux antimicrobiens comme une composante de son rapport sur la préparation aux pandémies (The Global Fund, 2022). Les contrats passés avec les fabricants pourraient inclure des plans d'action internationaux et des sanctions financières en cas de non-respect de tels plans. À cet égard, le comité voit d'un bon œil la licence volontaire octroyée au GARDP par la pharmaceutique Shionogi relativement au céfidérocol. Celle-ci soutiendra l'accès au médicament comme son intendance dans plus de 130 pays à revenu intermédiaire et faible (GARDP, 2022a).

Bien qu'il soit avantageux de disposer de données cliniques supplémentaires après coup, le comité est d'avis qu'il ne serait ni réaliste ni financièrement réalisable que les contrats d'IEAA rendent obligatoire la production de données cliniques post-admissibilité. Par exemple, les essais cliniques post-admissibilité ne sont pas explicitement obligatoires dans le projet de loi PASTEUR des États-Unis ou dans l'incitatif économique du Royaume-Uni. Cependant, le premier stipule « qu'un contrat peut autoriser le fournisseur à utiliser les fonds mis à disposition dans le cadre du contrat pour l'achèvement des études cliniques post-commercialisation, la fabrication et d'autres activités précliniques et cliniques » (U.S. Congress, 2021).

5.5 Considérations relatives à la mise en œuvre, au suivi et à l'évaluation d'un IEAA

Comme tout nouveau programme, un IEAA comporte des défis sur le plan de la mise en œuvre. Bien qu'il ne puisse en dresser une liste exhaustive, le comité a discuté de certains défis importants qui, selon lui, accompagneront la création et la mise en œuvre d'un IEAA. Comme dans le cas du programme d'abonnement du Royaume-Uni, l'IEAA représenterait une initiative quelque peu fréquente entre le gouvernement du Canada et les fabricants, nécessitant une expertise contractuelle et une législative particulière (OHE, 2022). Des obstacles administratifs et juridiques complexes pourraient surgir tant pour le gouvernement que pour les fabricants. En outre, des défis touchant les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux comme les fournisseurs de soins de santé risquent de se manifester sur le plan de la transmission des connaissances, par exemple en ce qui concerne les options de traitement, les directives d'utilisation et la mise en œuvre thérapeutique (c.àd. en permettant l'utilisation par le biais des listes des médicaments assurés). Des objectifs mesurables devront être définis dès le début de la conception du programme afin d'en faciliter l'évaluation. De même, une capacité de collecte de données sera nécessaire pour évaluer avec précision l'UAM et la résistance des micro-organismes aux antimicrobiens inclus dans un IEAA. Ces données pourraient aider à déterminer l'utilisation, l'efficacité et la résistance liées à l'antimicrobien faisant l'objet d'un incitatif, et être utilisées pour suivre l'évolution de ces paramètres au fil du temps.

> « En effet, la mise en œuvre d'un IEAA sera une responsabilité partagée entre le gouvernement fédéral, les provinces et les territoires. C'est donc dire que tout IEAA devra être considéré par l'ensemble des ordres de gouvernement afin de déterminer les responsabilités relatives aux aspects particuliers de la mise en œuvre, de l'approvisionnement et de la prestation. »

Un IEAA tel que décrit dans ce chapitre implique l'échange des données relatives aux ventes et à l'utilisation entre de nombreux payeurs et fournisseurs de soins de santé. Un tel système devrait être conçu, mis en œuvre et surveillé à des fins d'évaluation. En effet, la mise en œuvre d'un IEAA sera une responsabilité partagée entre le gouvernement fédéral, les provinces et les territoires. C'est donc dire que tout IEAA devra être considéré par l'ensemble des ordres de gouvernement afin de déterminer les responsabilités relatives aux aspects particuliers de la mise en œuvre, de l'approvisionnement et de la prestation. Toutes ces considérations ont été jugées d'une grande importance par le comité, mais dépassent la portée et l'expertise de son mandat.

6

Mesures complémentaires pour favoriser le succès de l'incitatif économique en aval

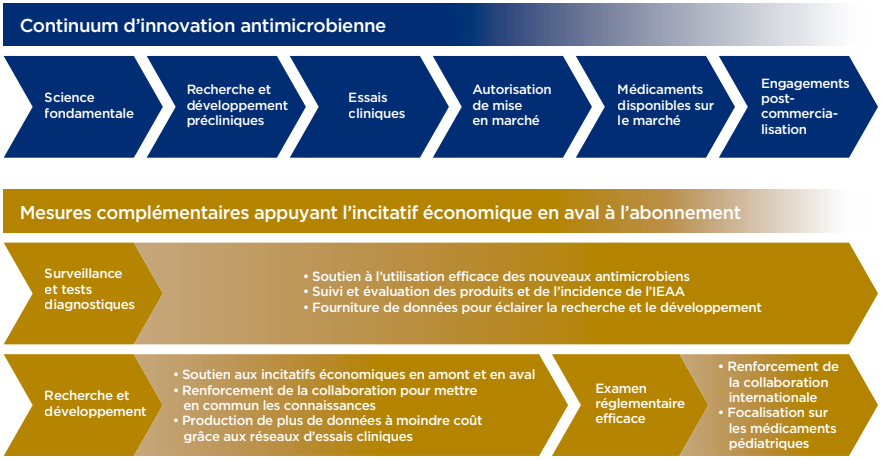
Constatations du chapitre

- Un financement soutenu et ciblé de la R-D antimicrobienne par le biais d'incitatifs économiques en amont permettrait d'alimenter une filière de développement robuste pour de nouveaux traitements.
- Le renforcement de la collaboration internationale est susceptible d'améliorer l'efficacité de l'examen réglementaire sans compromettre la rigueur.
- Une meilleure surveillance pancanadienne de la résistance aux antimicrobiens et de l'utilisation de ces derniers pourrait fournir des informations précieuses aux décideurs politiques.
- Des tests diagnostiques rapides et fiables appuient l'utilisation appropriée des nouveaux antimicrobiens et sont également à même d'améliorer l'efficacité des essais cliniques.

Le défi de la résistance aux antimicrobiens (RAM) nécessite une réponse à multiples facettes (ASPC, 2023). Le *Plan d'action pancanadien sur la résistance aux antimicrobiens* de 2023 du gouvernement du Canada, qui s'appuie sur l'approche « Une seule santé », comprend cinq piliers d'action : la recherche et l'innovation, la surveillance, l'intendance, la prévention et le contrôle des infections, ainsi que le leadership (ASPC, 2023). De plus, le comité a relevé plusieurs stratégies de base complétant particulièrement bien la mise en place d'incitatifs économiques en aval : le soutien de la filière de R-D antimicrobienne; la facilitation d'un examen réglementaire efficace des nouveaux antimicrobiens; l'évaluation des besoins et tendances en matière d'utilisation des antimicrobiens (UAM) et de résistance (grâce à la surveillance); de même que l'utilisation efficace soutenue par des tests diagnostiques (figure 6.1)

6.1 Recherche et développement

Un système robuste de R-D en amont est essentiel à la mise au point de nouveaux antimicrobiens (ASPC, 2023). Le financement de la R-D en amont complète le financement en aval des nouveaux antimicrobiens par le biais d'un incitatif économique en aval. Voilà pourquoi le renforcement des réseaux d'essais cliniques, tant au Canada qu'à l'étranger, pourrait jouer un rôle majeur dans la production de données probantes sur les antimicrobiens tout en réduisant les coûts.



Adapté de Årdal *et al.* (2018)

Figure 6.1 Mesures complémentaires pour favoriser le succès d'un incitatif économique en aval à l'abonnement (IEAA)

Le succès d'un IEAA peut être renforcé par plusieurs mesures complémentaires. Les encadrés dorés mettent en évidence ces mesures, en identifiant les éléments clés de chacune d'entre elles et la manière dont elles se rapportent aux différents stades de la mise au point des médicaments.

Les incitatifs économiques en amont et en aval fonctionnent en tandem pour améliorer la disponibilité des nouveaux antimicrobiens

Une combinaison d'incitatifs économiques en amont et en aval est nécessaire pour soutenir la mise au point de nouveaux antimicrobiens (section 3.1). Les incitatifs économiques en amont, sous la forme de subventions, sont bien établis et largement utilisés. Towse et Silverman Bonnifield (2022) notent que « les approches en amont peuvent également être politiquement attrayantes pour les bailleurs de fonds gouvernementaux, pour les raisons suivantes : la charge financière des gouvernements est autolimitée; les initiatives de recherche démarrent avec un effet immédiat; et le financement confère généralement un soutien direct aux universités nationales, aux organisations à but non lucratif ou aux entreprises ». Parmi les inconvénients des incitatifs économiques en amont, citons l'obligation pour les bailleurs de fonds de choisir rapidement les filières gagnantes, les distorsions potentielles du marché et le risque de prolongations des investissements dans des projets même lorsque ceux-ci présentent des perspectives de réussite limitées (Kosiak et Silverman, 2021).

Plusieurs incitatifs économiques en amont axés sur la RAM existent à l'échelle internationale, notamment CARB-X et GARDP. Le Canada a contribué financièrement aux deux (GC, 2022a, 2023c). Le Canada est également membre de l'initiative de programmation conjointe sur la résistance aux antimicrobiens (JPIAMR) [Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance], qui coordonne les investissements en R-D au nom de ses membres (JPIAMR, 2022, 2023). Mentionnons également le REPAIR Impact Fund, qui a contribué financièrement à mettre au point des traitements à un stade précoce avec le soutien de la Novo Nordisk Foundation, tandis que le AMR Action Fund — un partenariat public-privé — investit dans des agents thérapeutiques à l'initiative de la Fédération internationale de l'industrie du médicament, de l'OMS, de la Banque européenne d'investissement et du Wellcome Trust (AMR Action Fund, 2023; REPAIR Impact Fund, 2023). Au Canada, il n'existe pas de programmes ciblés pour encourager la R-D antimicrobienne, mais les chercheurs peuvent accéder à des subventions par l'intermédiaire d'un certain nombre de programmes de recherche — par exemple, les organismes subventionnaires fédéraux et le Fonds de recherche du Québec (Global AMR R&D Hub, 2023). Les principaux centres d'expertise du Canada dans ce domaine se trouvent dans des établissements d'enseignement postsecondaire (encadré 6.1).

Encadré 6.1 La recherche sur la mise au point d'antimicrobiens au Canada

Le Canada figure parmi les dix premiers bailleurs de fonds de la R-D antimicrobienne à l'échelle mondiale (Global AMR R&D Hub, 2023). Il forme des étudiants à tous les niveaux — baccalauréat, maîtrise et doctorat — à la découverte d'antimicrobiens. Cette approche universitaire permet de mettre au point et d'étudier des traitements réellement innovants, car ce sont les plus intéressants d'un point de vue théorique. Dans l'ensemble, il s'agit d'un arrangement gagnant sur tous les plans. En effet, les dépenses de R-D peuvent déboucher sur l'élaboration des antimicrobiens de demain (et révéler les futurs bénéficiaires potentiels d'un contrat d'abonnement). De plus, si ces investissements financent des essais cliniques, il pourrait en résulter une réduction proportionnelle des coûts d'abonnement au Canada, puisque les dépenses liées aux essais cliniques peuvent être utilisées pour réduire les montants des abonnements.

Le tableau de bord dynamique du Global AMR R&D Hub indique que le financement canadien permet la réalisation de plus de 750 projets de recherche liés à la RAM, avec environ 188 millions de dollars de fonds engagés par divers organismes de financement fédéraux et provinciaux (Global AMR R&D Hub, 2023)[18]. Soixante-seize pour cent des projets (et 83 % des fonds correspondants) sont axés sur la RAM chez l'humain. Ces résultats se comparent toutefois défavorablement à ceux de nombreux autres pays à revenu élevé. Ainsi, l'Australie, le Royaume-Uni, les États-Unis et de nombreux pays européens financent tous la recherche sur la résistance aux antimicrobiens à un niveau plus élevé par habitant. Le Canada est en fait un bénéficiaire net du financement en provenance de l'étranger (Global AMR R&D Hub, 2023). Or, l'augmentation du financement de la recherche fondamentale et translationnelle au Canada pourrait enrichir les activités de recherche qui produisent déjà des résultats et améliorer la qualité des projets éventuellement admissibles à un IEAA.

« Or, l'augmentation du financement de la recherche fondamentale et translationnelle au Canada pourrait enrichir les activités de recherche qui produisent déjà des résultats et améliorer la qualité des projets éventuellement admissibles à un IEAA. »

Une collaboration renforcée pourrait accélérer les progrès de la R-D sur les antimicrobiens

Des efforts sont actuellement déployés pour encourager une plus grande diffusion des résultats de la recherche dans l'espace de la R-D antimicrobienne, en particulier en ce qui concerne la communication des expériences d'échec — où le risque de perdre un avantage concurrentiel est moindre (CARB-X, 2018). Mentionnons à ce sujet la plateforme partagée pour la recherche et les connaissances sur les antibiotiques du Pew Charitable Trust (Shared Platform for Antibiotic Research and Knowledge), conçue pour faciliter l'échange d'informations dans l'espace R-D tout en protégeant la propriété intellectuelle (Prosen *et al.*, 2019). Mentionnons aussi la Community for Open Antimicrobial Drug Discovery, qui permet aux chercheurs d'accéder à une analyse gratuite pour la détection d'activités antimicrobiennes dans les composés chimiques existants, ce qui est à même de favoriser l'identification comme le développement de nouveaux antimicrobiens (COADD, s.d.). L'initiative SECURE, fruit d'une collaboration entre le Partenariat mondial pour la recherche et le développement en matière d'antibiotique (GARDP) et l'OMS, vise pour sa part à améliorer l'accès mondial aux antibiotiques essentiels (SECURE, s.d.).

18 Le tableau de bord inclut les projets qui étaient en cours en 2017 ou qui ont débuté depuis cette date. Ses limites incluent un manque d'informations sur les investissements du secteur privé (Global AMR R&D Hub, 2020).

L'Initiative Médicaments Innovants (Innovative Medicines Initiative) a mis en place un programme intitulé « New Drugs for Bad Bugs » (Nouveaux médicaments contre les micro-organismes résistants) afin de rassembler les acteurs des secteurs privé et public pour réaliser des avancées dans ce domaine, tandis que le projet ENABLE a créé un consortium européen d'universitaires et de sociétés pharmaceutiques pour collaborer à la création d'antimicrobiens entre 2014 et 2021 (ND4BB, 2021, 2023). L'objectif « 5 by 25 » du GARDP, qui consiste à mettre sur le marché cinq nouveaux antimicrobiens d'ici 2025, reconnaît également l'importance de la collaboration pour assembler toutes les pièces du puzzle (GARDP, 2019).

D'autres efforts vont plus loin, comme l'appel à une approche totalement publique et ouverte de la R-D antimicrobienne. Désignées par le vocable de *science ouverte*, ces stratégies soulignent la nécessité de disposer d'ensembles de données, d'outils et de matériels en libre accès et rejettent la création de propriété intellectuelle (brevets). L'objectif ici est de réduire les obstacles à la recherche et d'améliorer l'échange des connaissances (Bubela *et al*., 2020; Gold et Edwards, 2022). La science ouverte a le potentiel de jouer un rôle en santé publique, notamment dans la mise au point de médicaments liés à la RAM, en permettant le développement des composés jusqu'à la fin de la phase 1 des essais cliniques (Huston *et al*., 2019; Bubela *et al*., 2020; Gold et Edwards, 2022). Certaines stratégies de science ouverte pourraient donc agir comme des mécanismes d'incitation en amont, tandis que d'autres pourraient coexister avec les systèmes de marché, voire les remplacer (Klug *et al*., 2021).

Glover *et al*. (2021) ont plaidé pour le développement de nouveaux antimicrobiens à l'aide d'un modèle d'institut en réseau qui permettrait de créer des installations d'essai, de proposer des rachats de brevets, de diversifier les sites de fabrication et de soutenir le développement de l'expertise universitaire en reconnaissant davantage les innovations issues du monde universitaire. Une plus grande ouverture dans la recherche scientifique pourrait améliorer l'efficacité comme l'enrichissement mutuel, et permettre de mieux remédier aux inégalités d'accès entre les pays (Singer *et al*., 2020). Les approches de la science ouverte sont également susceptibles de créer de plus grandes possibilités de participation pour divers acteurs, notamment les universitaires, les gouvernements et les entités à but non lucratif, de tels efforts pouvant accélérer les avancées de la recherche à des coûts réduits (Bubela *et al*., 2020; Gold et Edwards, 2022). La notion d'entités à but non lucratif remplaçant les acteurs privés dans l'espace antimicrobien — moyennant des coûts réduits pour les gouvernements — reste toutefois spéculative, en particulier si l'on tient compte du financement continu nécessaire pour parvenir à la stabilité du marché à plus long terme (Outterson et Rex, 2020).

Les réseaux d'essais cliniques pourraient servir à la fois les intérêts des régulateurs et des fabricants en générant de meilleures données à moindre coût

Les essais cliniques ont été reconnus comme représentant un défi majeur dans le déploiement de nouveaux antimicrobiens. O'Neill (2016) rapporte que plus de « 80 % des coûts de mise en marché d'un antibiotique sont liés aux essais cliniques, ou 65 % du coût lorsque l'on tient compte du risque d'échec ». Les réformes qui améliorent l'efficacité et le caractère pratique des essais cliniques pourraient avoir une incidence importante. O'Neill (2016) note également les défis que représente le recrutement de populations suffisantes de patients atteints d'infections résistantes aux médicaments — un défi rendu plus difficile par le manque de tests diagnostiques adaptés. Contrairement à d'autres domaines, comme l'oncologie, la concentration de l'expertise dans quelques emplacements clés est peu pratique lorsqu'il s'agit des maladies infectieuses. Si les hôpitaux sont très motivés à prévenir et à éliminer les infections liées à la RAM, la rapidité des interventions est essentielle, de sorte que le transfert des patients vers un centre d'excellence peut entraîner des risques considérables (McDonnell *et al.*, 2016). Dans ce contexte, la réalisation d'essais suffisamment importants nécessite la participation de dizaines d'hôpitaux et prend plusieurs mois (O'Neill, 2016).

> « Contrairement à d'autres domaines, comme l'oncologie, la concentration de l'expertise dans quelques emplacements clés est peu pratique lorsqu'il s'agit des maladies infectieuses. »

La création de réseaux d'essais cliniques stables a été reconnue comme une innovation prometteuse pour relever ce défi. McDonnell *et al.* (2016) suggèrent de créer des réseaux distincts pour chacune des pathologies suivantes : infections urinaires compliquées, infections intra-abdominales compliquées, pneumonies bactériennes nosocomiales ou de ventilation, pneumonies bactériennes d'origine communautaire et infections bactériennes aiguës de la peau ou des structures cutanées. Au sein d'un réseau d'essais cliniques stable, des médicaments de comparaison pourraient continuer à être utilisés. Ceux-ci constitueraient un volet de contrôle stable, tandis que les médicaments expérimentaux pourraient être employés en alternance au fil du temps. Un tel réseau permettrait également de réduire le nombre de patients nécessaires par essai clinique, ce qui réduirait les délais et les coûts de 30 à 40 %. En outre, puisque les délais nécessaires pour recruter des hôpitaux et assurer la formation requise sont importants, un réseau préexistant pourrait conférer un gain de temps de trois à six mois (McDonnell *et al.*, 2016). De

tels réseaux d'essais cliniques sont désormais opérationnels en Asie, contribuant à la réduction des coûts et à la génération d'une collaboration accrue entre plusieurs régions, tout en réduisant le dédoublement inefficace des études (Wellcome Trust, 2020). Le comité prévoit que ces essais fourniront des données cliniques plus riches afin d'informer les cliniciens ainsi que ceux qui évaluent la valeur des nouveaux antimicrobiens.

Le Canada ne dispose pas actuellement d'un réseau d'essais cliniques efficace. En développer un présente des défis importants étant donné les cloisonnements entre les systèmes de santé régionaux, l'insuffisance des mécanismes pancanadiens de collecte et d'échange des données, et le manque de financement stable (Chornenki *et al.*, 2020; Lamontagne *et al.*, 2021; Seely et Fowler, 2022). De nouvelles initiatives font toutefois l'objet d'un financement, comme le consortium Accélérer la recherche par les essais cliniques, qui s'efforce d'enrichir et d'élargir les réseaux actuels du Canada (GC, 2023a). D'autres initiatives entreprises par le Groupe canadien de recherche en soins intensifs ont permis d'accroître la capacité, tandis que des leçons pourraient être tirées des programmes internationaux, comme le programme RECOVERY du Royaume-Uni. Ce programme a été mis en place pendant la pandémie de COVID-19 et a permis de conduire des essais thérapeutiques à l'aide d'apports accrus de données sur les patients en provenance des hôpitaux (Marshall et Cook, 2009; Murthy *et al.*, 2020; Seely et Fowler, 2022). Santé Canada s'emploie actuellement à moderniser la réglementation des essais cliniques en s'efforçant de mieux réguler les risques, d'accroître la transparence, d'améliorer l'harmonisation avec les efforts internationaux, de générer une participation accrue du public et d'augmenter l'accès aux nouveaux traitements (GC, 2022c).

Dans de nombreux domaines de la santé, mais surtout pour la RAM et la prescription d'antimicrobiens — où l'utilisation restera faible et géographiquement dispersée — il serait avantageux de disposer de bases de données pancanadiennes unifiées, transparentes et facilement accessibles (Murthy *et al.*, 2020; Van Katwyk *et al.*, 2020). Or, l'élaboration de bases de données, ainsi qu'une collaboration et une coordination accrues de la recherche, nécessitent une unification sociale et technologique au sein des territoires de compétence et entre eux (Chornenki *et al.*, 2020; Lamontagne *et al.*, 2021; Seely et Fowler, 2022). Le renforcement d'un réseau de recherche canadien permettrait donc d'obtenir de meilleurs résultats en matière de soins de santé fondés sur des données probantes, y compris pour les communautés marginalisées et sous-représentées, et ce, avec un meilleur rapport coût-efficacité (Lamontagne *et al.*, 2021; Sundquist *et al.*, 2021).

Par ailleurs, les réseaux d'essais cliniques internationaux pourraient renforcer la participation des pays à revenu intermédiaire et faible en soutenant la mise au point de médicaments répondant à leurs besoins, en favorisant les capacités nationales et en réduisant les coûts des essais cliniques (O'Neill, 2016). Toutefois, le manque de cohérence des exigences réglementaires entre les territoires de compétence et les restrictions sur l'échange des données sont des facteurs limitatifs fondamentaux (Wellcome Trust, 2020). Le fait de permettre une collaboration, une transparence et un échange des données accrus entre les acteurs internationaux grâce à des politiques axées sur le monde entier — par exemple, une utilisation accrue des registres d'essais, des rapports transparents, la publication en libre accès et des directives de recherche coordonnées — augmente le potentiel de lutte contre la RAM de manière plus efficace (Van Katwyk *et al.*, 2020).

6.2 Examen réglementaire

Les exigences en matière d'examen réglementaire contribuent aux coûts de commercialisation des nouveaux antimicrobiens. Lorsque la charge réglementaire est allégée, la valeur actuelle nette attendue des investissements dans la mise au point de nouveaux antimicrobiens augmente en conséquence, ce qui encourage une plus grande activité dans ce domaine (Sertkaya *et al.*, 2014). Les exigences liées aux essais cliniques ayant déjà été ajustées pour tenir compte du défi que représente l'établissement de la supériorité de ce type de médicament (section 2.1), de nouvelles réductions des exigences réglementaires pourraient entraîner des risques inacceptables (Chatham House, 2015). Toutefois, il existe d'autres moyens d'évaluer la conformité avec les exigences réglementaires existantes qui se révéleraient peut-être plus efficaces.

Le renforcement de la collaboration internationale en matière d'examen réglementaire pourrait conférer des gains d'efficacité sans compromettre la sécurité

Les processus réglementaires qui permettent aux régulateurs de tirer parti du travail d'autres organismes de réglementation (plutôt que de reproduire le travail) pourraient alléger la charge de travail des régulateurs et des demandeurs, tout en accélérant l'accès des patients aux nouveaux traitements (Doerr *et al.*, 2020). Cette approche fondée sur la confiance bénéficie d'un large soutien, mais sa réussite exige qu'on puisse compter les uns sur les autres et harmoniser les pratiques (Doerr *et al.*, 2020).

À ce sujet, mentionnons les activités du Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) [*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*], qui compte parmi ses membres les États-Unis, le Japon, le Canada et la Commission européenne. Il réunit les autorités réglementaires et les développeurs de produits pharmaceutiques afin de favoriser un examen réglementaire efficace des nouveaux médicaments pour déterminer s'ils sont sûrs, efficaces et de haute qualité (ICH, s.d.-b, s.d.-c). Les projets de lignes directrices sont révisés après consultation des autorités réglementaires des régions de l'ICH (ICH, s.d.-a). La mise en œuvre de ces lignes directrices au Canada garantit des exigences réglementaires conformes à celles des autres membres de l'ICH. Le Canada est également membre de l'Access Consortium, tout comme l'Australie, Singapour, la Suisse et le Royaume-Uni (GC, 2022b). Les gouvernements de ces pays travaillent ensemble pour harmoniser les approches réglementaires et réduire les dédoublements grâce à un échange et à une collaboration renforcée; ils explorent également les moyens d'étendre cette coopération aux évaluations des technologies de la santé (ETS) (GC, 2022b).

Santé Canada a établi quatre accords de reconnaissance mutuelle afin d'améliorer la coordination entre les autorités réglementaires internationales en Australie, en Suisse, dans les pays de l'Association européenne de libre-échange (Islande, Liechtenstein et Norvège) et dans les États membres de l'Union européenne dans le cadre de l'Accord économique commercial global (AECG) (SC, 2021c). Ces accords établissent l'existence de programmes équivalents de conformité des médicaments par le biais d'examens de la législation et de lignes directrices. Ainsi, la certification des bonnes pratiques de fabrication d'un fabricant par un pays est reconnue par l'autre (SC, 2021c). La rationalisation du processus d'examen par le biais d'une coopération renforcée avec les autorités réglementaires internationales est à même de contribuer à accélérer les processus et à accroître l'efficacité, ce qui pourrait soutenir le lancement en temps opportun de nouveaux antimicrobiens admissibles à un IEAA au Canada.

Une focalisation accrue sur l'administration pédiatrique dans les processus d'examen réglementaire génère un accès amélioré aux nouveaux médicaments et une utilisation appropriée de ceux-ci dans les populations plus jeunes

À l'échelle internationale, les infections bactériennes prenant la forme de pneumonies, de septicémies néonatales et d'infections gastro-intestinales entraînent une mortalité infantile substantielle. Pourtant, l'accès aux antimicrobiens chez les populations plus jeunes est particulièrement lacunaire

(OMS, 2022a). En effet, les processus réglementaires au Canada et à l'étranger ne couvrent pas adéquatement l'administration des antimicrobiens aux populations pédiatriques (Gilpin *et al*., 2022; OMS, 2022a). Comme dans d'autres territoires de compétence, les médicaments sont largement prescrits aux enfants canadiens sans se conformer aux recommandations du fabricant, mais le soutien du Canada au matériel éducatif actualisé et aux formulations pédiatriques est en retard par rapport aux États-Unis et aux pays européens (CAC, 2014; Yackey *et al*., 2019; Gilpin *et al*., 2022). Les États-Unis et l'Union européenne ont pour leur part élaboré des stratégies qui obligent l'industrie à mener des études pédiatriques, par le biais du *Pediatric Research Equity Act* de la FDA américaine et des Plans d'investigation pédiatrique de l'Union européenne (FDA, 2019; Gilpin *et al*., 2022; EMA, 2023b). En revanche, le cadre réglementaire canadien n'oblige ni n'incite l'industrie à mettre à jour les monographies en incluant de nouvelles données d'efficacité ou d'innocuité — pas plus qu'il n'oblige ni n'incite à commercialiser les formulations pédiatriques provenant de territoires de compétence internationaux de confiance, ou à rechercher des indications pédiatriques et à développer des formulations lorsqu'une utilisation est prévue chez les enfants (Gilpin *et al*., 2022). Accroître l'accès pédiatrique aux antimicrobiens innovants renforce pourtant l'objectif d'un IEAA consistant à garantir l'accès universel et à répondre aux besoins sanitaires non comblés à l'échelle du monde.

6.3 Surveillance

Les activités de surveillance rendent possibles l'identification des tendances en matière de RAM et d'UAM et le suivi de l'émergence comme de la propagation de différentes infections préoccupantes. Les efforts de surveillance à l'échelle mondiale permettent ainsi de suivre les tendances internationales et de sonner l'alerte tôt lorsqu'une résistance se profile à l'horizon (OMS, 2022e). Le rapport 2022 du *Système mondial de surveillance de la résistance et de l'utilisation des antimicrobiens* (GLASS) [Global antimicrobial resistance and use surveillance system] de l'OMS explique en quoi la consommation d'antimicrobiens est un facteur clé de la RAM et pourquoi les défis persistent autour de l'étude précise du phénomène au niveau mondial, en particulier dans les milieux à faibles ressources (OMS, 2022e). L'évaluation continue de la RAM et de l'UAM au Canada peut être renforcée par un système de surveillance pancanadien complet qui s'étend au-delà des grands hôpitaux pour intégrer les milieux communautaires, y compris les régions rurales et éloignées (Somanader *et al*., 2022).

Des initiatives nouvelles et renforcées pourraient améliorer le système de surveillance de la RAM au Canada

Pour comprendre la RAM au Canada, il faut adopter une approche axée sur « Une seule santé », intégrant les données de surveillance portant sur les humains, les animaux et l'environnement (GC, 2017; ASPC, 2023). La surveillance de la RAM au Canada a été qualifiée de « disparate », réalisée « dans toutes sortes d'emplacements, au sein de territoires de compétence multiples, selon divers critères, à des fins variées et à des niveaux de sophistication ou de développement différents » (Haworth-Brockman *et al.*, 2021). Si les efforts de surveillance permettent de quantifier l'UAM chez l'humain, des lacunes subsistent en ce qui concerne l'évaluation de la pertinence d'une telle utilisation (SoinsSantéCAN, 2016; Schwartz *et al.*, 2019). Or, il importe de disposer de paramètres de déclaration normalisés pour tous les établissements prescripteurs, y compris les hôpitaux, les pharmacies, les cliniques dentaires et les établissements de soins de longue durée (SoinsSantéCAN, 2016).

Le rapport annuel du *Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens* (SCSRA) évalue les tendances de la RAM et de l'UAM en utilisant les données d'achat des secteurs des soins de santé et les ordonnances d'antibiotiques délivrées dans la collectivité en tant qu'indicateurs approximatifs; les données provenant de multiples initiatives de surveillance sont compilées en mettant l'accent sur la perspective « Une seule santé » (ASPC, 2022). Les taux de résistance sont rapportés au fil du temps pour plusieurs agents pathogènes, ce qui permet d'analyser les tendances. L'UAM est ainsi déduite à partir des données de vente des antimicrobiens.

Les données sur les pratiques de prescription d'antimicrobiens sont essentielles pour comprendre le caractère approprié de l'UAM au Canada. C'est dans cette optique que la National Antimicrobial Prescribing Survey (enquête nationale sur la prescription d'antimicrobiens, « NAPS ») a été mise au point en Australie en 2013 comme moyen de recueillir des données qualitatives sur les décisions de prescription d'antimicrobiens dans les hôpitaux et d'évaluer leur pertinence sur la base des données sur les patients (James *et al.*, 2022). À partir de 2018, la NAPS a été introduite en tant que projet pilote dans des établissements de soins actifs au Canada afin de documenter les pratiques de prescription d'antimicrobiens, de quantifier l'UAM au pays et d'évaluer la pertinence du comportement en matière de prescription (BD, 2019). La NAPS complète d'autres sources de données incluses

dans le SCSRA en fournissant des renseignements de niveau hospitalier sur le caractère approprié de l'UAM (ASPC, 2022). À la fin de 2022, la surveillance par la NAPS s'étendait à 119 établissements de toutes les provinces, dont 12 hôpitaux universitaires pédiatriques. Toutefois, ces établissements ne comprenaient que des hôpitaux et non les milieux communautaires, et les données étaient presque exclusivement basées sur un audit d'une journée réalisé au cours de l'année civile (ASPC, 2022). Or, il serait possible de renforcer la NAPS afin de fournir des données de surveillance plus détaillées, une mesure à même d'éclairer l'élaboration des politiques nationales en général, ainsi que les critères d'admissibilité et l'évaluation d'un IEAA en particulier.

6.4 Tests diagnostiques

Les tests diagnostiques sont un outil essentiel pour garantir une UAM appropriée. Ils peuvent être utilisés de manière générale pour déterminer si une infection est d'origine bactérienne ou virale, ou plus précisément pour établir si les bactéries à l'origine d'une infection sont sensibles à un médicament particulier (O'Neill, 2015a). Le *Plan d'action pancanadien sur la résistance aux antimicrobiens* note l'importance d'inciter un meilleur accès aux tests diagnostiques (ASPC, 2023). La nécessité de disposer d'outils diagnostiques efficaces s'accompagne d'une série de questions pertinentes, dont la grande majorité a été jugée par le comité comme dépassant la portée de la présente évaluation. Il s'agit notamment des défaillances distinctes du marché, de l'intendance et d'autres considérations liées aux coûts influant sur la disponibilité et l'utilisation des tests diagnostiques. Les données probantes sur ces questions restent limitées. Toutefois, le recours aux épreuves de sensibilité — par opposition à la prescription empirique — est tout à fait pertinent pour un IEAA et est examiné ci-dessous.

En l'absence de tests diagnostiques rapides et fiables, la prescription sans confirmation du type d'infection reste très répandue

Des tests diagnostiques relativement coûteux, la disponibilité d'antibiotiques bon marché et le délai entre la soumission des échantillons et la réception des résultats de laboratoire sont tous des facteurs qui encouragent les médecins à prescrire sans diagnostic (O'Neill, 2016). Les inconvénients de ces pratiques empiriques de prescription comprennent une dépendance excessive à l'égard des antibiotiques à large spectre, l'incapacité à utiliser le traitement le plus approprié en temps

opportun, la prescription inutile (p. ex., pour les infections virales primaires), les effets indésirables associés au traitement et la contribution à la RAM (Outterson *et al*., 2011; O'Neill, 2015a; Payne *et al*., 2015). Par exemple, les infections à gonorrhée illustrent la pression qu'une absence de diagnostic peut exercer sur les antibiotiques de réserve. Alors que 70 % des cas de gonorrhée sont sensibles aux anciens antibiotiques, l'absence de tests rapides pour indiquer la sensibilité aux médicaments conduit les médecins britanniques à « prescrire la dernière ligne de défense contre la gonorrhée, soit la combinaison de deux médicaments appartenant à des classes d'antibiotiques distinctes » (O'Neill, 2015a). Cette pratique crée une pression sélective qui peut favoriser l'apparition de cas de gonorrhée résistants aux antibiotiques (O'Neill, 2015a). Une analyse des infections respiratoires aux États-Unis a révélé qu'environ deux tiers des patients auxquels des antibiotiques ont été prescrits souffraient de maladies pour lesquelles il était peu probable que ces médicaments apportent un quelconque bénéfice thérapeutique (Shapiro *et al*., 2013). D'après l'expérience du comité, les prescripteurs au Canada commandent souvent des cultures de laboratoire qui testent la sensibilité par rapport à un ensemble d'options de traitement potentielles (antibiogramme), mais commencent le traitement de manière empirique en attendant les résultats de laboratoire. Cette pratique est susceptible d'être encore plus répandue dans les milieux communautaires, où les prescripteurs sont généralement tributaires de services d'analyse de laboratoire plus lents.

Des tests diagnostiques rapides, efficaces et abordables sont nécessaires pour soutenir l'utilisation appropriée des nouveaux antimicrobiens

Une meilleure utilisation des tests diagnostiques enrichirait l'impact d'un IEAA, car les prescripteurs seraient guidés vers une utilisation appropriée et opportune des nouveaux traitements. Lorsqu'un tel test est accessible, le diagnostic de résistance aux antibiotiques au point de service permet d'identifier les patients pour lesquels un nouvel antibiotique serait efficace, accroissant ainsi la valeur de ces médicaments (McAdams, 2017). À l'inverse, l'absence d'un test diagnostique approprié peut ralentir l'adoption d'un nouvel antimicrobien (PACCARB, 2017).

Aux États-Unis, la recommandation du Presidential Advisory Council on Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (conseil consultatif présidentiel sur la lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques) est que « le développement de nouveaux antibiotiques devrait toujours inclure la mise au point parallèle et rapide d'un dispositif testant la sensibilité antimicrobienne » (PACCARB, 2017).

Comme le souligne O'Neill (2015a), « les tests diagnostiques rapides peuvent réduire le coût des essais cliniques pour les antimicrobiens à spectre étroit en facilitant la reconnaissance des patients atteints d'une infection potentiellement sensible et en réduisant par conséquent le nombre de patients à dépister pour participer à un essai ». Ainsi, la disponibilité de tests diagnostiques en temps opportun dans le contexte d'un essai clinique de phase 3 pourrait être précieuse pour réduire le nombre d'inscriptions de patients nécessaires aux essais, dans l'optique de satisfaire aux exigences réglementaires (Payne *et al.*, 2015).

> « Lorsqu'un tel test est accessible, le diagnostic de résistance aux antibiotiques au point de service permet d'identifier les patients pour lesquels un nouvel antibiotique serait efficace, accroissant ainsi la valeur de ces médicaments (McAdams, 2017). »

En outre, les tests rapides peuvent être particulièrement utiles pour éclairer les décisions de prescription qui doivent être prises rapidement (Payne *et al.*, 2015). La rapidité des tests diagnostiques est reconnue comme un élément clé d'un traitement réussi, car les tests tardifs ont tendance à ne pas être cliniquement utiles. Barbut *et al.* (2014) ont constaté que des tests moins longs permettaient un accès rapide aux traitements appropriés, réduisant ainsi les séjours à l'hôpital et les préjudices pour la santé. Le traitement rapide des infections graves est en effet essentiel pour minimiser la morbidité comme la mortalité, de sorte que les tests qui prennent plusieurs jours ne sont souvent pas viables (Barbut *et al.*, 2014; Savage *et al.*, 2016). Dans le cas des infections graves, Rice (2011) suggère que les tests diagnostiques pouvant exclure des agents pathogènes précis (c.àd. les tests à haute spécificité)[19] seraient les plus utiles. Lorsqu'ils ne sont pas parfaitement assurés de l'absence de bénéfice d'un antibiotique, les médecins sont enclins à le prescrire quand même, en se basant sur le fait que le médicament est sûr et qu'il *pourrait* conférer un certain bénéfice.

Toutefois, le recours accru aux tests diagnostiques peut avoir pour conséquence involontaire d'augmenter les prescriptions (Morado et Wong, 2022). En effet, les tests diagnostiques — en particulier les tests rapides, qui tendent à être plus sensibles — sont en mesure de déterminer si un organisme est présent, mais pas s'il est à l'origine de la maladie (Curren *et al.*, 2022). L'intendance diagnostique

19 Les tests à haute *spécificité* sont ceux qui retournent un résultat négatif lorsqu'un patient n'est pas atteint de la maladie (c.àd. qu'ils peuvent exclure de manière fiable des agents pathogènes précis). Les tests à haute *sensibilité* sont ceux qui retournent un résultat positif lorsqu'un patient est atteint de la maladie (O'Neill, 2015b).

consiste alors à « demander les bons tests pour le bon patient au bon moment afin de fournir les informations nécessaires pour optimiser les soins cliniques » (Curren *et al*., 2022). À ce sujet, l'initiative *Choosing Wisely* a été mise en place pour éviter les soins inutiles et non bénéfiques aux patients (Choosing Wisely, 2023a). L'initiative recueilli un grand nombre de recommandations visant à éviter l'utilisation inutile d'antibiotiques, qui pourraient être éclairantes dans ce domaine (Choosing Wisely, 2023b).

7

Réflexions finales

Constatations du rapport

- La faiblesse des perspectives de commercialisation entrave la mise au point de nouveaux antimicrobiens, ce qui crée des risques et des préjudices pour la population au Canada et dans le monde entier.
- Les gouvernements peuvent donner un coup de pouce au marché des nouveaux antimicrobiens en offrant des incitatifs économiques en aval aux fabricants.
- Le Canada a la possibilité de travailler avec un groupe de pays à revenu élevé pour contribuer sa juste part à un incitatif économique en aval mondial et adéquat.
- Des politiques complémentaires qui encouragent la R-D en amont (par des incitatifs économiques en amont), facilitent un examen réglementaire efficace, fournissent les données de surveillance nécessaires et qui renforcent l'offre de tests diagnostiques rapides amélioreront le succès d'un incitatif économique en aval à l'abonnement.

La résistance aux antimicrobiens (RAM) a été reconnue au Canada et à l'échelle internationale comme une menace sanitaire grave et croissante pour la santé du monde. Les taux de résistance augmentent pour la plupart des pathogènes prioritaires au Canada : la fréquence des infections qui ne répondent pas aux options de traitement antimicrobien de première intention — voire de deuxième et de troisième intention — va en grandissant. La communauté sanitaire nationale et mondiale a été encouragée à prendre des mesures conséquentes afin d'éviter une situation future où de nombreuses infections ne pourront plus être traitées, et où les interventions de routine devront être de plus en plus évitées. La RAM met en danger tous les habitants du Canada, en particulier les personnes immunodéprimées, qui sont déjà plus vulnérables aux infections. La nécessité d'agir est donc bien reconnue. Les lettres de mandat 2019 et 2021 émanant du premier ministre du Canada demandent toutes deux au ministre de la Santé de répondre à la menace de la RAM, la lettre de 2021 chargeant le ministre de « travailler avec les partenaires afin de prendre des mesures accrues et accélérées pour surveiller, prévenir et atténuer la menace grave et croissante de la résistance aux antimicrobiens et préserver l'efficacité des antimicrobiens sur lesquels les Canadiens comptent au quotidien » (CPM, 2019, 2021).

La filière de développement actuelle ne répondra pas aux besoins futurs de la population du Canada et du monde entier. On sait déjà que les antimicrobiens récemment mis sur le marché ne répondent pas aux besoins non comblés les plus importants. Cependant, même un nouvel antimicrobien très efficace aurait du mal à maintenir sa viabilité financière dans les circonstances actuelles. Or, les incitatifs économiques en aval sont des outils politiques cruciaux pour encourager l'accès aux nouveaux antimicrobiens capables de répondre aux besoins des patients canadiens d'aujourd'hui, de demain et des générations futures. Bien que leurs coûts financiers ne soient pas négligeables, les bénéfices pour la santé publique suscités par ces nouveaux antimicrobiens les compensent amplement. Un incitatif économique en aval soigneusement conçu et exécuté avec diligence — qui protège la valeur publique en ne payant que pour les antimicrobiens répondant à des besoins non comblés — est le meilleur moyen d'équilibrer les risques et les avantages dans le soutien de la production antimicrobienne et la garantie d'accès aux médicaments pour tous les Canadiens. Voir à assurer l'efficacité des nouveaux antimicrobiens serait un élément clé du programme. Ne payer que pour les médicaments qui traitent les infections préoccupantes au Canada demanderait l'élaboration des critères d'admissibilité pour exiger des preuves irréfutables de l'efficacité des nouveaux traitements, tout en reconnaissant les contraintes des essais cliniques dans ce domaine. Le Canada a la possibilité de se joindre aux autres pays du G7 qui établissent et évaluent leurs propres incitatifs en aval, et de jouer ainsi un rôle de chef de file pour relever ce défi sanitaire mondial en stimulant la mise au point de nouveaux antimicrobiens — tout en garantissant l'accès aux patients au Canada.

« Un incitatif économique en aval soigneusement conçu et exécuté avec diligence — qui protège la valeur publique en ne payant que pour les antimicrobiens répondant à des besoins non comblés — est le meilleur moyen d'équilibrer les risques et les avantages dans le soutien de la production antimicrobienne et la garantie d'accès aux médicaments pour tous les Canadiens. »

La résistance aux antimicrobiens est un problème complexe qui appelle une réponse multidisciplinaire. L'un des aspects d'une solution globale est la mise au point et l'offre de nouveaux médicaments capables de traiter les infections résistantes. Les décideurs politiques ont les moyens de construire un avenir caractérisé par une solide filière de nouveaux antimicrobiens, où des outils

diagnostiques améliorés guident les décisions cliniques, où les pays à revenu élevé collaborent plus étroitement avec les pays à revenu faible et intermédiaire pour mieux assurer l'intendance des antimicrobiens ainsi qu'une disponibilité équitable, et où les patients apprennent à réduire les risques d'infection — et à utiliser les antimicrobiens — de manière appropriée. Le Canada a l'occasion de jouer un rôle de premier plan pour relever ce défi d'action collective à l'échelle mondiale. En tant que pays à revenu élevé ayant pris des engagements internationaux et nationaux pour lutter contre la RAM, il a les moyens de mettre en place un incitatif économique en aval pour catalyser les efforts des développeurs d'antimicrobiens et des autres pays à revenu élevé.

« La RAM met en danger tous les habitants du Canada, en particulier les personnes immunodéprimées, qui sont déjà plus vulnérables aux infections. »

Références

Abdi, S., C. Bennett-AbuAyyash, L. MacDonald, K. Hohenadel, K. O. Johnson, et P. Leece, 2021. « Provincial implementation supports for socio-demographic data collection during COVID-19 in Ontario's public health system », *Canadian Journal of Public Health*, vol. 112, n°5, p. 853-861.

ACMTS – L'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada, 2015. *Hospital Formularies Decision-making Processes*, Ottawa,ON, ACMTS.

ACMTS – L'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada, 2017. *Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada*, Ottawa, ON, ACMTS.

ACMTS – L'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada, 2018. Le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS acceptera les demandes d'examen jusqu'à six mois avant la délivrance de l'avis de conformité. Adresse: https://www.cadth.ca/fr/nouvelles/le-programme-commun-devaluation-des-medicaments-de-lacmts-acceptera-les-demandes-dexamen (consulté en juin 2023).

ACMTS – L'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada, 2020. *Procedures for the CADTH Common Drug Review and Interim Plasma Protein Product Review*, Ottawa, ON, ACMTS.

ACMTS – L'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada, 2022a. *CADTH Post-market Drug Evaluation Proposal: Program Overview*, Ottawa, ON, ACMTS.

ACMTS – L'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada, 2022b. *Fee Schedule for CADTH Pharmaceutical Reviews*, Ottawa, ON, ACMTS.

Adedeji, W. A., 2016. « The treasure called antibiotics », *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine*, vol. 14, n°2, p. 56-57.

AMR Action Fund, 2023. About. Adresse: https://www.amractionfund.com/about (consulté en janvier 2023).

AMR Action Podcast, 2022. *Episode 5: Hailey Laxer and Kristine Russell*, s.l., Canadian Antimicrobial Innovation Coalition.

Andermann, A., 2017. « Outbreaks in the age of syndemics: New insights for improving Indigenous health », *Canada Communicable Disease Report*, vol. 43, n°6, p. 125-132.

Anderson, M., O. J. Wouters, et E. Mossialos, 2022. « Transferable exclusivity extensions to stimulate antibiotic research and development: What is at stake? », *Lancet Microbe*, vol. 4, n°3, p. E127-128.

APP – Alliance pancanadienne pharmaceutique, 2019. *Lignes directrices du processus de négociation des médicaments novateurs de l'APP.*, Toronto, ON, APP.

Armstrong, G. L., L. A. Conn, et R. W. Pinner, 1999. « Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century », *JAMA*, vol. 281, n°1, p. 61-66.

ASPC – Agence de la santé publique du Canada, 2014. *Utilisation des antimicrobiens et résistance aux antimicrobiens au Canada : Un cadre d'action fédéral*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC – Agence de la santé publique du Canada, 2016. Surveillance du paludisme. Adresse: https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/paludisme/surveillance-paludisme.html (consulté en mars 2023).

ASPC – Agence de la santé publique du Canada, 2022. *Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC – Agence de la santé publique du Canada, 2023. Plan d'action pancanadien sur la résistance aux antimicrobiens, Ottawa, ON, ASPC.

ATIH – Agence technique de l'information sur l'hospitalisation, 2023. Unités communes de dispensation prises encharge en sus: Mise à jour. Adresse: https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus (consulté en mars 2023).

Bailey, J., A. Morris, et S. Bean, 2021. « Evidence-based recommendations on the use of casirivimab+ imdevimab, and sotro-vimab for adults in Ontario », *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table*, vol. 2, n°45, p. 1-20.

Baker, S. J., D. J. Payne, R. Rappuoli, et E. De Gregorio, 2018. « Technologies to address antimicrobial resistance », *PNAS*, vol. 115, n°51, p. 12887-12895.

Barbut, F., L. Surgers, C. Eckert, B. Visseaux, M. Cuingnet, C. Mesquita, … V. Lalande, 2014. « Does a rapid diagnosis of Clostridium difficile infection impact on quality of patient management? », *Infectious Diseases*, vol. 20, p. 136-144.

BCG – Boston Consulting Group, 2017. *Breaking Through the Wall: A Call for Concerted Action on Antibiotics Research and Development*, Berlin, Allemange, German Federal Ministry of Health.

BD – Becton, Dickinson and Company, 2019. Canadian National Antimicrobial Prescribing Survey: A Pilot Initiative. Adresse: https://www.bd.com/en-ca/company/news-and-media/press-releases/mar-19-2019-canadian-national-antimicrobial-prescribing-survey--a-pilot-initiative (consulté en novembre 2022).

Beasley, D., 2014. « Gilead Profit Triples, Hepatitis C Drug Sales Beat by $1 billion ». *Reuters* (22 avril).

Bhatti, T., K. Lum, S. Holland, S. Sassman, D. Findlay, et K. Outterson, 2018. « A perspective on incentives for novel inpatient antibiotics: No one-size-fits-all », *Journal of Law, Medicine & Ethics*, vol. 46, n°1_suppl, p. 59-65.

BM – La banque mondiale, 2017. *Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future*, Washington, D.C., BM.

Boluarte, T. et U. Schulze, 2022. *The Case for a Subscription Model to Tackle Antimicrobial Resistance*, Boston, MA, Boston Consulting Group.

Boucher, H. W., P. G. Ambrose, H. F. Chambers, R. H. Ebright, A. Jezek, B. E. Murray, … J. H. Rex, 2017. « White paper: Developing antimicrobial drugs for resistant pathogens, narrow-spectrum indications, and unmet needs », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 216, n°2, p. 228-236.

Brandt, J., B. Shearer, et S. G. Morgan, 2018. « Prescription drug coverage in Canada: A review of the economic, policy and political considerations for universal pharmacare », *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, vol. 11, n°28, p. 1-13.

Breijyeh, Z., B. Jubeh, et R. Karaman, 2020. « Resistance of gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it », *Molecules*, vol. 25, n°6, p. 1340.

Brennan, M., M. P. Williams, et I. Hsu, 2022. *Models for Financing Antibiotic Development to Address Antimicrobial Resistance*, Santa Monica, CA, Milken Institute.

Bubela, T., E. R. Gold, V. Goel, M. Morgan, K. Mossman, J. Nickerson, … A. M. Edwards, 2020. « Open drug discovery of anti-virals critical for Canada's pandemic strategy », *Facets*, vol. 5, p. 1019-1036.

Burke, N., J. M. Bowen, S. Troyan, J. Jegathisawaran, C. Gosse, M. Tonkin, … A. Holbrook, 2016. « Management of hospital formularies in Ontario: Challenges within a Local Health Integration Network », *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, vol. 69, n°3, p. 187-193.

Burrows, L., A. Iorio, M. Loeb, J. McCarles, W. Miyai, D. Peters, … G. D. Wright , 2021. *Antibiotic Access and Capacity*, Hamilton, ON, McMaster University, Canadian Antimicrobial Innovation Coalition.

Burrows, L., 2022. Analysis: Why Canada Hasn't Been Getting the New Antibiotics We Need to Fight Drug-resistant 'Superbugs'. Adresse: https://brighterworld.mcmaster.ca/articles/analysis-why-canada-hasnt-been-getting-the-new-antibiotics-we-need-to-fight-drug-resistant-superbugs/ (consulté en mars 2023).

Bush, L. M., 2022. Overview of Gram-Negative Bacteria. Adresse: https://www.merckmanuals.com/en-ca/home/infections/bacterial-infections-gram-negative-bacteria/overview-of-gram-negative-bacteria (consulté en mai 2023).

Bush, L. M., 2023. Overview of Gram-Positive Bacteria. Adresse: https://www.merckmanuals.com/en-ca/home/infections/bacterial-infections-gram-positive-bacteria/overview-of-gram-positive-bacteria?query=gram%20positive (consulté en mai 2023).

CAC – Conseil des académies canadiennes, 2014. Améliorer les médicaments pour enfants au Canada, Ottawa, ON, Le Comité d'experts sur les produits thérapeutiques destinés aux nourrissons, aux enfants et aux adolescents, CAC.

CAC – Conseil des académies canadiennes, 2015. *L'accès aux données sur la santé et aux données connexes au Canada*, Ottawa, ON, Le comité d'experts sur l'accès en temps opportun aux données sur la santé et sur les conditions sociales pour la recherche sur la santé et l'innovation du système de santé, CAC.

CAC – Conseil des académies canadiennes, 2019. *Quand les antibiotiques échouent*, Ottawa, ON, Le comité d'experts sur les incidences socioéconomiques potentielles de la résistance aux antimicrobiens au Canada, CAC.

CAC – Conseil des académies canadiennes, 2020. *De la recherche* à la réalité, Ottawa, ON, Le Comité d'experts sur l'approbation et l'utilisation des thérapies géniques somatiques au Canada, CAC.

CARB-X, 2018. CARB-X Calls for New 'Open Science' Era in Antimicrobial Innovation. Adresse: https://carb-x.org/carb-x-news/carb-x-calls-for-new-open-science-era-in-antibacterial-innovation-sharing-scientific-data-will-help-speed-the-delivery-of-new-antibiotics-and-other-life-saving-products-to-fight-sup/ (consulté en décembre 2022).

CARB-X, 2019. CARB-X Expands its Global Accelerator Network to Support the Development of Antibiotics, Rapid Diagnostics, Vaccines and Other Life-Saving Products to Combat Drug-Resistant Superbugs. Adresse: https://carb-x.org/carb-x-news/carb-x-expands-its-global-accelerator-network-to-support-the-development-of-antibiotics-rapid-diagnostics-vaccines-and-other-life-saving-products-to-combat-drug-resistant-superbugs/ (consulté en mai 2023).

CARB-X, 2022a. About CARB-X. Adresse: https://carb-x.org/about/overview/ (consulté en mars 2022).

CARB-X, 2022b. *Working Together to Address the Global Threat of Antimicrobial Resistance: Annual Report 2021-2022*, Boston, MA, CARB-X.

CARB-X, 2023a. Target Product Profile - Gram positive. Adresse: https://carb-x.org/wp-content/uploads/2022/10/CARB-X-TPP-Oral-Gram-positive-Tx.pdf (consulté en mai 2023).

CARB-X, 2023b. Target Product Profiles - Gram negative. Adresse: https://carb-x.org/wp-content/uploads/2022/10/CARB-X-TPP-Oral-Gram-negative-Tx.pdf (consulté en mai 2023).

CARB-X, 2023c. Target Product Profile — Urinary Tract Infections. Adresse: https://carb-x.org/wp-content/uploads/2022/10/CARB-X-TPP-Therapeutic-Oral-UTI.pdf (consulté en mai 2023).

CARB-X, 2023d. Target Product Profile — Gonorrhea. Adresse: https://carb-x.org/wp-content/uploads/2022/10/CARB-X-TPP-Therapeutic-Gonorrhea-2.pdf (consulté en mai 2023).

CARB-X, 2023e. Our Strategy. Adresse: https://carb-x.org/about/our-strategy/ (consulté en mai 2023).

CDC – Centers for Disease Control and Prevention, 2017. *Candida auris* Clinical Update - September 2017. Adresse: https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-alert-09-17.html (consulté en mai 2023).

CDC – Centers for Disease Control and Prevention, 2019. *Antibiotic Resistance Threats in the United States*, Atlanta (GA), CDC.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention, 2022. About Antimicrobial Resistance. Adresse: https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html (consulté en mars 2023).

Cecco, L., 2021. « Dozens of Canada's First Nations Lack Drinking Water: 'Unacceptable in a Country so Rich' ». *The Guardian* (30 avril).

CEPMB – Le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés, 2018. Le CEMPMB. Adresse: http://pmprb-cepmb.gc.ca/fr/a-propos-de-nous (consulté en mars 2022).

CEPMB – Le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés, 2020. *Aperçu des dépenses en médicaments onéreux pour les maladies rares*, Ottawa, ON, CEPMB.

CEPS et Leem – Comité économique des produits de santé et Les entreprises du médicament, 2021. *Accord-cadre du 05/03/2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament* (Leem), Paris, France, Gouvernement du France.

Chatham House – Chatham House Working Group on New Antibiotic Business Models, 2015. *Towards a New Global Business Model for Antibiotics: Delinking Revenues From Sales*, Londres, Royame-Uni, Chatham House Report.

Cheung, W. Y., C. Cameron, A. Mitha, et A. Wills, 2023. « Building infrastructure for outcomes-based agreements in Canada: Can administrative health data be used to support an outcomes-based agreement in oncology? », *Supportive Care in Cancer*, vol. 31, n°1, p. 1-6.

Choosing Wisely, 2023a. Our Mission. Adresse: https://www.choosingwisely.org/our-mission/ (consulté en janvier 2023).

Choosing Wisely, 2023b. Clinician Lists. Adresse: https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/#keyword=antibiotic (consulté en janvier 2023).

Chornenki, N. J., P. Liaw, S. M. Bagshaw, K. Burns, P. Dodek, S. English, ... M. Weiss, 2020. « Data initiatives supporting critical care research and quality improvement in Canada: An environmental scan and narrative review », *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, vol. 67, p. 475 - 484.

Claxton, K., A. Briggs, M. J. Buxton, A. J. Culyer, C. McCabe, S. Walker, et M. J. Sculpher, 2008. « Value based pricing for NHS drugs: An opportunity not to be missed? », *BMJ*, vol. 336, n°7638, p. 251.

CO-ADD – Community for Open Antimicrobial Drug Discovery, s.d. Project. Adresse: https://www.co-add.org/?q=content/the-project (consulté en janvier, 2023).

Colson, A. R., A. Morton, C. Ardal, K. Chalkidou, ..., et Y. Xiao, 2021. « Antimicrobial resistance: Is health technology assessment part of the solution or part of the problem? », *Value Health*, vol. 24, n°12, p. 1828-1834.

Comité consultatif d'experts, Stratégie pancanadienne des données sur la santé, 2022. *Comité consultatif d'experts : Vers un système de données sur la santé de calibre mondial.* Ottawa, ON, l'Agence de la santé publique du Canada.

Commission européenne, 2023. *Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions: Reform of the Pharmaceutical Legislation and Measures Addressing Antimicrobial Resistance*, Bruxelles, Belgique, Commission européenne.

Courtemanche, G., R. Wadanamby, A. Kiran, L. F. Toro-Alzate, M. Diggle, D. Chakraborty, … M. van Dongen, 2021. « Looking for solutions to the pitfalls of developing novel antibacterials in an economically challenging system », *Microbiology Research*, vol. 12, n°1, p. 173-185.

CPM – Cabinet du Premier ministre, 2019. *Lettre de mandat du ministre de la Santé*, Ottawa, ON, CPM.

CPM – Cabinet du Premier ministre. 2021. *Lettre de mandat du ministre de la Santé*, Ottawa, ON, CPM.

CPM — Cabinet du Premier ministre, 2022. Communiqué des chefs d'État et de gouvernement du G7. Adresse: https://www.pm.gc.ca/fr/nouvelles/declarations/2022/06/28/communique-des-chefs-detat-et-de-gouvernement-du-g7 (consulté en janvier 2023).

Crago, A.-L., S. Alexandre, K. Abdesselam, D. Gravel Tropper, M. Hartmann, G. Smith, et T. Lary, 2022. « Understanding Canadians' knowledge, attitudes and practices related to antimicrobial resistance and antibiotic use: Results from public opinion research », *Canada Communicable Disease Report (CCDR)*, vol. 48, n°11/12, p. 550–558.

Curren, E. J., J. D. Lutgring, S. Kabbani, D. J. Diekema, S. Gitterman, E. Lautenbach, … L. C. cDonald, 2022. « Advancing diagnostic stewardship for healthcare-associated infections, antibiotic resistance, and sepsis », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 74, n°4, p. 723-728.

CVR – Commission de vérité et réconciliation du Canada, 2015a. *Honorer la vérité, réconcilier pour l'avenir : Sommaire du rapport final de la Commission de vérité et réconciliation du Canada*, Winnipeg, MB, CVR.

CVR – Commission de vérité et réconciliation du Canada, 2015b. *Commission de vérité et réconciliation du Canada : Appels à l'action*, Winnipeg, MB, CVR.

Dall, C., 2019. « Achaogen Bankruptcy Raises Worry Over Antibiotic Pipeline ». *CIDRAP News* (16 avril).

Darrow, J. J. et A. S. Kesselheim, 2020. « Incentivizing antibiotic development: Why isn't the Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act working? », *Open Forum Infectious Diseases*, vol. 7, n°1.

DHAC – Australian Government Department of Health and Aged Care, 2023. Australian Public Assessment Reports (AusPAR). Adresse: https://www.tga.gov.au/resources/auspar (consulté en juin 2023).

Doerr, P., M. Valentin, N. Nakashima, N. Oprhanos, G. Santos, G. Balkamos, et A. Saint-Raymond, 2020. « Reliance: A smarter way of regulating medical products - The IPRP survey », *Expert Review of Clinical Pharmacology*, vol. 14, n°2, p. 173-177.

DRIVE-AB, 2016. *Incentives to stimulate antibiotic innovation: The preliminary findings of DRIVE-AB*, Genève, Suisse, DRIVE-AB.

Dubois, P., P.-H. Moisson, et J. Tirole, 2022. *The Economics of Transferable Patent Extensions*, Toulouse, France, Toulouse School of Economics.

Duke-Margolis Centre for Health Policy, 2021. Ensuring Pull Incentives for Priority Antibiotics Succeed. Adresse: https://www.youtube.com/watch?v=uRoNPnlYsmE&ab_channel=DukeMargolis (consulté en novembre 2022).

Dutescu, I. A. et S. A. Hillier, 2021. « Encouraging the development of new antibiotics: Are financial incentives the right way forward? A systematic review and case study », *Infection and drug resistance*, vol. 14, p. 415-434.

EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2021. *A New EU Pull Incentive to Address Antimicrobial Resistance (AMR)*, Bruxelles, Belgique, EFPIA.

EMA – European Medicines Agency, 2023a. Paediatric Investigation Plans (PIP). Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans#:~:text=A%20paediatric%20investigation%20plan%20(PIP,of%20a%20medicine%20for%20children. (consulté en février 2023).

EMA – European Medicines Agency, 2023b. Fees Payable to the European Medicines Agency. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/fees-payable-european-medicines-agency#fees-for-marketing-authorisations-section (consulté en mai 2023).

Endo Ventures Ltd., 2021. *Product Monograph Including Patient Medication Information: Xydalba*, Dublin, Irlande, Endo Ventures Ltd.

FDA – United States Food and Drug Administration, 2019. Pediatric Research Equity Act (PREA). Adresse: https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea#:~:text=PREA%20gives%20FDA%20the%20authority,pediatric%20labeling%20for%20the%20product (consulté en février 2023).

FDA – United States Food and Drug Administration, 2023a. Prescription Drug User Fee Amendments. Adresse: https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/prescription-drug-user-fee-amendments (consulté en mai 2023).

FDA – United States Food and Drug Administration, 2023b. FDA Approves First Orally Administered Fecal Microbiota Product for the Prevention of Recurrence of Clostridioides difficile Infection. Adresse: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-orally-administered-fecal-microbiota-product-prevention-recurrence-clostridioides (consulté en juin 2023).

FDA – United States Food and Drug Administration, 2023c. FDA Approves New Treatment for Pneumonia Caused by Certain Difficult-to-Treat Bacteria. Adresse: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pneumonia-caused-certain-difficult-treat-bacteria (consulté en juin 2023).

Fernando Dinesh, M., M. Tun Hein, J. Poole, R. Patidar, R. Li, R. Mi, … A. Kumar, 2016. « Detection of antibiotic resistance genes in source and drinking water samples from a First Nations community in Canada », *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 82, n°15, p. 4767-4775.

Forsberg, K., K. Woodworth, M. Walters, E. L. Berkow, B. Jackson, T. Chiller, et S. Vallabhaneni, 2019. « Candida auris: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen », *Medical Mycology*, vol. 57, n°1, p. 1-12.

Fugh-Berman, A., M. E. MIller, J. H. Powers, R. Ramachandran, M. N. Rood, J. S. Ross, … Woodymatters, 2022. *Letter to Chairman Reed and Ranking Member Inhofe on the Potential Inclusion of the PASTEUR Act (S.2076) in the National Defense Authorization Act (NDAA)*, s.l., s.o.

G7 Finance Ministers – Group of Seven Finance Ministers, 2021. *G7 Finance Ministers' Statement on Actions to Support Antibiotic Development*, Londres, Royaume-Uni, G7.

GARDP – Global Antibiotic Research & Development Partnership, 2019. *Uniting Against Antibiotic Resistence*, Genève, Suisse, GARDP.

GARDP – Global Antibiotic Research & Development Partnership, 2022a. *Activity Report 2021*, Genève, Suisse, GARDP.

GARDP – Global Antibiotic Research & Development Partnership, 2022b. Shionogi, GARDP and CHAI Announce Landmark License and Collaboration Agreements to Treat Bacterial Infections by Expanding Access to Cefiderocol in 135 Countries. Adresse: https://gardp.org/shionogi-gardp-and-chai-announce-landmark-license-and-collaboration-agreements-to-treat-bacterial-infections-by-expanding-access-to-cefiderocol-in--135-countries/ (consulté en juin 2023).

GARDP – Global Antibiotic Research & Development Partnership, s.d. About GARDP. Adresse: https://www.gardp.org/who-we-are/about-gardp/ (consulté en mars 2022).

GC – Gouvernement du Canada, 2014. *Résistance et recours aux antimicrobiens au Canada*, Ottawa, ON, GC.

GC – Gouvernement du Canada, 2015. *Comment les médicaments sont examinés au Canada*, Ottawa, ON, GC.

GC – Gouvernement du Canada, 2017. *Lutter contre la résistance aux antimicrobiens et optimiser leur utilisation : Un cadre d'action pancanadien*, Ottawa, ON, GC.

GC – Gouvernement du Canada, 2022a. *Consortium Access plan stratégique 2021-2024*, Ottawa, ON, GC.

GC – Gouvernement du Canada, 2022b. Innovation réglementaire pour les produits de santé : Moderniser la réglementation encadrant les essais cliniques. Adresse: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/activites-responsabilites/strategies-initiatives/modernisation-reglementation-aliments-produits-sante/reglementation-essais-clinique.html (consulté en mars 2023).

GC – Gouvernement du Canada, 2022c. Déclaration du ministre de la Santé sur l'appui du Canada à la coopération internationale en matière de résistance aux antimicrobiens. Adresse: https://www.canada.ca/fr/sante-publique/nouvelles/2022/10/declaration-du-ministre-de-la-sante-sur-lappui-du-canada-a-la-cooperation-internationale-en-matiere-de-resistance-aux-antimicrobiens.html (consulté en mai 2023).

GC – Gouvernement du Canada, 2023a. Le gouvernement du Canada investit des sommes importantes pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens (RAM). Adresse: https://www.canada.ca/fr/sante-publique/nouvelles/2023/05/le-gouvernement-du-canada-investit-des-sommes-importantes-pour-lutter-contre-la-resistance-aux-antimicrobiens-ram.html (consulté en mai 2023).

GC – Gouvernement du Canada, 2023b. Le gouvernement du Canada annonce un nouveau consortium d'essais cliniques ainsi que des plateformes de formation et des initiatives connexes en vue d'améliorer la santé de la population Adresse: https://www.canada.ca/fr/instituts-recherche-sante/nouvelles/2023/01/le-gouvernement-du-canada-annonce-un-nouveau-consortium-dessais-cliniques-ainsi-que-des-plateformes-de-formation-et-des-initiatives-connexes-en-vue.html (consulté en juillet 2023).

GC – Gouvernement du Canada, 2023c. Établissement du prix et coûts des médicaments d›ordonnance, Ottawa, ON, GC.

Gilpin, A. G., S. Bérubé, C. Moore-Hepburn, T. Lacaze-Masmonteil, S. Samiee-Zafarghandy, M. Rieder, … C. Litalien, 2022. « Time for a regulatory framework for pediatric medications in Canada », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 16, n°194, p. 678-680.

Global AMR R&D Hub, 2020. *Dynamic Dashboard – Data Collection, Processing, Categorization and Presentation*, Berlin, Allemagne, Global AMR R&D Hub.

Global AMR R&D Hub, 2023. *Dynamic Dashboard: Incentives for Antibacterial R&D*, Berlin, Allemagne, Global AMR R&D Hub.

Glover, R. E., A. C. Singer, A. P. Roberts, et C. Kirchhelle, 2021. « NIMble innovation—A networked model for public antibiotic trials », *The Lancet Microbe*, vol. 2, n°11, p. e637-e644.

Glover, R. E., A. C. Singer, A. P. Roberts, et C. Kirchhelle, 2022. « The antibiotic subscription model: Fostering innovation or repackaging old drugs? », *The Lancet*, vol. 4, n°1, p. e2-e3.

Gold, E. R. et A. M. Edwards, 2022. « Overcoming market failures in pandemic drug discovery through open science: A Canadian solution », *Frontiers in Drug Discovery*, vol. 2.

Gotham, D., L. Moja, M. van der Heijden, S. Paulin, I. Smith, et P. Beyer, 2021. « Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States », *Health Policy*, vol. 125, n°3, p. 296-306.

Gouv. de l'Ont. – Gouvernement de l'Ontario, 2022. Formulary Search. Adresse: https://www.formulary.health.gov.on.ca/formulary/ (consulté en novembre 2022).

Gouv. des Pays-Bas — Gouvernement des Pays-Bas, 2022. *Non-paper: Novel Stimuli for the Development and Keeping on the Market of Antimicrobials*, Bruxelles, Belgique, Permanent Representation of the Netherlands to the European Union.

Gouv. du Qc – Gouvernement du Québec, 2010. *Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*, Québec, QC, Gouv. du Qc.

Harbarth, S., U. Theuretzbacher, et J. Hackett, 2015. « Antibiotic research and development: Business as usual? », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 70, n°6, p. 1604-1607.

Haworth-Brockman, M., L. M. Saxinger, M. Miazga-Rodriguez, A. Wierzbowski, et S. J. G. Otto, 2021. « One health evaluation of antimicrobial use and resistance surveillance: A novel tool for evaluating integrated, one health antimicrobial resistance and antimicrobial use surveillance programs », *Frontiers in Public Health*, vol. 9, n°693703.

Hay, M., D. W. Thomas, J. L. Craighead, C. Economides, et J. Rosenthal, 2014. « Clinical development success rates for investigational drugs », *Nature Biotechnology*, vol. 32, n°1, p. 40-51.

Hinman, A. R., 1990. « 1889 to 1989 : A century of health and disease », *Public Health Reports*, vol. 105, n°4, p. 374-380.

hiv.gov, 2023. What is PEPFAR. Adresse: https://www.hiv.gov/federal-response/pepfar-global-aids/pepfar/ (consulté en mars 2023).

Hoenigl, M., R. Sprute, M. Egger, A. Arastehfar, O. A. Cornely, R. Krause, … J. D. Jenks, 2021. « The antifungal pipeline: Fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, opelconazole, and rezafungin », *Drugs*, vol. 81, n°15, p. 1703-1729.

Holmes, A. H., L. S. P. Moore, A. Sundsfjord, M. Steinbakk, S. Regmi, A. Karkey, … L. J. V. Piddock, 2016. « Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance », *The Lancet*, vol. 387, n°10014, p. 176-187.

Huston, P., V. L. Edge, et E. Bernier, 2019. « Reaping the benefits of open data in public health », *Canada Communicable Disease Report*, vol. 45, n°10, p. 252-256.

ICH – International Council for Harmonisation, s.d.-a. Mission: Harmonisation for Better Health. Adresse: https://www.ich.org/page/mission (consulté en mai 2023).

ICH – International Council for Harmonisation, s.d.-b. Members & Observers. Adresse: https://www.ich.org/page/members-observers (consulté en mai 2023).

ICH – International Council for Harmonisation, s.d.-c. Formal ICH Procedures. Adresse: https ://www.ich.org/page/formal-ich-procedure (consulté en novembre 2022).

IDSA — Infectious Diseases Society of America, 2012. « White paper: Recommendations on the conduct of superiority and organism-specific clinical trials of antibacterial agents for the treatment of infections caused by drug-resistant bacterial pathogens », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 55, n°8, p. 1031-1046.

INESSS – Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2016. *ZERBAXA – Infections urinaires compliquées*, Québec, QC, INESSS.

INESSS – Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2021a. Approche, modalités et processus d'évaluation. Adresse: https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/approche-modalites-et-processus-devaluation.html (consulté en mars 2022).

INESSS – Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2021b. Tarification. Adresse: https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/rendez-vous-des-fabricants/tarification.html (consulté en octobre 2022).

Jabłońska, K., S. Aballéa, et M. Toumi, 2021. « The real-life impact of vaccination on COVID-19 mortality in Europe and Israel », *Public Health*, vol. 198, p. 230-237.

James, R., Y. Nakamachi, A. Morris, M. So, S. S. L. S. Ponnampalavanar, P. Chuki, … K. Thursky, 2022. « The feasibility and generalizability of assessing the appropriateness of antimicrobial prescribing in hospitals: A review of the Australian National Antimicrobial Prescribing Survey », *JAC-Antimicrobial Resistance*, vol. 4, n°1.

Jaswal, A., 2013. *Valuing Health in Canada: Who, How, and How Much?*, Ottawa, ON, Canada 2020.

JPIAMR – Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance, 2022. Participating Members. Adresse: https://www.jpiamr.eu/about/jpiamr-members/ (consulté en novembre 2022).

JPIAMR – Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance, 2023. About JPIAMR. Adresse: https://www.jpiamr.eu/about/ (consulté en mai 2023).

Kainz, K., M. A. Bauer, F. Madeo, et D. Carmona-Gutierrez, 2020. « Fungal infections in humans: The silent crisis », *Microbial Cell*, vol. 7, n°6, p. 143-145.

Kansteiner, R., 2022. « Pfizer Sticks to Guns on $22B Paxlovid Sales Despite Reports of Lagging Demand ». *Fierce Pharma* (3 mai).

Karlsberg Schaffer, S., C. Henshall, P. West, A. Towse, J. Mestre-Ferrandiz, R. Masterton, et A. Fischer, 2017. *Assessing the Value of New Antibiotics: Additional Elements of Value for Health Technology Assessment Decisions*, Londres, Royaume-Uni, The Office of Health Economics.

Kesselheim, A. S. et K. Outterson, 2010. « Fighting antibiotic resistance: Marrying new financial incentives to meeting public health goals », *Health Affairs*, vol. 29, n°9, p. 1689-1696.

King, T., R. Schindler, S. Chavda, et J. Conly, 2022. « Dimensions of poverty as risk factors for antimicrobial resistant organisms in Canada: A structured narrative review », *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, vol. 11, n°1, p. 18.

Klug, D. M., F. I. M. Idiris, M. A. T. Blaskovich, F. von Delft, C. G. Dowson, C. Kirchhelle, … M. H. Todd, 2021. « There is no market for new antibiotics: This allows an open approach to research and development », *Wellcome Open Research*, vol. 6, p. 146.

Kosiak, S. et R. Silverman, 2021. *Participation in Pull Mechanisms for Social Impact Innovation: A Survey of Federal Authorities, Budgetary Barriers, and Potential Solutions*, Washington, D.C., Center for Global Development.

Lamontagne, F., K. M. Rowan, et G. Guyatt, 2021. « Integrating research into clinical practice: Challenges and solutions for Canada », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 193, n°4, p. E127-131.

Lanini, S., J. P. A. Ioannidis, F. Vairo, M. Pletschette, G. Portella, V. Di Bari, … G. Oppolito, 2019. « Non-inferiority versus superiority trial design for new antibiotics in an era of high antimicrobial resistance: The case for post-marketing, adaptive randomised controlled trials », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 19, n°12, p. e444-451.

Lee, H. J. et D. G. Lee, 2022. « Urgent need for novel antibiotics in Republic of Korea to combat multidrug-resistant bacteria », *The Korean Journal of Internal Medicine*, vol. 37, n°2, p. 271-280.

Leonard, C., N. Crabb, D. Glover, S. Cooper, J. Bouvy, M. Wobbe, et M. Perkins, 2023. « Can the UK 'Netflix' payment model boost the antibacterial pipeline? », *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 21, n°3, p. 365-372.

Loewen, K., Y. Schreiber, M. Kirlew, N. Bocking, et L. Kelly, 2017. « Community-associated *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* infection », *Canadian Family Physician*, vol. 63, p. 512-520.

Luepke, K. H., K. J. Suda, H. Boucher, R. L. Russo, M. W. Bonney, T. D. Hunt, et J. F. Mohr, 3rd, 2017. « Past, present, and future of antibacterial economics: Increasing bacterial resistance, limited antibiotic pipeline, and societal implications », *Pharmacotherapy*, vol. 37, n°1, p. 71-84.

Lupkin, S., 2023. Moderna's COVID Vaccine Gambit: Hike the Price, Offer Free Doses for Uninsured. Adresse: https://www.npr.org/sections/health-shots/2023/03/08/1161353892/modernas-covid-vaccine-gambit-hike-the-price-offer-free-doses-for-uninsured (consulté en juillet 2023).

Marshall, J. C. et D. Cook, 2009. « Investigator-led clinical research consortia: The Canadian Critical Care Trials Group », *Critical Care Medicine*, vol. 37, n°1_Suppl, p. S165-172.

McAdams, D., 2017. « Resistance diagnosis and the changing epidemiology of antibiotic resistance », *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1388, p. 5-17.

McDonnell, A., J. H. Rex, H. Goossens, M. Bonten, V. G. Fowler, Jr., et A. Dane, 2016. « Efficient delivery of investigational antibacterial agents via sustainable clinical trial networks », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 63 n°2, p. S57-59.

Megiddo, I., D. Drabik, T. Bedford, A. Morton, J. Wesseler, et R. Laxminarayan, 2019. « Investing in antibiotics to alleviate future catastrophic outcomes: What is the value of having an effective antibiotic to mitigate pandemic influenza? », *Health Economics*, vol. 28, n°4, p. 556-571.

Merck Canada Inc., 2019. *Product Monograph Including Patient Medication Information: Dificid*, Kirkland, QC, Merck Canada Inc.

MHLW – Ministry of Health, Labour and Welfare, 2023. *Antimicrobial Securement Project*, communication présentée dans le cadre du Global Leaders Group on AMR, Barbados.

Mi, R., R. Patidar, A. Farenhorst, Z. Cai, S. Sepehri, E. Khafipour, et A. Kumar, 2019. « Detection of fecal bacteria and antibiotic resistance genes in drinking water collected from three First Nations communities in Manitoba, Canada », *FEMS Microbiology Letters*, vol. 366, n°6, p. fnz067.

Michaeli, D. T., H. B. Yagmur, T. Achmadeev, et T. Michaeli, 2022. « Valuation and returns of drug development companies: Lessons for bioentrepreneurs and investors », *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, vol. 56, n°2, p. 313-322.

Mitra-Majumdar, M., J. H. Powers, B. L. Brown, et A. S. Kesselheim, 2022. « Evidence at time of regulatory approval and cost of new antibiotics in 2016-19: Cohort study of FDA approved drugs », *BMJ Medicine*, vol. 1, n°1, p. e000227.

Mohammadinejad, P., B. Ataeinia, K. Kaynejad, A. Zeinoddini, B. Sadeghi, M. Hosseini, … A. Aghamohammadi, 2015. « Antibiotic resistance in patients with primary immunodeficiency disorders versus immunocompetent patients », *Expert Review of Clinical Immunology*, vol. 11, n°10, p. 1163-1172.

Morado, F. et D. W. Wong, 2022. « Applying diagnostic stewardship to proactively optimize the management of urinary tract infections », *Antibiotics*, vol. 11, n°308.

Morel, C., O. Lindhal, S. Harbarth, M. E. A. de Kraker, S. Edwards, et A. Hollis, 2020. « Industry incentives and antibiotic resistance: An introduction to the antibiotic susceptibility bonus », *The Journal of Antibiotics*, vol. 73, p. 421-428.

Morton, A., A. Colson, A. Leporowski, A. Trett, T. Bhatti, et R. Laxminarayan, 2019. « How should the value attributes of novel antibiotics be considered in reimbursement decision making? », *MDM Policy & Practice*, vol. 4, n°2.

Muileboom, J., M. Hamilton, K. Parent, D. Makahnouk, M. Kirlew, R. Saginur, … L. Kelly, 2013. « Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Northwest Ontario: A five-year report of incidence and antibiotic resistance », *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, vol. 24, p. 169409.

Murray, C. J. L., K. S. Ikuta, F. Sharara, L. Swetschinski, G. Robles Aguilar, A. Gray, … M. Naghavi, 2022. « Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis », *The Lancet*, vol. 399, n°10325, p. 629-655.

Murthy, S., R. Fowler, et A. Laupacis, 2020. « How Canada can better embed randomized trials into clinical care », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 10, n°192, p. E928-929.

Nabriva Therapeutics, 2023. Nabriva Therapeutics Provides Corporate Update. Adresse: https://investors.nabriva.com/news-releases/news-release-details/nabriva-therapeutics-provides-corporate-update (consulté en janvier 2023).

Najjar-Debbiny, R., N. Gronich, G. Weber, J. Khoury, M. Amar, N. Stein, … W. Saliba, 2023. « Effectiveness of Paxlovid in reducing severe coronavirus disease 2019 and mortality in high-risk patients », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 76, n°3, p. e342-e349.

NCCPH – National Collaborating Centres for Public Health, s.d. *Understanding Summary Measures Used to Estimate the Burden of Disease*, Ottawa, ON, NCCPH.

ND4BB – New Drugs for Bad Bugs, 2021. Welcome to ENABLE. Adresse: http://nd4bb-enable.eu/ (consulté en décembre 2022).

Neri, M., G. Hampson, C. Henshall, et A. Towse, 2019. *HTA and Payment Mechanisms for New Drugs to Tackle AMR*, Londres, Royaume-Uni, Office of Health Economics (OHE).

NHS – National Health Service, 2020a. *Annex 1: Selection Questionnaire*, Londres, Royaume-Uni, NHS.

NHS – National Health Service, 2020b. *Annex 3: Award Questions Criteria*, Londres, Royaume-Uni, NHS.

NHS – National Health Service, 2021a. *Annex 8 - NHS Terms and Conditions for the Supply of Goods (Contract Version)*, Londres, Royaume-Uni, NHS.

NHS – National Health Service, 2021b. *Annex 7: Health Technology Assessment Process*, Londres, Royaume-Uni, NHS.

NICE – National Institute for Health Care and Excellence, 2021. *Antimicrobial Resistance: Developing and Testing Innovative Models for the Evaluation and Purchase of Antimicrobials*, communication présentée dans le cadre du 2020-03-25 NHS AMR Market Engagement Briefing, Londres, Royaume-Uni.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, 2022a. Cefiderocol for Treating Severe Drug-resistant Gram-negative Bacterial Infections. Adresse: https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials/cefiderocol (consulté en août 2022).

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, 2022b. *Draft Guidance: Cefiderocol for Treating Severe Drug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections*, Londres, Royaume-Uni, NICE.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, 2022c. *Draft Guidance: Ceftazidime-avibactam for Treating Severe Drug-resistant Gram-negative Bacterial Infections*, Londres, Royaume-Uni, NICE.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, 2022d. Antimicrobials Evaluation Committee. Adresse: https://www.nice.org.uk/get-involved/meetings-in-public/antimicrobials-evaluation-committee (consulté en août 2022).

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, 2022e. Ceftazidime with Avibactam for Treating Severe Drug-resistant Gram-negative Bacterial Infections. Adresse: https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials/ceftazidime-with-avibactam (consulté en août 2022).

Nicol, A. M., 2019. *Commercialisation of Healthcare in Canada: Overview*, Toronto, ON, Borden Ladner Gervais LLP.

O'Neill, J., 2015a. *Rapid Diagnostics: Stopping Unnecessary Use of Antibiotics*, Londres, Royaume-Uni, Review on Antimicrobial Resistance.

O'Neill, J., 2015b. *Securing New Drugs for Future Generations: The Pipeline of Antibiotics*, Londres, Royaume-Uni, Review on Antimicrobial Resistance.

O'Neill, J., 2016. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*, Londres, Royaume-Uni, Review on Antimicrobial Resistance.

OCDE – L'Organisation de coopération et de développement économiques, 2018. *Stemming the Superbug Tide: Just a Few Dollars More*, Paris, France, OCDE.

OHE – Office of Health Economics, 2022. Can We "Netflix" the Broken Antibiotics Market? Adresse: https://www.ohe.org/events/can-we-netflix-broken-antibiotics-market/ (consulté en décembre 2022).

OMS – Organisation mondiale de Santé, 2017. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. Adresse: https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed (consulté en novembre 2022).

OMS – Organisation mondiale de Santé, 2020. *Target Product Profiles for Needed Antibacterial Agents*, Genève, Suisse, OMS.

OMS – Organisation mondiale de Santé, 2021a. Résistance aux antimicrobiens. Adresse: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance (consulté en mars 2023).

OMS – Organisation mondiale de Santé, 2021b. *2020 Antibacterial Agents in Clinical and Preclinical Development*, Genève, Suisse, OMS.

OMS – Organisation mondiale de Santé, 2021c. *WHO Model List of Essential Medicines – 22nd List (2021)*, Genève, Suisse, OMS.

OMS – Organisation mondiale de Santé, 2022a. *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022*, Genève, Suisse, OMS.

OMS – Organisation mondiale de Santé, 2022b. *WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action*, Genève, Suisse, OMS.

OMS – Organisation mondiale de Santé, 2022c. Lack of Innovation Set to Undermine Antibiotic Performance and Health Gains. Adresse: https://www.who.int/news/item/22-06-2022-22-06-2022-lack-of-innovation-set-to-undermine-antibiotic-performance-and-health-gains#:~:text=It%20currently%20takes%20approximately%2010,preclinical%20development%20will%20reach%20patients. (consulté en mai 2023).

OMS – Organisation mondiale de Santé, 2022d. *2021 Antibacterial Agents in Clinical and Preclinical Development: An Overview and Analysis*, Genève, Suisse, OMS.

OMS – Organisation mondiale de Santé, 2022e. *Paediatric Drug Optimization for Antibiotics*, Genève, Suisse, OMS.

Ouakrim, D. A., T. C. Oliveira, et M. Jendrossek, 2018. « Health and Economic Burden of Antimicrobial Resistance », dans Cecchini, M. (réd.), *Stemming the Superbug Tide*, Paris, France, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

Outterson, K., J. B. Samora, et K. Keller-Cuda, 2007. « Will longer antimicrobial patents improve global public health? », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 7, n°8, p. 559-566.

Outterson, K., T. Pogge, et A. Hollis, 2011. *Combating Antibiotic Resistance through the Health Impact Fund. No. 11-30 Boston University School of Law, Law and Economics Research Paper,* Boston, MA, Scholary Commons at Boston University School of Law.

Outterson, K., J. H. Powers, G. W. Daniel, et M. B. McClellan, 2015. « Repairing the broken market for antibiotic innovation », *Health Affairs (Millwood)*, vol. 34, n°2, p. 277-285.

Outterson, K. et A. McDonnell, 2016. « Funding antibiotic innovation with vouchers: Recommendations on how to strengthen a flawed incentive policy », *Health Affairs*, vol. 35, n°5, p. 784-790.

Outterson, K. et J. H. Rex, 2020. « Evaluating for-profit public benefit corporations as an additional structure for antibiotic development and commercialization », *Translational Research*, vol. 220, p. 182-190.

Outterson, K., 2021a. « Estimating the appropriate size of global pull incentives for antibacterial medicines », *Health Affairs*, vol. 40, n°11, p. 1758-1765.

Outterson, K., 2021b. Appropriate Pull Incentive for New Antibacterials: $2.2-4.8b for Full Delinkage. Adresse: https://amr.solutions/2021/11/01/appropriate-pull-incentive-for-new-antibacterials-2-2-4-8b-for-full-delinkage/ (consulté en novembre 2022).

Outterson, K., 2022. BU AMR Model with Dashboard. Adresse: https://open.bu.edu/handle/2144/42568 (consulté en novembre 2022).

Outterson, K., E. S. F. Orubu, J. H. Rex, C. Ardal, et M. H. Zaman, 2021. « Patient access in fourteen high-income countries to new antibacterials approved by the FDA, EMA, PMDA, or Health Canada, 2010-2020 », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 74, n°7, p. 1183-1190.

Outterson, K. et J. H. Rex, 2023. « Global Pull Incentives for Better Antibacterials: The UK Leads the Way », *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 21, n°3, p. 361-364.

PACCARB – Presidential Advisory Council on Combating Antibiotic-Resistant Bacteria, 2017. *Recommendations for Incentivizing the Development of Vaccines, Diagnostics, and Therapeutics to Combat Antibiotic-Resistance*, Washington, D.C., PACCARB.

Paladin Labs, 2022. Paladin Labs Announces the Launch of Xydalba (Dalbavancin for Injection) in Canada. Adresse: https://paladin-labs.com/wp-content/uploads/2022/01/PR_Xydalba_FR.pdf (consulté en juin 2023).

Patel, D., J. Senecal, B. Spellberg, A. M. Morris, L. Saxinger, B. W. Footer, … T. C. Lee, 2023. « Fidaxomicin to prevent recurrent Clostridioides difficile: What will it cost in the USA and Canada? », *JAC-Antimicrobial Resistance*, vol. 5, n°1.

Payne, D. J., L. F. Miller, D. Findlay, J. Anderson, et L. Marks, 2015. « Time for a change: Addressing R&D and commercialization challenges for antibacterials », *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*, vol. 370, n°1670, p. 20140086.

PHAS – Public Health Agency of Sweden, 2020. *Questions and Answers – Agreements Signed for a Pilot Study of a New Reimbursement Model*, Stockholm, Suède, PHAS.

PHAS – Public Health Agency of Sweden, 2023. *Tillgänglighet till vissa antibiotika*, Malmo, Suède, PHAS

PhRMA – Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2020. *Medicines in Development, 2020 Report: Cancer*, Washington, D.C., PhRMA.

Placket, B., 2020. « No Money for New Drugs », *Nature*, vol. 586.

Powers, J. H., S. R. Evans, et A. S. Kesselheim, 2018. « Studying new antibiotics for multidrug resistant infections: Are today's patients paying for unproved future benefits? », *BMJ*, vol. 360.

Prasad Neha, K., B. Seiple Ian, T. Cirz Ryan, et S. Rosenberg Oren, 2022. « Leaks in the pipeline: A failure analysis of gram-negative antibiotic development from 2010 to 2020 », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 66, n°5.

Probst, J., J. M. Eberth, et E. Crouch, 2019. « Structural urbanism contributes to poorer health outcomes for rural America », *Health Affairs*, vol. 38, n°12, p. 1976-1984.

Projan, S. J., 2003. « Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? », *Current Opinion in Microbiology*, vol. 6, n°5, p. 427-430.

Prosen, K., C. Lepore, W. Kim, et K. Talkington, 2019. *The Shared Platform for Antibiotic Research and Knowledge*, Washington, D.C., The PEW Charitable Trusts.

Ramachandran, R. et J. H. Powers, 2022. « Why the PASTEUR Act Is No Cure for Antimicrobial Resistance ». *The Hill* (13 décembre).

Rand, L. A. et A. S. Kesselheim, 2021. « International reference pricing for prescription drugs: A landscape analysis », *Journal of Managed Care & Speciality Pharmacy*, vol. 27, n°9, p. 1309-1313.

REPAIR Impact Fund, 2023. REPAIR Impact Fund. Adresse: https://www.repair-impact-fund.com/about/ (consulté en janvier 2023).

Resch, S. C., J. A. Salomon, M. Murray, et M. C. Weinstein, 2006. « Cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis », *PLOS Medicine*, vol. 3, n°7, e241.

Reuters Staff, 2019. « Antibiotics Maker Melinta Files for Chapter 11 Bankruptcy ». *Reuters* (27 décembre).

Rex, J. H. et K. Outterson, 2016. « Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: A benchmark-based worldwide approach », *Lancet Infectious Diseases* vol. 16, n°4, p. 500-505.

Rex, J. H., G. H. Talbot, M. Goldberger, B. I. Einstein, R. M. Echols, J. Tomayko, ... A. Dane, 2017. « Progress in the fight against multi-drug resistant bacteria 2005-2016: Modern non-inferiority trial designs enable antibiotic development in advance of epidemic bacterial resistance », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 65, p. 141-146.

Rex, J. H., H. Fernandez Lynch, I. G. Cohen, J. J. Darrow, et K. Outterson, 2019. « Designing development programs for non-traditional antibacterial agents », *Nature Communications*, vol. 10, n°1.

Rice, L. B., 2011. « Rapid diagnostics and appropriate antibiotic use », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, n°S4, p. S357-S360.

Rothery, C., B. Woods, L. Schmitt, K. Claxton, S. Palmer, et M. Sculpher, 2018. *Framework for Value Assessment of New Antimicrobials*, York, Royaume-Uni, Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health & Care Interventions.

RRDS – Réseau de recherche sur les données de santé du Canada, 2020. À propos. Adresse: https://www.hdrn.ca/fr/propos (consulté en mai 2023).

Savage, R. D., R. A. Fowler, A. H. Rishu, S. M. Bagshaw, D. Cook, P. Dodek, … N. Daneman, 2016. « The effect of inadequate initial empiric antimicrobial treatment on mortality in critically ill patients with bloodstream infections: A multi-centre retrospective cohort study », *PLOS One*, vol. 11, n°5, p. e0154944.

SC – Santé Canada, 2007. *Avis de conformité avec conditions (AC-C) (Produits thérapeutiques)*, Ottawa, ON, SC.

SC – Santé Canada, 2009. *Politique sur le évaluation prioritaire des présentations de drogues*, Ottawa, ON, SC.

SC – Santé Canada, 2017a. *Protéger les Canadiens des prix excessifs des médicaments: Consultation sur les modifications proposées au Règlement sur les médicaments brevetés*, Ottawa, ON, SC.

SC – Santé Canada, 2017b. *Ligne Directrice – Certificats de protection supplémentaire*, Ottawa, ON, SC.

SC – Santé Canada, 2019. *Ligne Directrice : Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité*, Ottawa, ON, SC.

SC – Santé Canada, 2021a. Ligne directrice : La protection des données en vertu de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et drogues. Adresse: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/protection-donnees-vertu-article-08-004-1-reglement-aliments-drogues.html (consulté en mars 2023).

SC – Santé Canada, 2021b. D'avis - Mise à jour de la Liste des agents pathogènes d'intérêt de Santé Canada et efforts continus pour soutenir les produits thérapeutiques à usage humain novateurs pour combattre la résistance aux antimicrobiens (RAM) – Annexe A. Adresse: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/programmes/consultation-nouveaux-ajouts-liste-agents-pathogenes-interet/document.html#ann_a (consulté en septembre 2022).

SC – Santé Canada, 2021c. Accords de reconnaissance mutuelle - Généralités. Adresse: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/international/accords-reconnaissance-mutuelle/generalites.html (consulté en novembre 2022).

SC – Santé Canada, 2021d. D'avis - Mise à jour de la Liste des agents pathogènes d'intérêt de Santé Canada et efforts continus pour soutenir les produits thérapeutiques à usage humain novateurs pour combattre la résistance aux antimicrobiens (RAM). Adresse: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/programmes/consultation-nouveaux-ajouts-liste-agents-pathogenes-interet/document.html (consulté en novembre 2022).

SC – Santé Canada, 2022a. *Défis du modèle commercial des antimicrobiens et le rôle potentiel des mesures incitatives pour améliorer l'accès et promouvoir l'innovation : Rapport sommaire sur le séance d'échange Meilleurs Cerveaux*, Ottawa, ON, SC.

SC – Santé Canada, 2022b. Programmes d'accès spécial de Santé Canada : Demander un médicament. Adresse: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-special/medicaments.html (consulté en mai 2023).

SC – Santé Canada, 2022c. *Ligne directrice : programme d'accès spécial aux médicaments : Ligne directrice à l'intention de l'industrie et des praticiens*, Ottawa, ON, SC.

SC – Santé Canada, 2023a. Recherche de produits pharmaceutiques en ligne. Adresse: https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/?lang=fre (consulté en mai 2023).

SC – Santé Canada, 2023b. Liste des médicaments utilisés pour des besoins urgents en matière de santé publique. Adresse: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-drogues-circonstances-exceptionnelles/liste-drogues-utilisees-urgents-matiere-sante-publique.html (consulté en mai 2023).

SC – Santé Canada, 2023c. Frais pour l'examen d'une présentation de drogue : drogues pour usage humain. Adresse: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/financement-frais/frais-egard-medicaments-usage-humain-instruments-medicaux/examen-medicaments-pharmaceutiques-financement-frais-medicaments-produits.html (consulté en mai 2023).

Schulman, J. P., 2009. « Patents and public health: The problems with using patent law proposals to combat antibiotic resistance », *DePaul Law Review*, vol. 59, n°1.

Schwartz, K. L. et S. K. Morris, 2018. « Travel and spread of drug-resistant bacteria », *Current Infectious Disease Reports*, vol. 20, n°29.

Schwartz, K. L., A. S. Wilton, B. J. Langford, K. A. Brown, N. Daneman, G. Garber, … K. Tu, 2019. « Comparing prescribing and dispensing databases to study antibiotic use: A validation study of the Electronic Medical Record Administrative data Linked Database (EMRALD) », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 74, p. 2091-2097.

SCT – Secrétariat du Conseil du Trésor du Canada, 2018. *Examen des méthodologies quant à la détermination des taux d'actualisation*, Ottawa, ON, SCT.

SECURE, s.d. Homepage. Adresse: https://www.secureantibiotics.org/ (consulté en mai 2023).

Seely, A. J. E. et R. Fowler, 2022. « Importance of nationally coordinated data collection and quality improvement networks », *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, vol. 6, n°1, p. 6-8.

Sertkaya, A., J. Eyraud, A. Birkenbach, C. Franz, N. Ackerley, et V. Overton, 2014. *Analytical Framework for Examining the Value of Antibacterial Products*, Washington, D.C., U.S. Department of Health and Human Services.

Shajarizadeh, M. A. et A. Hollis, 2015. « Delays in the submission of new drugs in Canada », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 187, p. E47-E51.

Shapiro, D. J., L. A. Hicks, A. T. Pavia, et A. L. Hersh, 2013. « Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007–09 », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 69, p. 234-240.

Silhavy, T. J., D. Kahne, et S. Walker, 2010. « The bacterial cell envelope », *Cold Spring Harbour Perspectives on Biology* vol. 2, n°5, a000414.

Silverman Bonnifield, R. et A. Towse, 2022. *Estimating Canada's Return on Investment from an Ambitious Program to Incentivize New Antibiotics*, Washington, D.C., Center for Global Development.

Singer, A. C., C. Kirchhelle, et A. P. Roberts, 2020. « (Inter)nationalising the antibiotic research and development pipeline », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 20, n°2, p. e54-e62.

Sinha, M. S., J. H. Powers, et A. S. Kesselheim, 2021. « The wrong cure: Financial incentives for unimpressive new antibiotics », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 223, n°9, p. 1506-1509.

SoinsSantéCAN, 2016. *Plan d'action national pour la gérance des antimicrobiens*, Ottawa, ON, SoinsSantéCAN.

Somanader, D. S., I. Brunskill, M. Perrin, H. W. Barkema, S. A. Hillier, S. Hindmarch, … A. M. Morris, 2022. « Canada has an opportunity to address antimicrobial resistance through COVID-19 recovery spending », *Lancet Regional Health Americas*, vol. 16, n°100393.

Spellberg, B. et J. H. Rex, 2013. « The value of single-pathogen antibacterial agents », *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 12, n°12, p. 963.

Spellberg, B., 2022. The Non-profit Future of Antibacterial R&D. Adresse: https://revive.gardp.org/the-non-profit-future-of-antibacterial-rd-by-brad-spellberg/ (consulté en mai 2023).

StatCan – Statistique Canada, 2022. *Les conditions de logement des Premières Nations, des Métis et des Inuit au Canada selon les données du Recensement de 2021*, Ottawa, ON, StatCan.

Sundquist, S., G. Batist, K. Brodeur-Robb, K. Dyck, B. J. Eigl, D. K. Lee, … J. E. Dancey, 2021. « CRAFT— A proposed framework for decentralized clinical trials participation in Canada », *Current Oncology*, vol. 28, n°5, p. 3857-3865.

Teillant, A., S. Gandra, D. Barter, D. J. Morgan, et R. Laxminarayan, 2015. « Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: A literature review and modelling study », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 15, n°12, p. 1429-1437.

The Bill and Melinda Gates Foundation, s.d. Malaria. Adresse: https://www.gatesfoundation.org/our-work/programs/global-health/malaria (consulté en mars 2023).

The Global Fund, 2022. *Pandemic Preparedness and Response*, Genève, Suisse, The Global Fund.

The Global Fund, s.d.-a. Malaria. Adresse: https://www.theglobalfund.org/en/malaria/ (consulté en mars 2023).

The Global Fund, s.d.-b. HIV and AIDS. Adresse: https://www.theglobalfund.org/en/hivaids/ (consulté en mars 2023).

Theuretzbacher, U., 2017. « Antibiotic innovation for future public health needs », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 23, n°10, p. 713-717.

Theuretzbacher, U., C. Årdal, et S. Harbarth, 2017. « Linking sustainable use policies to novel economic incentives to stimulate antibiotic research and development », *Infectious Disease Reports*, vol. 9, n°1, p. 6836.

Towse, A., C. K. Hoyle, J. Goodall, M. Hirsch, J. Mestre-Ferrandiz, et J. H. Rex, 2017. « Time for a change in how new antibiotics are reimbursed: Development of an insurance framework for funding new antibiotics based on a policy of risk mitigation », *Health Policy*, vol. 121, n°10, p. 1025-1030.

Towse, A. et R. Silverman Bonnifield, 2022. *An Ambitious USG Advanced Commitment for Subscription-Based Purchasing of Novel Antimicrobials and Its Expected Return on Investment*, Washington, D.C., Center for Global Development.

Tricco, A. C., W. Zarin, F. Clement, A. M. Abou-Setta, J. A. Curran, A. LeBlanc, … S. E. Straus, 2022. « Introducing the Strategy for Patient Oriented Research (SPOR) Evidence Alliance: A partnership between researchers, patients and health system decision-makers to support rapid-learning and responsive health systems in Canada and beyond », *FACETS*, vol. 7, p. 639-653.

UNITAID, 2022. *UNITAID and HIV/AIDS*, Genève Suisse, UNITAID.

U.S. Congress – United Stated Congress, 2021. *H.R.3932 - PASTEUR Act of 2021*, Washington, D.C., U.S. Congress.

Van Katwyk, S. R., S. J. Hoffman, M. Mendelson, M. Taljaard, et J. M. Grimshaw, 2020. « Strengthening the science of addressing antimicrobial resistance: A framework for planning, conducting and disseminating antimicrobial resistance intervention research », *Health Research Policy and Systems* vol. 18, n°1, p. 1-13.

Walker, S., L. Dresser, D. Becker, et A. Scalera, 2006. « An assessment of linezolid utilization in selected Canadian provinces », *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*, vol. 17, n°3, p. 177-182.

Wallach, J. D., A. D. Zhang, J. J. Skydel, V. L. Bartlett, S. S. Dhruva, N. D. Shah, et J. S. Ross, 2021. « Feasibility of using real-world data to emulate postapproval confirmatory clinical trials of therapeutic agents granted US food and drug administration accelerated approval », *JAMA Network Open*, vol. 4, n°11.

Wellcome Trust, 2020. *Clinical Trial Networks for AMR Research*. Londres, Royaume-Uni, Wellcome Tust.

Wouters, O. J., M. McKee, et J. Luyten, 2020. « Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018 », *Journal of the American Medical Association*, vol. 323, n°9, p. 844-853.

Yackey, K., K. Stukus, D. Cohen, D. Kline, S. Zhao, et R. Stanley, 2019. « Off-label medication prescribing patterns in pediatrics: An update », *Hospital Pediatrics*, vol. 9, n°3, p.186-193.

Årdal, C., J. A. Røttingen, A. Opalska, A. J. Van Hengel, et J. Larsen, 2017. « Pull incentives for antibacterial drug development: An analysis by the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 65, n°8, p. 1378-1382.

Årdal, C., D. Findaly, M. Savic, Y. Carmeli, I. Gyssens, R. Laxminarayan, … J. H. Rex, 2018. *Revitalizing the Antibiotic Pipeline: Stimulating Innovation While Driving Sustainable Use and Global Access*, Genève, Suisse, DRIVE-AB.

Årdal, C., M. Balasegaram, R. Laxminarayan, D. McAdams, K. Outterson, J. H. Rex, et N. Sumpradit, 2020. « Antibiotic development — Economic, regulatory and societal challenges », *Nature Reviews Microbiology*, vol. 18, n°5, p. 267-274.

Årdal, C., Y. Lacotte, S. Edwards, et M. Ploy, 2021. « National facilitators and barriers to the implementation of incentives for antibiotic access and innovation », *Antibiotics (Basel)*, vol. 10, n°6, p. 749.

Årdal, C., E. Baraldi, R. Busse, R. Castro, F. Ciabuschi, J. M. Cisneros, … J. O'Neill, 2023. « Transferable exclusivity voucher: A flawed incentive to stimulate antibiotic innovation », *Lancet*.

Rapports utiles du CAC

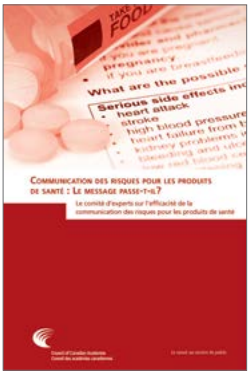
Les rapports d'évaluation répertoriés ci-dessous sont accessibles sur le site Web du CAC (www.rapports-cac.ca):

De la recherche à la réalité (2020)

Quand les antibiotiques échouent (2019)

Mettre à profit les forces du Canada en médecine régénérative (2017)

L'accès aux données sur la santé et aux données connexes au Canada (2015)



Communication des risques pour les produits de santé : Le message passe-t-il? (2015)

Conseil d'administration du CAC*

Sue Molloy, FACG, (Présidente), présidente de Glas Ocean Electric et professeure auxiliaire à l'Université Dalhousie (Halifax, N.-É.)

Soheil Asgarpour, FACG, président, Petroleum Technology Alliance Canada; président désigné, Académie canadienne du génie (Calgary, Alb.)

Pascal Grenier, Vice-président principal, Services de vol et Opérations mondiales, CAE (Montréal, Qc)

Chantal Guay, FACG, directrice générale, Conseil canadien des normes (Ottawa, Ont.)

Jawahar (Jay) Kalra, M.D., MACSS, professeur, Département de pathologie et de médecine de laboratoire et membre du Conseil des gouverneurs, Université de la Saskatchewan (Saskatoon, Sask.)

Catherine Karakatsanis, FACG, cheffe de l'exploitation, Morrison Hershfield Group Inc. et présidente élue de l'Académie canadienne du génie (Toronto, Ont.)

Cynthia E. Milton, MSRC, vice-présidente associée à la recherche, Université de Victoria (Victoria, C.-B.)

Donna Strickland, C.C., MSRC, FACG, professeure, Département de physique et d'astronomie, Université de Waterloo (Waterloo, Ont.)

Gisèle Yasmeen, Vice-rectrice associée, International, Université d'Ottawa (Ottawa, ON)

*Au 1er juillet 2023

Comité consultatif scientifique du CAC*

David Castle (président), professeur, École d'administration publique et Gustavson School of Business; chercheur en résidence, Bureau du conseiller scientifique principal du premier ministre du Canada (Victoria, C.-B.)

Maydianne C. B. Andrade, professeure de sciences biologiques, Université de Toronto à Scarborough; présidente, Réseau canadien des scientifiques noirs (Toronto, Ont.)

Peter Backx, MSRC, professeur, Département de biologie; titulaire, Chaire de recherche du Canada en biologie cardiovasculaire, Université York (Toronto, Ont.)

Kyle Bobiwash, professeur adjoint, érudit autochtone, Entomologie, Université du Manitoba (Winnipeg, Man.)

Stephanie E. Chang, professeure, School of Community and Regional Planning and Institute for Resources, Environment and Sustainability, Université de la Colombie-Britannique (Vancouver, C.-B.)

Jackie Dawson, titulaire de la Chaire de recherche du Canada sur l'environnement, la société et les politiques et professeure agrégée au Département de géographie, Université d'Ottawa (Ottawa, Ont.)

Colleen M. Flood, MSRC, MACSS, Doyenne, Faculté de droit, Université Queen's (Kingston, Ont.)

Digvir S. Jayas, O.C., MSRC, FACG, professeur éminent et vice-recteur à la recherche et aux relations internationales, Université du Manitoba (Winnipeg, Man.)

Malcolm King, MACSS, directeur scientifique, Saskatchewan Centre for Patient-Oriented Research, Université de la Saskatchewan (Saskatoon, Sask.)

Chris MacDonald, professeur agrégé; directeur, Ted Rogers Leadership Centre; président, Département de droit et des affaires; Ted Rogers School of Management, l'Université métropolitaine de Toronto (Toronto, Ont.)

Nicole A. Poirier, FACG, présidente, KoanTeknico Solutions Inc. (Beaconsfield, Qc)

Louise Poissant, MSRC, directrice scientifique du Fonds de recherche du Québec – Société et culture (Montréal, Qc)

Jamie Snook, directeur général, Torngat Wildlife Plants and Fisheries Secretariat (Happy Valley-Goose Bay, T.-N.-L.)

David A. Wolfe, professeur de sciences politiques, Université de Toronto à Mississauga; codirecteur, Innovation Policy Lab à la Munk School of Global Affairs and Public Policy, Université de Toronto (Toronto, Ont.)

*Au 1er juillet 2023

Council of Canadian Academies | Conseil des académies canadiennes

180, rue Elgin, bureau 1401
Ottawa (Ontario) K2P 2K3
Tél: 613 567-5000
www.rapports-cac.ca