

ESSEC

CHAIRE

ESSEC SANTÉ
ÉCONOMIE ET GESTION
DE LA SANTÉ



Diffusion des innovations thérapeutiques dans les cinq principaux marchés européens du médicament

KAERCHER Julie
JOYAU Mathieu
DE POUVOURVILLE Gérard
NICOL Guénolé

1. Objectif de l'étude

Le travail entrepris a pour objectif principal de comparer le rythme de pénétration des innovations thérapeutiques dans les cinq principaux marchés européens du médicament, l'Allemagne, l'Espagne, la France, l'Italie et le Royaume-Uni. *A priori*, plusieurs facteurs peuvent expliquer des rythmes de pénétration différents selon les pays, à partir de la première date de commercialisation du produit au sein des cinq marchés.

La première raison tient aux différences réglementaires d'accès au marché entre les pays. Ainsi dans les pays à dépôt de prix, les conditions d'accès au remboursement sont définies une fois que la molécule a déjà été rendue accessible pour les patients. C'est le cas au Royaume-Uni, pays au sein duquel les conditions d'utilisation d'un produit par le *National Health Service* (NHS) ne font pas l'objet d'une évaluation systématique *a priori*. En revanche, le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) va se saisir d'une sélection de produits pour recommander ou non sa prise en charge par le NHS et, dans le premier cas, définir sa place dans la stratégie thérapeutique. C'est également le cas en Allemagne, pays au sein duquel tout médicament bénéficiant d'une AMM est pris en charge par les caisses d'assurance maladie, au prix fixé par le fabricant. Depuis trois ans, à l'instar de NICE, l'Allemagne s'est doté d'une instance indépendante, IQWiG, dont la mission est également de définir les conditions d'usage de produits à la demande des autorités fédérales alors même que le médicament a déjà été prescrit. Cette évaluation est également sélective, et ne concerne pas tous les produits nouveaux.

A l'opposé, les trois autres pays se sont dotés d'une procédure d'évaluation *a priori* de l'accès au marché remboursable et ont, à des degrés divers, des traditions anciennes d'administration des prix, même si les règles correspondantes se sont assouplies au cours des dernières années.

La deuxième raison tient aux décisions des industriels du médicament, qui peuvent définir leurs séquences de lancement en fonction de la facilité perçue d'accès à un marché national. Compte tenu de ces différences, on peut s'attendre à ce que les industriels du médicament lancent d'abord leurs produits au Royaume-Uni et en Allemagne, pays où le produit est accessible aux patients dès l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), puis en Espagne, en France et en Italie, pays où le produit est accessible aux patients une fois le remboursement et le prix fixés.

Le troisième facteur qui va jouer un rôle, cette fois dans l'ampleur de la pénétration d'un produit nouveau, est le degré de contrôle des pratiques de prescription des médecins et leurs modalités. A nouveau, on peut contraster la situation du Royaume-Uni et celles des quatre autres pays continentaux. Dans ce premier pays, il existe à la fois une tradition ancienne et forte d'une pratique médicale fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et une allocation aux médecins de budgets de prescription. L'autonomie des professionnels continentaux à l'égard des règles de bonnes pratiques est historiquement plus forte et les contraintes budgétaires quasi-inexistantes pour les praticiens individuels, même si ce jugement doit être nuancé par les évolutions récentes visant à mieux maîtriser les dépenses. *A priori*, ce facteur devrait jouer un rôle dans la rapidité et l'ampleur de la pénétration des innovations une fois passées les barrières réglementaires et tarifaires citées plus haut.

Le quatrième facteur déterminant et discriminant entre les pays est l'épidémiologie des différentes maladies ciblées par les innovations. L'impact de ce facteur est néanmoins complexe à analyser. Chaque pays peut se doter de règles spécifiques d'utilisation des innovations thérapeutiques par rapport aux produits existants, délimitant ainsi des populations

cibles différentes d'un pays à l'autre. Les nouveaux produits doivent conquérir une place par rapport aux produits existants.

L'analyse entreprise à partir de l'étude temporelle des données de ventes dans les cinq pays pour une sélection de produits innovants permet de répondre directement à la première question, celle de l'étude du délai entre le premier pays bénéficiant de la commercialisation d'un médicament et les autres pays. Elle permet d'observer les effets combinés des deux autres facteurs, sans possibilité d'imputation des différences de rythme à chacun d'entre eux. Enfin, on a étudié la part prise par l'innovation dans le volume total de ventes par pays.

2. Matériau et méthode

Pour disposer d'un échantillon commun de produits dont on va comparer la pénétration sur les cinq marchés, on a choisi de sélectionner les produits ayant reçu un premier avis de la Commission de la Transparence en France entre 2000 et 2007. On a également restreint l'analyse aux produits ayant reçu une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau I à IV, les ASMR de niveau V étant considérés en France comme des produits n'apportant aucune amélioration par rapport aux thérapies existantes. Ce choix fait l'hypothèse d'une évaluation homogène de l'innovation dans les quatre pays, qui est probablement fautive si l'on regarde les produits au cas par cas, mais acceptable au niveau d'un échantillon global. L'étude ne permet pas cependant de repérer des produits nouveaux sur la période qui n'auraient pas accédé au marché remboursable en France mais qui seraient présents sur d'autres marchés.

Les ventes ont été analysées en volume et en valeur pour toutes les présentations des produits, à partir des données IMS de 2001 à 2006 et en cumul mobile à septembre pour 2007. On dispose également pour chaque produit de la date de commercialisation dans chaque pays. Compte tenu des décalages entre ces dates de commercialisation, la durée de suivi des ventes par produit est différente d'un pays à l'autre sur la période. Les données ont donc été recalées par pays à partir de la date de commercialisation dans le pays et étudiées sur 5, 4 et 3 ans.

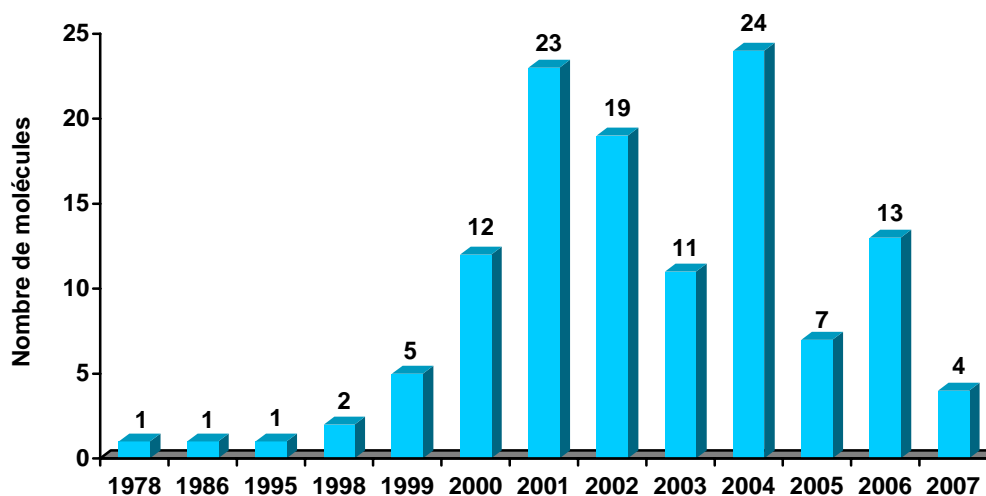
3. Résultats

3.1 Description de l'échantillon

Entre 2001 et 2007, la Commission de la Transparence a attribué une ASMR de niveau I, II, III ou IV à 123 molécules en primo-inscription. Par définition, le niveau d'ASMR retenu est celui de la première indication présentée par le laboratoire ; en cas de molécule ayant obtenu en primo-inscription des niveaux d'ASMR différents selon les indications, le niveau d'ASMR le plus élevé a été retenu.

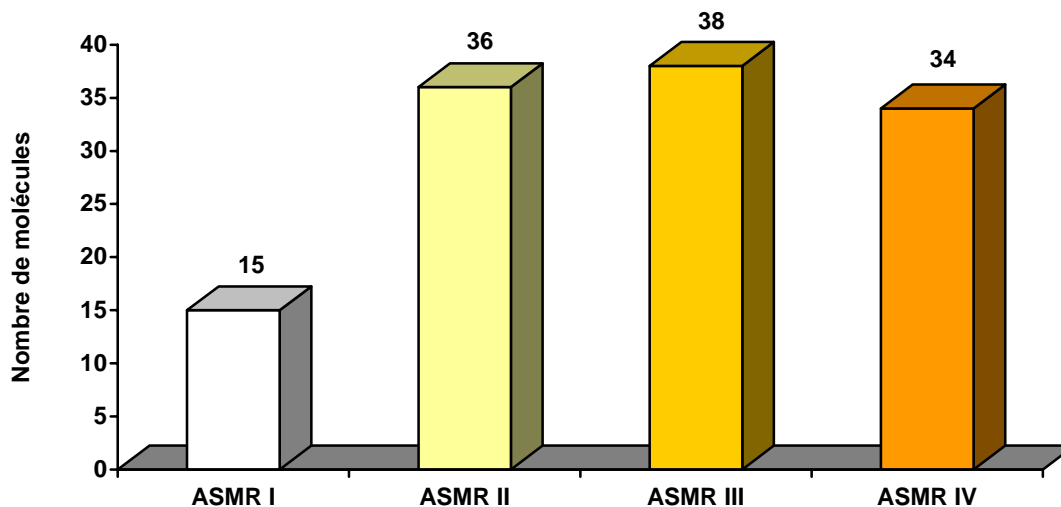
Dix molécules sur les 123 de l'étude ont une première date de commercialisation dans l'un des cinq pays européens antérieure à 2000, dont 5 en 1999, 2 en 1998, une en 1995 et une en 1986. On peut donc considérer que la majorité des produits étudiés sont bien des produits nouveaux sur la période d'étude, les produits les plus anciens correspondant sans doute à des exceptions. Le graphique 1 présente le nombre d'innovations étudiées en primo-inscription par la Commission de la Transparence, en fonction de leur date de première commercialisation sur les cinq marchés.

Graphique 1 : Nombre d'innovations par année de première commercialisation dans l'un des cinq marchés étudiés

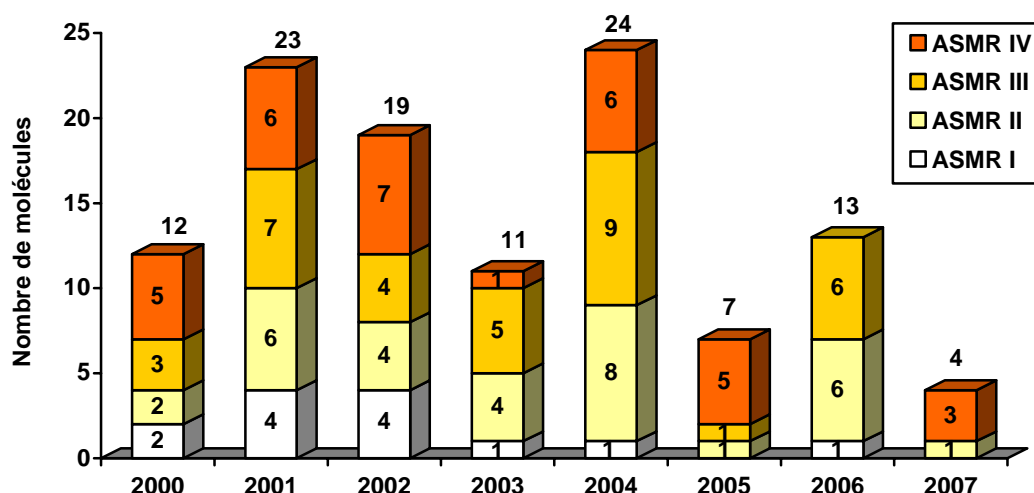


Il est difficile d'interpréter les variations annuelles observées : à partir de 2001, il semble cependant se dessiner une tendance à la décroissance sur la période, avec deux pics en 2004 et en 2006. Les deux graphiques suivants montrent la répartition des 123 molécules par niveau d'ASMR (graphique 2) et par année (graphique 3).

Graphique 2 : Répartition des molécules par niveau d'ASMR



Graphique 3 : Nombre d'innovations par année de première commercialisation en fonction de l'ASMR*



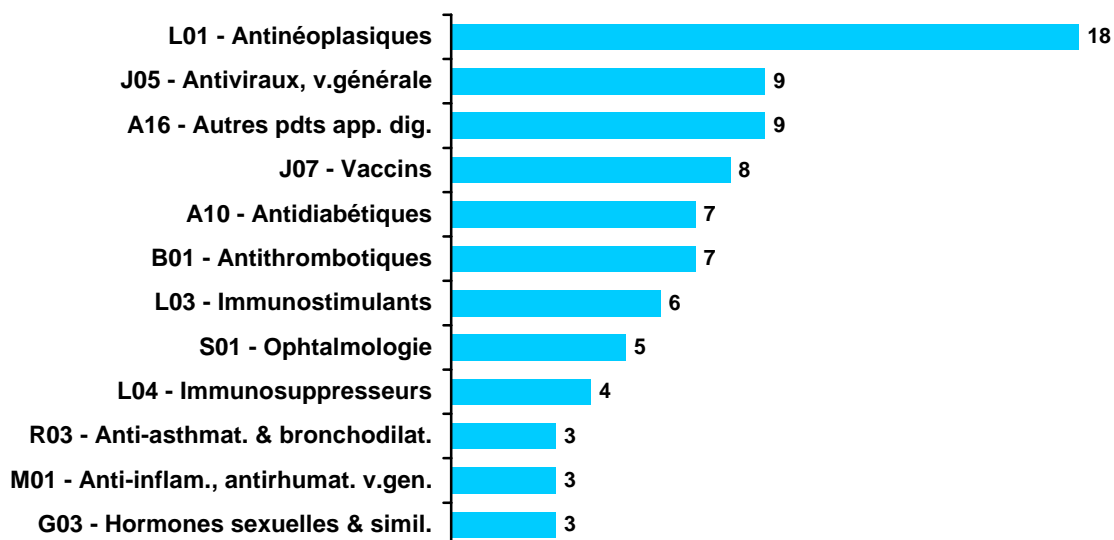
(*) Exclusion des 10 produits commercialisés avant 1999.

On observe que les années 2001 et 2002 ont été riches en innovations d'ASMR I (4 innovations chaque année). Ensuite, les nouvelles molécules d'ASMR II représentent souvent une grande partie des innovations. Les innovations de niveau d'ASMR III ou IV représentent toujours au moins 50% des innovations de l'année. Leur nombre est fluctuant d'année en année.

Les 123 molécules se répartissent dans 40 classes thérapeutiques (niveau 2 de la classification EPhMRA). Quatre classes regroupent 44 molécules : les anti-néoplasiques (18), les anti-viraux (9), les autres produits de l'appareil digestif (9) et les vaccins (8). Ensuite, les classes des antidiabétiques et des antithrombotiques, médicaments utilisés en cardiologie, contiennent 7 nouvelles molécules. Les immunostimulants sont représentés par 6 innovations.

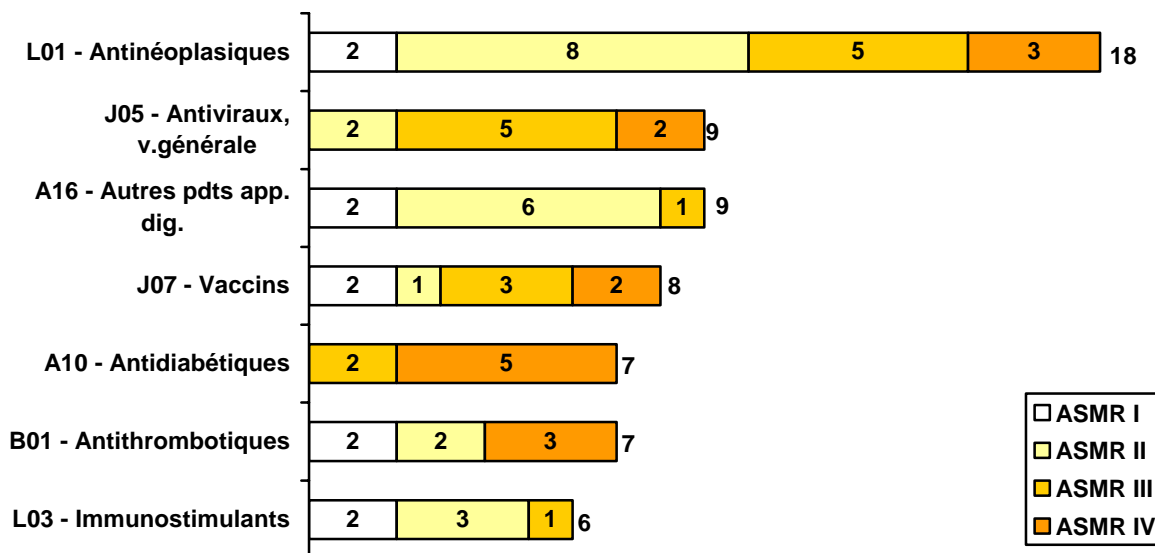
28 classes thérapeutiques ne contiennent qu'une ou deux innovations lancées pendant la période étudiée. La classe des régulateurs lipidiques/antiathéromateux, marché en forte croissance dans les années 2000, ne contient par exemple que deux innovations.

Graphique 4 : Nombre d'innovations par classe thérapeutique (avec plus de 3 innovations)



Au travers du graphique 5, on peut observer, parmi les classes thérapeutiques qui contiennent plus de 6 innovations, que les ASMR I et II représentent plus de la moitié des ASMR dans quatre classes : les antinéoplasiques, les autres produits de l'appareil digestif, les antithrombotiques et les immunostimulants. La classe des « Autres produits de l'appareil digestif », dans laquelle huit produits sur neuf ont une ASMR I ou II, regroupe des médicaments pour le traitement de maladies du métabolisme et de la nutrition (traitements enzymatiques et autres) : six produits ont le statut de médicaments orphelins.

Graphique 5 : Répartition par niveau d'ASMR dans les classes contenant plus 6 innovations



3.2 Étude des délais d'accès au marché

Pour comparer les délais d'accès au marché, nous nous sommes intéressés à l'écart de temps entre la première commercialisation dans l'un des quatre pays étudiés et la commercialisation dans le dernier pays.

Pour cette partie, les données issues de l'IMS ont été agrégées par présentation et par date d'AMM.

3.2.1 Délai d'accès à l'innovation : classement des pays

À partir du rang de chaque pays par rapport à la première commercialisation de chaque molécule, nous avons obtenu un rang moyen pour chaque pays sur l'ensemble des produits de l'échantillon.

Tableau 1 : Rang moyen de première commercialisation

	Allemagne	UK	France	Espagne	Italie
Rang moyen de première commercialisation	1,44	1,87	3,16	3,39	3,80
Ecart-type	0,65	1,08	1,39	1,04	1,08

Procédure de remboursement & prix *a posteriori*

Procédure de remboursement & prix *a priori*

Les innovations sont d'abord commercialisées en Allemagne (rang moyen = 1,44) puis au Royaume-Uni (rang moyen = 1,87). La France arrive en troisième position, avec un rang moyen de 3,16. Les pays du sud arrivent après, avec l'Espagne (rang moyen = 3,39) et l'Italie qui est dernière avec un rang moyen de 3,80. Ce résultat confirme l'hypothèse d'un accès plus rapide dans les pays à prix libre par rapport aux pays à prix administrés.

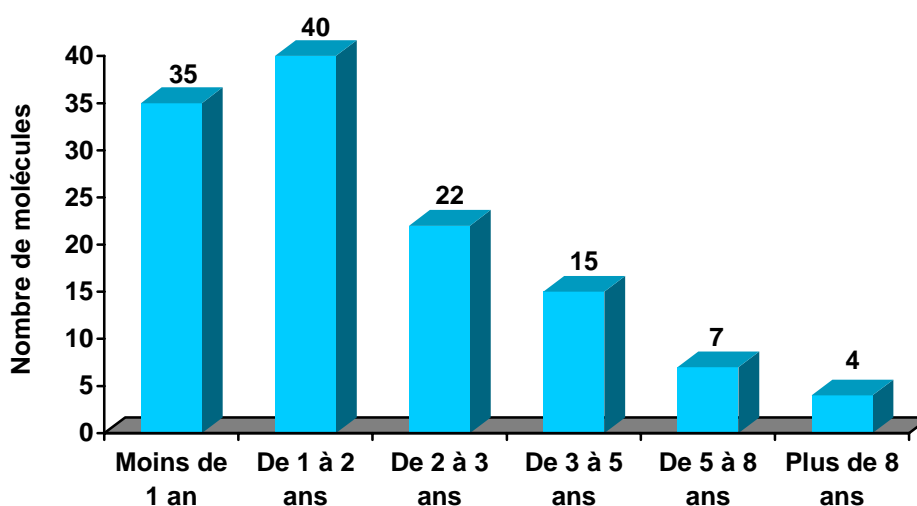
Il convient toutefois de relativiser ces résultats par le calcul de l'écart-type du rang moyen, mesurant l'importance des écarts à la moyenne, c'est-à-dire si la moyenne de 3,16 obtenue pour la France correspond à une majorité de rangs égaux à 3 ou 4 (ce qui indiquerait une certaine cohérence d'ensemble) ou si au contraire le rang varie davantage.

Ainsi l'Allemagne, pays où les médicaments sont en moyenne commercialisés le plus rapidement, est aussi le pays pour lequel il y a la plus grande constance dans cet ordre de parution. La France, en revanche, est le pays pour lequel on observe la plus grande variabilité. On notera enfin que malgré des rangs moyens différents, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne ont des dispersions très similaires.

3.2.3 Délai moyen d'accès au marché dans les cinq pays

Le temps moyen nécessaire à la diffusion des innovations thérapeutiques dans les cinq principaux marchés européens est de 28 mois, soit 2 ans et 4 mois. Il s'agit du temps nécessaire à une innovation commercialisée pour la première fois dans un des cinq pays à arriver dans les quatre autres pays. D'après le graphique 6, on observe qu'en fait, il y a un tiers des innovations qui mettent moins d'un an à arriver dans les cinq pays. La moyenne précédemment calculée est biaisée par des innovations qui mettent un temps anormalement long à être commercialisée, ce qui à rallonger cette moyenne. Les délais les plus longs sont imputables aux dix molécules de l'échantillon dont la première date de commercialisation est antérieure à 1999. En enlevant ces produits, on obtient alors une moyenne de 22 mois.

Graphique 6 : Temps de diffusion des innovations dans les cinq pays



Dans le tableau 3, on retrouve le temps moyen de commercialisation dans les cinq pays européens par niveaux d'ASMR. On observe que paradoxalement plus une innovation améliore les traitements disponibles, plus elle met du temps à être commercialisée. Une

molécule cotée ASMR I met en moyenne 42 mois, soit 3 ans et 6 mois, alors qu'une molécule ASMR IV mettra en moyenne moins de 2 ans.

Si on recalculé en enlevant les molécules commercialisées avant 1999, on obtient des résultats plus cohérents entre les différents niveaux d'ASMR. Toutefois, un test de comparaison des moyennes indique que ces dernières ne sont pas significativement différentes au seuil classique de 5%, leurs intervalles de confiance respectifs étant d'intersection non vide.

Tableau 2 : Temps moyen de commercialisation dans les 5 pays européens par ASMR

Périmètre	ASMR I	ASMR II	ASMR III	ASMR IV
123 molécules	42 mois	28 mois	29 mois	23 mois
Hors molécules commercialisées avant 1999	25 mois	21 mois	21 mois	23 mois

Le tableau 3 présente les moyennes de temps pour les molécules faisant partie des classes thérapeutiques contenant plus de 6 innovations. En moyenne, pour ces différentes classes, l'écart temps est de 33 mois, soit 2 ans et 9 mois, soit un peu plus que la moyenne de toutes les classes thérapeutiques (28 mois).

La classe des vaccins est celle où les produits mettent en moyenne le plus de temps à arriver dans les cinq principaux marchés européens. Ce délai peut s'expliquer par des procédures réglementaires d'accès au marché spécifiques. Ainsi en France, la procédure réglementaire pour les vaccins compte une étape supplémentaire par rapport aux autres produits : la recommandation vaccinale du Haut Conseil de la santé publique. Cette étape qui se déroule entre l'AMM et l'évaluation par la Commission de la Transparence allonge le délai d'accès au marché.

Tableau 3 : Temps moyen de commercialisation dans les 5 pays européens par classe thérapeutique

Classe thérapeutique	Temps moyen	Nombre d'innovations
B01 – Antithrombiques	17 mois	7
A10 - Antidiabétiques	24 mois	7
L03 - Immunostimulants	26 mois	6
J05 - Antiviraux, v.générale	28 mois	9
L01 – Antinéoplasiques	34 mois	18
A16 - Autres pds appareil digestif	29 mois	9
J07 - Vaccins	71 mois	8

On peut également refaire ces calculs en enlevant dans ces classes les molécules commercialisés avant 1999 (5) qui peuvent biaiser les résultats. A travers le tableau 4, on observe que la moyenne des vaccins s'est harmonisée avec les autres classes mais reste la plus élevée, et celle des antinéoplasiques devient l'une de celles où les écarts sont les plus petits. La moyenne pour ces différentes classes tombe alors à 25 mois, soit toujours au dessus de la moyenne ajustée (22 mois). Malgré les différences observées, il n'y a pas de différence statistiquement significative des temps moyens par classe.

Tableau 4 : Moyenne des écarts de temps par classe thérapeutique (hors 5 molécules)

Classe thérapeutique	Temps moyen
B01 – Antithrombiques	17 mois
L01 – Antinéoplasiques	21 mois
A10 - Antidiabétiques	24 mois
L03 - Immunostimulants	26 mois
J05 - Antiviraux, v.générale	28 mois
A16 - Autres pdts appareil digestif	29 mois
J07 - Vaccins	30 mois

Enfin, le tableau 5 résume, pour chaque pays, le temps moyen entre la première commercialisation des molécules (dans l'un des cinq pays étudiés) et la commercialisation dans le pays en question.

Il en ressort que l'Allemagne et l'Espagne sont d'assez loin les pays où le délai d'accès moyen est le plus court. Si cela n'est pas surprenant pour l'Allemagne compte tenu de son rang moyen (cf. section 3.2.1, tableau 1), c'est plus inattendu pour l'Espagne dont le rang moyen est élevé. La France est quant à elle l'un des pays où le temps moyen d'accès est le plus élevé, même après ajustement, le seul pays présentant un délai d'accès moyen plus élevé étant l'Italie.

Tableau 5 : Temps moyen de commercialisation dans chaque pays par niveau d'ASMR*

	ASMR I	ASMR II	ASMR III	ASMR IV	Ensemble des molécules
Allemagne	7	3	6	2	4
Espagne	13	8	5	5	7
Royaume-Uni	14	9	15	12	13
France	12	15	13	19	15
Italie	22	15	16	18	17

(*) Exclusion des 10 produits commercialisés avant 1999.

3.3 Étude de la diffusion des innovations dans les cinq marchés

Pour les besoins de cette partie, et de la suivante, plusieurs modifications de la base de données sur les ventes ont été effectuées. Tout d'abord, une agrégation de toutes les formes d'un même médicament a été effectuée, et ce pour les ventes (2001-2007) ainsi que pour les volumes sur ces mêmes années.

Ensuite, les données, exprimées à la base en milliers (aussi bien pour les ventes que pour les unités standardisées), ont été divisées, pour chaque année et chaque pays, par la population correspondante, avant d'être enfin multipliées par 100. Au terme de ces calculs, on obtient donc des valeurs pour 100k habitants, ajustées sur la population de chaque pays lors de l'année considérée.

Enfin, il y avait, pour un certain nombre de molécules, une incohérence entre la date de commercialisation en France et les premières données observées. Ainsi une molécule

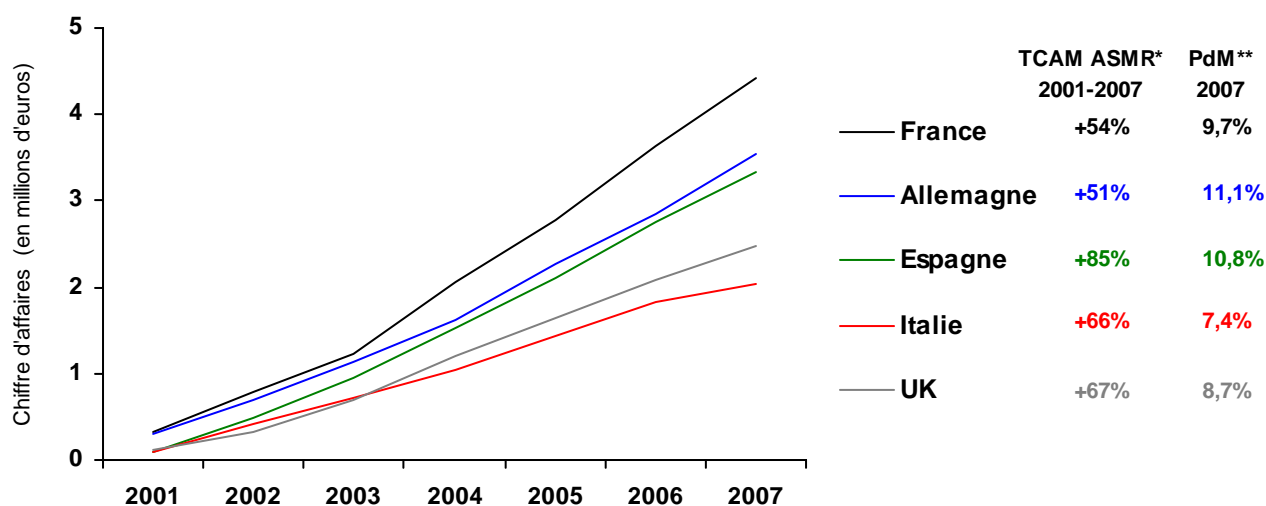
commercialisée en 2003 selon IMS avait-elle des ventes non nulles dès 2001. Ces différences s'expliquent par la mise à disposition des molécules, avant l'obtention de l'AMM, sous le statut de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Ce statut spécifique à la France (il n'existe à ce jour pas d'équivalent dans les autres pays européens) permet aux patients atteints de maladies graves ou rares de bénéficier d'un traitement. Pour ne pas risquer de fausser les résultats de l'étude, on a choisi la date la plus reculée lorsque la situation se présentait.

3.3.1 Étude des ventes en valeur

On s'intéresse à présent à l'évolution des ventes des molécules de l'étude, ainsi qu'à leur contribution à la croissance du marché. Il convient de garder à l'esprit que, n'ayant retenu que 123 molécules dans cette étude, elles ne représentent qu'une part du marché total.

On mentionnera aussi, pour chaque pays, le taux de croissance annuel moyen du marché entre 2001 et 2007 ainsi que la part de marché réalisée en 2007.

Graphique 7 : Évolution du chiffre d'affaires des ASMR I à IV (en millions d'euros)



(*) TCAM : taux de croissance annuel moyen

(**) PdM : part de marché

En 2007, les innovations ont réalisé un chiffre d'affaires de 4,4 milliards d'euros en France, contre 3,5 milliards d'euros en Allemagne, 3,3 milliards d'euros en Espagne, 2,5 milliards d'euros au Royaume-Uni et 2 milliards d'euros en Italie. Le rapport des chiffres d'affaires entre la France et le Royaume-Uni est d'environ 3 à 1.

Si en valeur, le chiffre d'affaires des innovations le plus élevé est réalisé en France, il faut nuancer ce constat avec la croissance moyenne annuelle du chiffre d'affaires et le poids que représente ces produits dans le marché total. Ainsi on constate qu'entre 2000 et 2007 c'est en Espagne que la croissance du chiffre d'affaires des innovations a été la plus rapide (85% par an en moyenne), suivi par le Royaume-Uni et l'Italie (avec respectivement 67 et 66% par an en moyenne) et enfin la France et l'Allemagne (avec respectivement 54 et 51% par an en moyenne). En outre ces produits représentent près du 10% du marché pharmaceutique français, 11% en Allemagne et en Espagne, 8% au Royaume-Uni et 7% en Italie.

Au-delà de la proportion que les molécules de l'échantillon occupent dans les ventes, il semble intéressant de comparer la croissance de leurs ventes à celle de l'ensemble du marché. On calcule donc, pour l'échantillon ainsi que pour l'ensemble du marché (tableau 6), une contribution à la croissance basée sur la formule suivante :

$$Croissance = \frac{CA \text{ de l'ASMR en 2007} - CA \text{ de l'ASMR en 2001}}{CA \text{ total en 2001}}$$

On obtient les résultats suivants :

Tableau 6 : Contribution des molécules innovantes à la croissance du marché

	ASMR I	ASMR II	ASMR III	ASMR IV	Cumul	Croissance du marché 2001-2007
France	2,2%	4,2%	2,8%	2,9%	12,1%	35,8%
Allemagne	2,5%	4,6%	2,7%	3,7%	13,5%	33,2%
Espagne	2,5%	6,0%	3,0%	4,5%	16,0%	52,1%
Italie	1,6%	2,9%	1,9%	2,0%	8,4%	19,6%
Royaume-Uni	1,2%	4,1%	2,5%	4,0%	11,8%	41,0%

Dans tous les pays considérés, on constate que ce sont les ASMR II qui ont le plus contribué à la hausse globale du marché, avec une contribution comprise entre 2,9% en Italie et 6% en Espagne. Viennent ensuite les ASMR IV, dont la contribution se situe entre 2% en Italie et 4,5% en Espagne. Les médicaments innovants ayant le moins contribué à la hausse du marché sont ceux classés en ASMR I. Ceci peut s'expliquer en partie par leur plus faible nombre dans l'échantillon de l'étude.

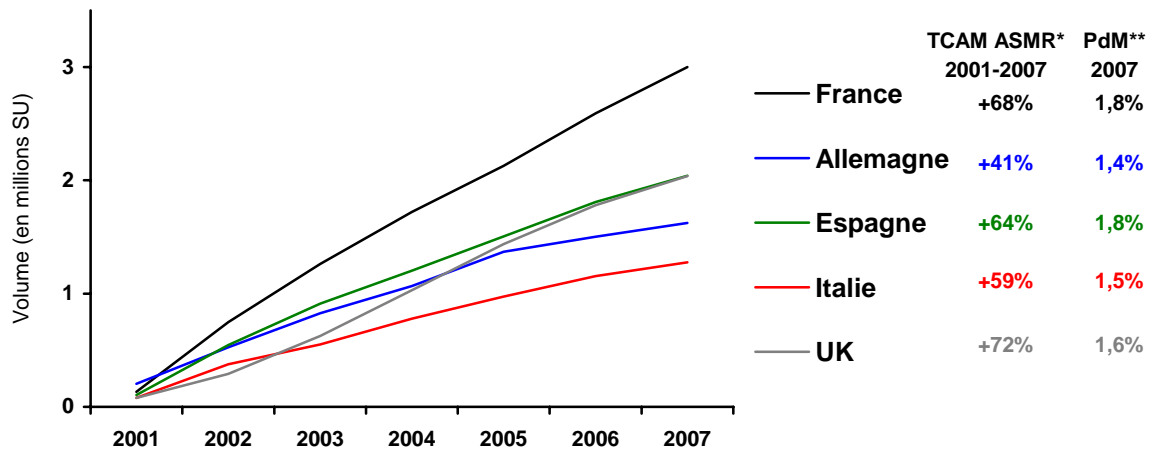
C'est en Espagne et en Allemagne que les molécules innovantes ont le plus contribué à la croissance du marché entre 2001 et 2007 (respectivement 16% et 13,5%). En France et au Royaume-Uni, leur contribution à la croissance du marché est relativement proche (respectivement 12,1% et 11,8%). Enfin en Italie, elles ont contribué pour moins de 10% à la croissance du marché entre 2001 et 2007. Mais c'est aussi le marché qui a augmenté le moins rapidement sur cette période (19,6%).

3.3.2 Étude des ventes en volume

L'analyse des ventes en valeur intègre un effet prix. En effet, les niveaux de prix sont différents entre les pays et peuvent évoluer dans le temps. Ainsi à volume de ventes identique dans les cinq pays, le chiffre d'affaires réalisé dans ces cinq pays sera différent compte tenu des écarts de prix. Par ailleurs, la croissance des ventes en valeur peut refléter une croissance de la consommation, une évolution des prix ou les deux. Aussi pour éliminer cet effet prix, on analysera dans cette partie les ventes en volume, et plus précisément en Standard Units¹.

¹ Standard Units (unité standard) donne la dose standard d'un médicament, obtenue en divisant le nombre d'unités par un facteur de standardisation correspondant à la plus petite dose commune d'un produit (le comprimé, la gélule, la cuillère à café pour un sirop, l'ampoule...).

Graphique 8 : Évolution des volumes des ASMR I à IV (en millions de Standard Units)



(*) TCAM : taux de croissance annuel moyen

(**) PdM : part de marché en volume

Si en volume comme en valeur, la France arrive en tête des cinq pays, le classement des autres pays est assez différent. En outre on constate dans l'analyse en volume des différences au niveau du taux de croissance moyen 2001-2007 et de la part de marché 2007. Ainsi les volumes ont le plus augmenté en moyenne au Royaume-Uni (+72% par an), suivi de la France (+68% par an) et de l'Espagne (+64% par an) et enfin de l'Italie (+59% par an) et de l'Allemagne (+41% par an). Les parts de marché sont relativement faibles en volume : de 1,4% en Allemagne à 1,8% en France et en Espagne.

Enfin, on a calculé le rapport ventes en valeur/ventes en volumes, et son évolution au fil des années :

Tableau 7 : Ratio ventes/volumes de 2001 à 2007, tous ASMR

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
France	2,5	1,1	1,0	1,2	1,3	1,4	1,5
Allemagne	1,5	1,3	1,4	1,5	1,7	1,9	2,2
Espagne	0,8	0,9	1,1	1,3	1,4	1,5	1,6
Italie	1,2	1,1	1,3	1,3	1,5	1,6	1,6
Royaume-Uni	1,4	1,1	1,1	1,2	1,1	1,2	1,2

Si globalement le ratio est relativement stable on observe tout de même qu'il a tendance à augmenter au fil des années, les données de 2001 ne pouvant être clairement interprétées. Ces résultats suggèrent que l'intégration de nouvelles molécules au cours du temps se fait avec un accroissement modéré du prix unitaire moyen (effet structure).

3.4. Comparaison des vitesses de pénétration de l'innovation

Pour cette partie de l'étude, on a de nouveau procédé à plusieurs transformations de la base :

- On a ajusté une nouvelle fois les volumes sur la population de chaque pays, avec la méthode expliquée lors de la partie précédente.
- On a raisonné en temps relatif, c'est à dire que les ventes d'un médicament ont été décalées temporellement, en prenant l'année de commercialisation dans chaque pays comme origine. On a ainsi obtenu des variables de type « 1^{ère} année de commercialisation », « 2^{ème} année de commercialisation », et ainsi de suite sur une durée fixée à cinq ans. Par exemple, un médicament mis sur le marché en 2002 aura vu ses données de ventes retardées d'une année (la première année de la base, 2001, n'ayant pas d'intérêt).
- De par ce raisonnement, les médicaments mis sur le marché avant 1997 ont connu leur cinquième année de commercialisation en 2000. Cette donnée n'étant pas présente dans la base, on a retiré tous les médicaments concernés.
- On a considéré uniquement les médicaments pour lesquels on disposait de données de ventes sur une période déterminée (5, 4 ou 3 années consécutives de commercialisation) dans les cinq pays.

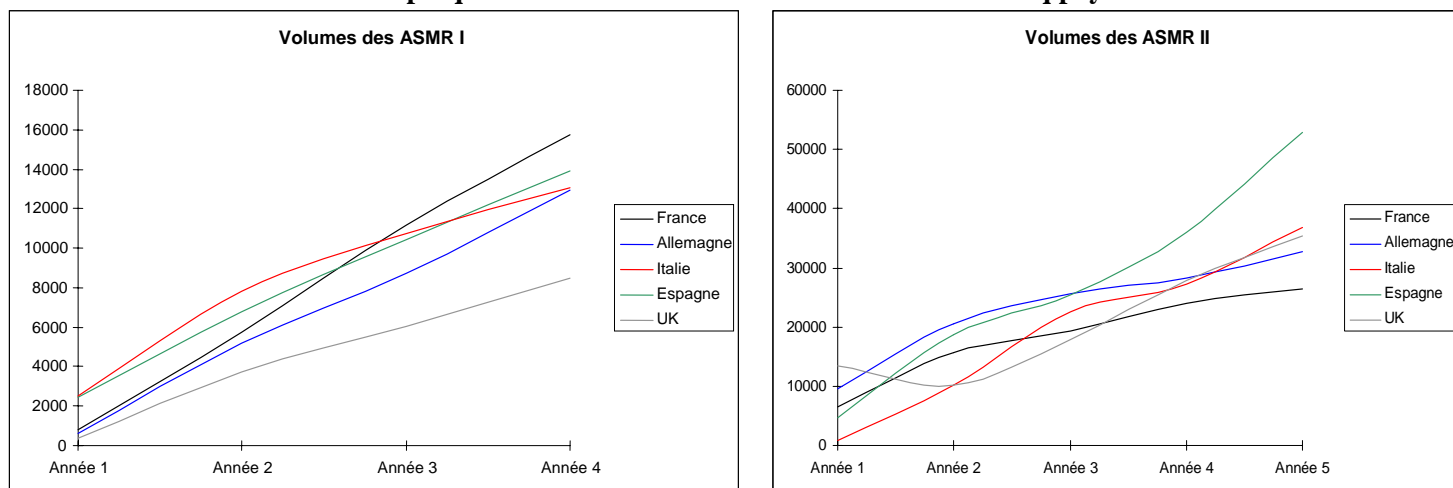
3.4.1 Données sur cinq ans

On s'intéresse dans un premier temps aux médicaments pour lesquels on dispose de données sur cinq ans.

Tableau 8 : Nombre de molécules utilisées pour les données sur 5 ans par niveau d'ASMR

ASMR I	ASMR II	ASMR III	ASMR IV
3 produits	5 produits	6 produits	5 produits

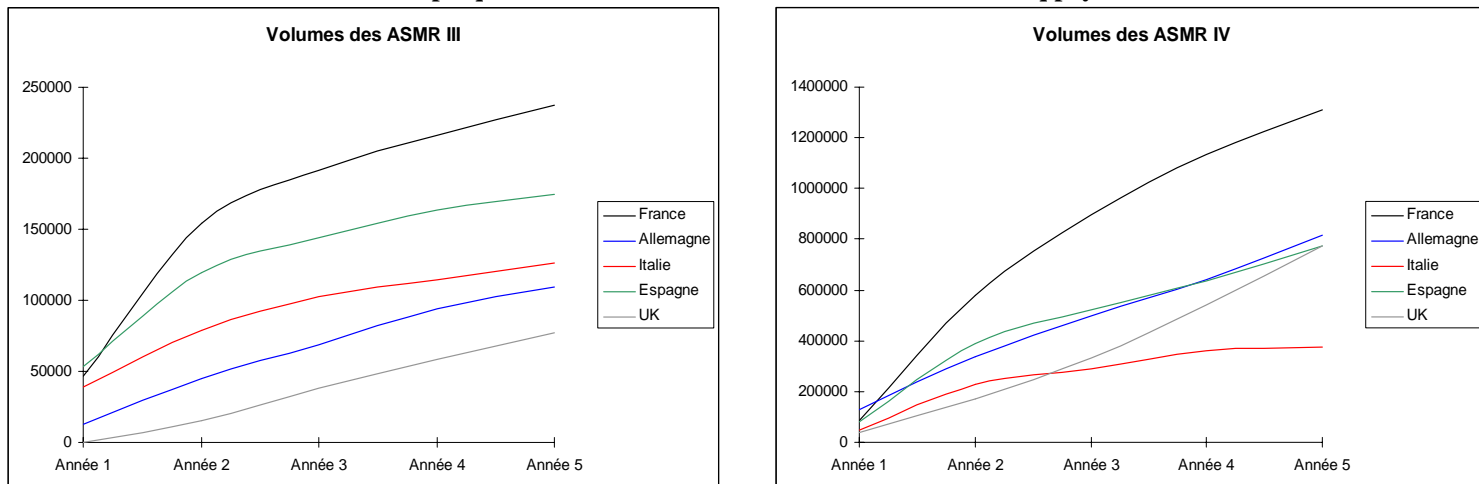
Graphique 12 : Volumes des ASMR I et II dans les cinq pays



Sur les ASMR I, seul le Royaume-Uni se distingue par des volumes nettement plus faibles que les quatre autres pays, qui ont quant à eux des évolutions très proches.

Pour les ASMR II, le Royaume-Uni n'est plus en retard, se plaçant même au troisième rang à un horizon de cinq ans, après une hausse très rapide initiée lors de la deuxième année. On notera enfin que l'Espagne se situe nettement au dessus des autres pays après cinq ans.

Graphique 13 : Volumes des ASMR III et IV dans les cinq pays



Le graphique des ASMR III ne présente aucune particularité : les progressions des ventes sont comparables dans les 5 pays mais à des échelles différentes.

La courbe des ASMR IV se distingue par la situation de la France, qui se démarque nettement des autres pays, avec des volumes de l'ordre du double de ceux des autres pays sur un horizon de cinq ans. Un retour aux données permet de voir que ce sont les volumes d'une seule molécule, extrêmement importants, qui ont contribué à cette grande différence.

3.4.2 Données sur quatre ans

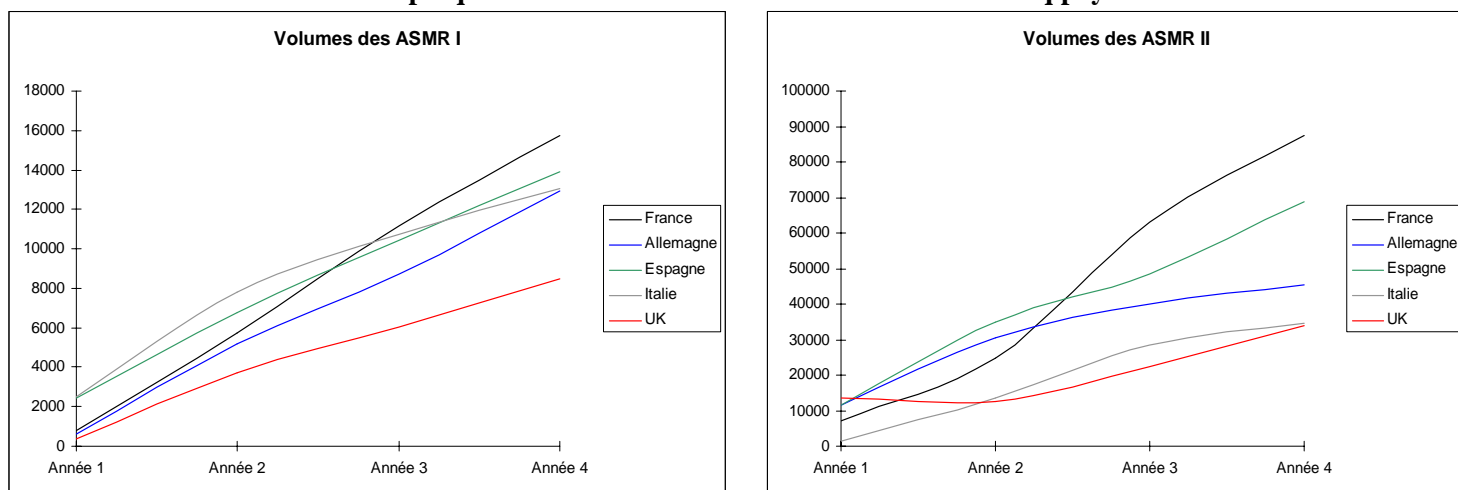
On reproduit l'étude effectuée précédemment, à ceci près qu'on regarde cette fois les médicaments ayant contribué aux ventes sur quatre années consécutives, sachant que ceux qui ont contribué sur plus de quatre années (ceux présents dans la section précédente, donc) ne sont pas exclus.

Tableau 9 : Nombre de molécules utilisées pour les données sur 4 ans par niveau d'ASMR

ASMR I	ASMR II	ASMR III	ASMR IV
3 produits	8 produits	7 produits	5 produits

On s'intéresse pour commencer à l'évolution des volumes des différents ASMR :

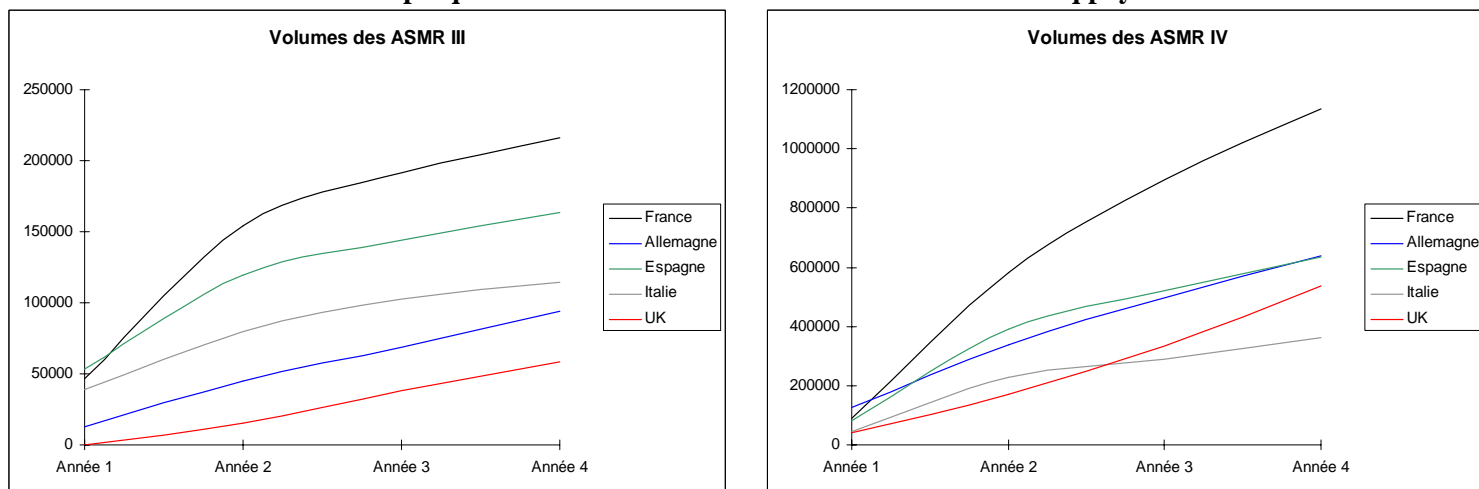
Graphique 14 : Volumes des ASMR I et II dans les cinq pays



On passera rapidement sur les ASMR I : le sous-échantillon étant identique à la section précédente, les séries sont donc les mêmes avec une année en moins.

Pour les ASMR II, la sélection s'étant enrichie de trois molécules, l'allure des courbes se trouve légèrement changée. Ainsi la France, qui était en retrait dans la section précédente, devient-elle le pays où les volumes écoulés sont les plus importants. Les progressions dans les autres pays restent quant à elles du même ordre.

Graphique 15 : Volumes des ASMR III et IV dans les cinq pays



Les courbes des ASMR III sont similaires à celle de la section précédente, un seul produit ayant été ajouté.

Les courbes des ASMR IV sont quant à elles dans la situation des ASMR I, à savoir que la sélection ne diffère pas de celle retenue précédemment.

3.4.3. Données sur trois ans

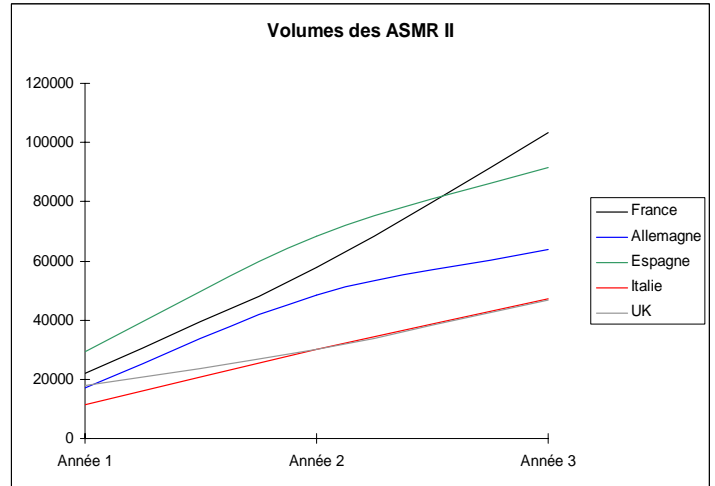
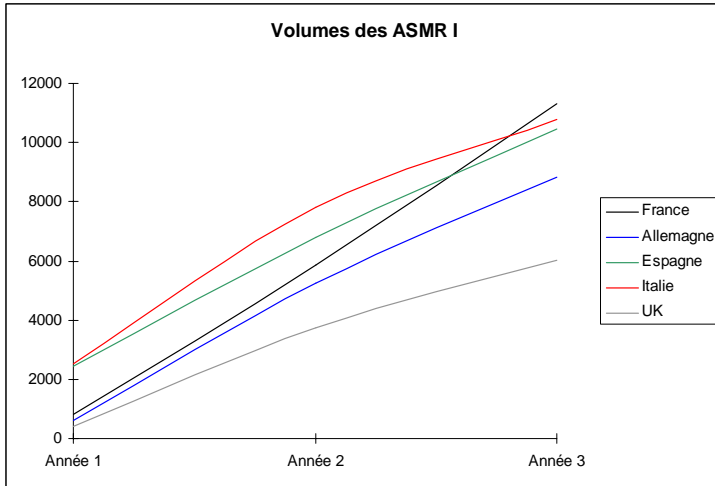
Dans cette dernière partie, on va s'intéresser aux médicaments pour lesquels on dispose de données sur trois années consécutives. Le critère de sélection étant moins contraignant, la liste des molécules retenues s'en trouve forcément élargie.

Tableau 10 : Nombre de molécules utilisées pour les données sur 3 ans par niveau d'ASMR

ASMR I	ASMR II	ASMR III	ASMR IV
4 produits	12 produits	16 produits	10 produits

De par le faible nombre de points utilisés (3), l'interprétation des courbes devient difficile, donner des tendances étant même quasiment hors de propos.

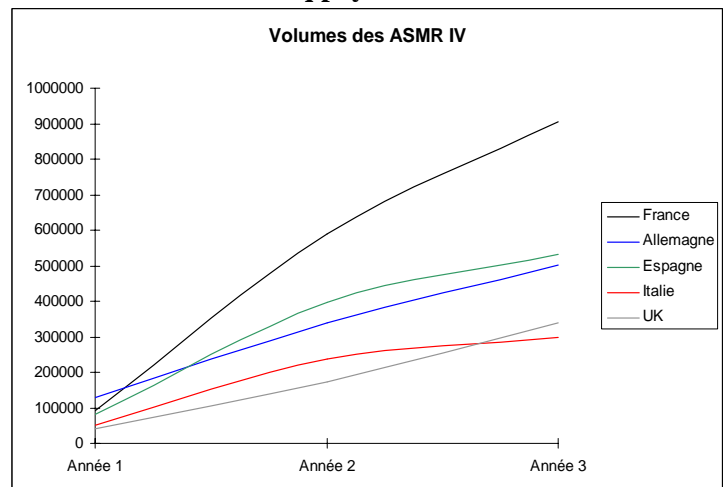
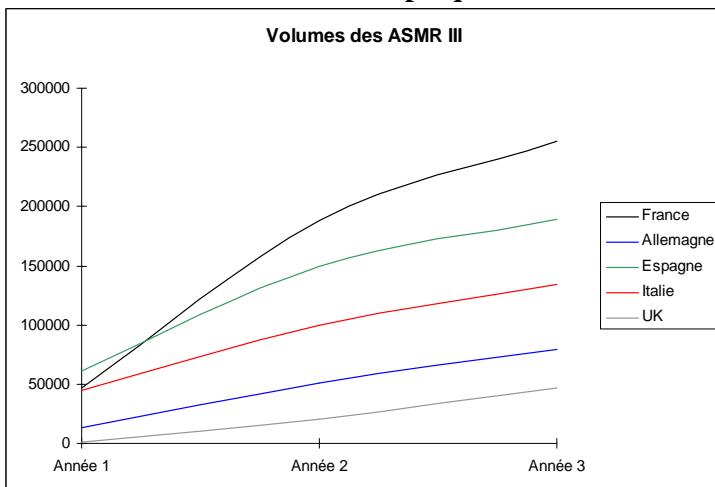
Graphique 16 : Volumes des ASMR I et II dans les cinq pays



Des ASMR I (où une seule molécule a été ajoutée à la liste utilisée jusqu'alors), on retiendra surtout l'évolution de la France, située au troisième rang lors de la première année mais au premier rang après trois ans, suite à une augmentation très nette. Les quatre autres pays connaissent des évolutions comparables entre elles.

Pour les ASMR II, c'est encore la France qui se distingue, puisqu'au bout de trois ans les volumes augmentent, mais cette augmentation tend à accélérer, tandis que dans les autres pays elle semble déjà décélérer.

Graphique 17 : Volumes des ASMR III et IV dans les cinq pays



Une fois de plus les courbes des ASMR III, dont le nombre a pourtant augmenté, présentent des évolutions similaires aux analyses sur quatre et cinq années de commercialisation.

Enfin pour les ASMR IV, deux tendances semblent se distinguer : celles de l'Allemagne et du Royaume Uni d'une part, où les volumes augmentent et accélèrent, et celles de la France, de l'Italie et de l'Espagne d'autre part, où les évolutions semblent ralentir, à des échelles différentes étant donné que la France est, grâce aux volumes d'une molécule notamment, largement devant les autres pays.

4. Discussion et conclusions

Les limites principales de l'étude entreprise sont les suivantes. En premier lieu, les cinq pays sélectionnés n'ont pas de raison d'évaluer le caractère innovant des produits de la même façon, même si les données de base des essais présentés par les firmes et les critères des bénéfices cliniques individuels sont les mêmes d'un pays à l'autre. La méthode d'évaluation du caractère innovant des molécules est très proche en France et en Italie ; l'évaluation des bénéfices cliniques réalisée par l'IQWIG repose également sur les mêmes bases scientifiques. En revanche, au Royaume-Uni, la distinction entre ASMR n'a pas lieu d'être : elle est remplacée par le critère de coût par QALY, qui n'a pas de raison d'être corrélé avec l'ASMR. Par ailleurs, toutes les molécules ne donnent pas lieu à évaluation par le NICE, à l'opposé de la situation en France, en Espagne et en Italie. Il convient donc d'interpréter avec précaution en termes de préférences nationales pour les différents niveaux d'innovation les résultats obtenus.

La deuxième limite tient à la difficulté de mettre en relation des ventes avec des différences potentielles d'incidence et de prévalence des pathologies dans les différents pays. On a tenté de contrôler une partie de ce biais en rapportant les ventes en volume au nombre d'habitants, mais cet ajustement est imparfait. Néanmoins, les écarts constatés entre le groupe France-Espagne-Italie-Allemagne d'une part et le Royaume-Uni d'autre part semblent difficilement imputables, au vu de leur caractère systématique et de leur ampleur, uniquement à des différences épidémiologiques. On rappelle par ailleurs que l'étude porte sur des données de vente et pas de prescription ni de consommation finale effectives.

La troisième limite tient à l'analyse temporelle : les dates d'entrée sur les différents marchés sont décalées. L'analyse temporelle sur cinq ans compare donc des échantillons hétérogènes de produits par pays, elle est réduite en temps et en nombre de molécules dès lors que l'on travaille sur un échantillon commun de produits entre les pays.

Néanmoins, l'étude permet de mettre en évidence les résultats suivants. L'analyse des écarts d'arrivée sur les différents marchés par rapport au premier pays bénéficiant de la commercialisation d'une molécule confirme l'hypothèse d'un accès plus rapide dans les pays à prix libre, l'Allemagne et le Royaume-Uni, par rapport aux pays à prix administrés. La séquence type commence par l'Allemagne, pays où tous les produits ayant une AMM sont remboursés en première intention au prix fixé par le laboratoire, suivi du Royaume-Uni, et de façon très proche par la France, l'Espagne et l'Italie. Le délai moyen entre le groupe de tête et les trois pays latins est de l'ordre de 20 mois (en termes de date de commercialisation). Ce délai ne dépend ni du rang d'ASMR, ni de la classe thérapeutique. Ce résultat n'est pas surprenant, puisque la variable d'intérêt était non pas l'accès au marché remboursé, donnée non accessible par IMS, mais l'accès au marché tout court par le biais d'une AMM. Ce délai dépend autant des politiques de lancement des laboratoires que de la volonté des autorités d'accéder rapidement à des innovations dans certaines classes. Il serait nécessaire d'approfondir l'analyse sur ce point en introduisant deux critères supplémentaires : la

distinction entre molécules ayant obtenu une AMM européenne par rapport à une AMM nationale, la prise en compte de caractéristiques plus spécifiques des produits comme pour la France, une ATU ou pour l'ensemble des pays le statut de médicament orphelin.

En termes de rythme et d'ampleur de la pénétration après la date de commercialisation, l'étude montre de façon robuste que celle-ci est plus rapide et plus forte en France pour les molécules d'ASMR de I à III, avec un taux de pénétration très proche pour l'Espagne ; l'Italie et l'Allemagne étant dans le groupe de tête mais de façon moins systématique. En revanche, le Royaume-Uni se caractérise à la fois par une pénétration plus lente et de moindre ampleur. Pour les molécules classées en ASMR IV, la France est toujours largement au-dessus des quatre autres pays, devant l'Espagne et l'Allemagne ; l'Italie et le Royaume-Uni constituant le groupe de pays à adoption et pénétration les plus modérées. Il est donc probable que la perte de chance pour les patients liée à un accès retardé aux produits soit compensée par une pénétration plus rapide et extensive une fois acquise la commercialisation dans les pays du premier groupe par rapport aux autres.

Ce constat peut être mis en relation avec le degré de contrôle exercé dans chacun des pays sur la maîtrise en volume des prescriptions médicamenteuses, que l'on peut qualifier de fort en Italie et au Royaume-Uni (par le biais de l'allocation de budgets de prescription), de moyen en Allemagne (par le biais des co-paiements supportés par les patients) et de faible en France et en Espagne.