

Direction de la recherche, des études,
de l'évaluation et des statistiques
DREES

SERIE
ÉTUDES

**DOCUMENT
DE
TRAVAIL**

Éléments d'analyse sur le marché des anti-acides
et des anti-ulcéreux

Didier Balsan, Sandrine Chambaretaud

n° 23 – Mars 2002

MINISTÈRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ

SOMMAIRE

1 LE MARCHE DES ANTI-ULCEREUX ET DES ANTI-ACIDES : 1980-2000	5
1.1 Les anti-acides et les anti-ulcéreux : indications et recommandations de bonne pratique	5
1.1.1 Éléments d'épidémiologie.....	5
1.1.2 Découvertes scientifiques et innovations médicamenteuses entre 1980 et 2000	6
1.1.3 Les indications validées par l'autorisation de mise sur le marché et les recommandations de bonne pratique	7
1.2 Données de cadrage global.....	9
1.2.1 Le marché des antiulcéreux et des anti-acides : faits stylisés.....	11
1.2.2 Évolution de quelques caractéristiques du marché des anti-acides et anti-ulcéreux	13
1.3 Analyse du marché par classe thérapeutique.....	15
1.3.1. Évolution du chiffre d'affaires des classes thérapeutiques.....	15
1.3.2 Les effets de substitution sur la période 1990-2000 :.....	17
1.3.3 Motifs de prescription des anti-acides et des anti-ulcéreux et effets de substitution	18
2 LE MARCHE DES ANTI-SECRETOIRES : PARTAGE PRIX-VOLUME, RMO ET CYCLE DE VIE DES PRODUITS	24
2.1 Les enjeux de la mesure des volumes.....	24
2.1.1 La notion de Dose Quotidienne Définie.....	24
2.1.2 Évolution du nombre de DQD global.....	25
2.1.3 Une baisse du prix moyen des DQD	28
2.1.4 Indices des prix des trois familles	29
2.1.5 Importance de l'effet qualité	31
2.1.6 Une évolution du CA proche de celle des volumes.....	32
2.2 L'effet des RMO sur les volumes d'anti-ulcéreux	34
2.3 Cycle du produit et interaction entre les ventes des familles.....	37
2.3.1 Spécification du modèle.....	38
2.3.2 Résultats et commentaires.....	39
2.3.3 Graphiques des valeurs estimées.....	41
CONCLUSION.....	46
ANNEXES	47

1 Le marché des anti-ulcéreux et des anti-acides : 1980-2000

L'objectif de cette section est de retracer l'histoire du marché des anti-ulcéreux au cours des vingt dernières années. Tout d'abord, un premier paragraphe expose un rapide panorama des indications afférentes à ces médicaments ainsi que des recommandations de bonne pratique de prescription telles qu'elles sont définies par l'Afssaps. Par ailleurs, le deuxième paragraphe présente des données de cadrage global sur ce marché et met en évidence sa forte croissance tant en terme de chiffre d'affaires qu'en terme d'importance au sein du marché pharmaceutique français des produits remboursables. Enfin, le troisième paragraphe fournit une analyse au niveau des classes thérapeutiques qui permet notamment d'observer les motifs de prescription des anti-acides et des anti-ulcéreux et les effets de substitution entre ces classes.

1.1 Les anti-acides et les anti-ulcéreux : indications et recommandations de bonne pratique

1.1.1 Éléments d'épidémiologie

La fréquence des pathologies de l'appareil digestif liées à une acidité gastrique est importante mais le degré de gravité de ces pathologies est très variable. On ne dispose pas d'études recensant la prévalence de l'ensemble de ces pathologies mais la base de données d'IMS sur la prescription médicale montre que sur 1000 diagnostics (en médecine ambulatoire), 13 correspondent à ce groupe de pathologies (ulcères, reflux gastro-œsophagien, œsophagite, douleur abdominale, etc...).

En revanche, le Livre blanc de la Société nationale française de gastro-entérologie (2001) fournit des indications sur certaines de ces pathologies. Ainsi, la prévalence des ulcères gastro-duodénaux a beaucoup diminué : « environ 96 000 ulcères gastro-duodénaux ont été observés en endoscopie en 1998, soit environ cinq fois moins que dans les années 1970-1980 ». On distingue deux types d'ulcères : les ulcères duodénaux qui sont les plus fréquents et les ulcères gastriques souvent plus graves.

La prévalence de l'ulcère duodéal est de l'ordre de 8 % (données 1998) ce qui représente 80 000 cas. Cette pathologie touche 3 hommes pour une femme, avec un pic entre 40 et 50 ans. Bien que généralement sans gravité, des complications peuvent survenir et le taux de mortalité des patients atteints d'un ulcère duodéal est de l'ordre de 1 % par an (soit 800 décès). L'infection par *Helicobacter Pylori*¹ chez ces patients est très fréquente (entre 80 et 95 % contre 30 % pour la population générale) et le traitement de l'ulcère duodéal repose en grande partie sur l'éradication de cette bactérie.

L'ulcère gastrique est plus rare avec une prévalence de 2 % soit environ 20 000 cas. Cette pathologie est moins fortement liée à l'infection par *Helicobacter Pylori*, les anti-inflammatoires étant plus souvent à l'origine de ces ulcérations. L'ulcère gastrique est plus difficile à traiter que l'ulcère duodéal et le taux de mortalité des patients est plus fort (2,5 %).

¹ Cf infra.

Enfin, le reflux gastro-œsophagien est une pathologie très fréquente puisque 15 à 20 % de la population souffre de symptômes de reflux gastro-œsophagien au moins une fois par semaine (Livre blanc de la Société nationale française de gastro-entérologie, 2001). Il s'agit 2 fois sur 3 d'une affection chronique dont les complications sont rares mais qui représente un facteur de risque reconnu de cancer de l'œsophage. Quant à la prévalence de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien elle est de l'ordre de 2 %.

1.1.2 Découvertes scientifiques et innovations médicamenteuses entre 1980 et 2000

Les anti-acides sont une classe de médicaments très anciens : dès le premier siècle après JC, la poudre de corail (qui est un mélange de carbonate et de calcium) était utilisée pour ses propriétés anti-acides. Jusqu'à la fin des années 1970, la prise en charge des ulcères (et aussi du reflux gastro-œsophagien) avait pour objectif de neutraliser l'acidité gastrique et comprenaient le plus souvent un régime diététique à base de lait prohibant la consommation d'aliments acides et des médicaments anti-acides. Si les ulcères persistaient, la chirurgie était alors utilisée (vagotomie ou gastrectomie). Il faut noter que le traitement médicamenteux posait des problèmes à la fois en termes d'efficacité (les anti-acides neutralisent l'acidité gastrique mais ne diminuent pas les sécrétions acides) et en termes d'observance de la part des patients (il s'agit d'un traitement de long terme avec des effets secondaires).

Toutefois, les anti-acides restent aujourd'hui encore prescrits en début de traitement des ulcères chez les patients souffrant de douleurs importantes. Ils sont par ailleurs largement utilisés dans le cadre des reflux gastro-œsophagien (Afssaps, 1999).

En 1977, un nouveau type de traitement a révolutionné la prise en charge des ulcères : les anti-H2 qui sont des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique par blocage des récepteurs H2 à l'histamine. L'introduction de ces anti-sécrétoires a permis d'obtenir des résultats spectaculaires dans le traitement de l'ulcère. Ainsi, le taux de cicatrisation de l'ulcère duodéal à 4 semaines avec un traitement par anti-H2 est compris entre 58 et 89 % alors que sans traitement ce taux est compris entre 20 et 48 % (Afssaps, 1999).

En 1983, la découverte du rôle de la bactérie *Helicobacter pylori* par Warren et Marshall dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale a constitué une avancée fondamentale quant à la compréhension de la maladie ulcéreuse. Notamment, il a été montré en 1994 que la fréquence des récurrences est faible dès lors que cette bactérie a été éradiquée (Carrère et alii, 1996).

En 1989, un autre type d'anti-sécrétoire est apparu sur le marché français : les inhibiteurs de la pompe à protons. Ce sont des anti-sécrétoires puissants de durée d'action prolongée dont l'effet est plus important que celui des anti-H2 (Afssaps, 1999).

Le traitement des pathologies gastro-oesophagiennes acides a donc été largement modifié durant les vingt années sur lesquelles porte notre étude : le début des années quatre-vingts correspond à une période de montée en charge des anti-H2, les anti-acides restant tout de même très largement consommés ; le milieu des années quatre-vingts marque la suprématie des anti-H2 qui deviennent le traitement de référence des pathologies digestives acides ; les années quatre-vingt-dix voient l'explosion des ventes d'inhibiteurs de la pompe à proton et l'adoption, lors des conférences de consensus, de stratégies thérapeutiques d'éradication de l'*Helicobacter Pylori* grâce à un traitement associant anti-sécrétoire et antibiotiques.

1.1.3 Les indications validées par l'autorisation de mise sur le marché et les recommandations de bonne pratique

Les indications des anti-acides et des anti-ulcéreux sont aujourd'hui différentes (tableau 1). Les anti-acides ne sont plus prescrits que dans le cadre d'un traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections œso-gastroduodénales alors que les anti-sécrétoires (anti-H2 et IPP) ont des indications plus précises, reposant sur un diagnostic souvent établi d'après des analyses anatomo-pathologiques. La principale différence entre les anti-H2 et les IPP réside dans le fait que ces derniers peuvent être prescrits en traitement préventif lors d'une prescription d'anti-inflammatoire non stéroïdien ; la totalité des anti-H2 ne peut pas, non plus, être utilisée dans l'indication « éradication de l'helicobacter pylori ».

Tableau 1 - Les principales indications selon les AMM

	Les anti-acides	Les anti H2	Les inhibiteurs de la pompe à protons
Traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections oeso-gastroduodénales	Oui	Non	Non
Éradication H. Pylori (en association avec une antibiothérapie)	Non	Oui (mais pas pour la totalité des produits de la classe)	Oui
Ulcère gastrique ou duodéal évolutif	Non	Oui	Oui
Œsophagite par reflux gastro-œsophagien	Non	Oui	Oui
Traitement préventif des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens	Non	Non	Oui
Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal	Non	Oui	Oui

Source : Vidal.

De plus, depuis 1994, il existe une référence médicale opposable concernant la prescription des anti-ulcéreux (encadré 1).

Encadré 1 - Les références médicales opposables

Les références médicales opposables, mises en place à partir de mars 1994, concernent « des soins et des prescriptions médicalement inutiles ou dangereux » (article L 162-12-15 du code de la Sécurité sociale). Elles s'appliquent à tous les médecins conventionnés et sont rendues, pour eux seuls, opposables. Les sanctions prévues à cet effet sont constituées de retenues financières. Ce dispositif de sanction a, toutefois, rencontré de sérieuses difficultés avec les comités paritaires médicaux locaux dont le fonctionnement était bloqué puis avec le comité médical régional qui a été boycotté. Par ailleurs, le Conseil d'État a annulé le dispositif de calcul des sanctions en 1999. Depuis, les RMO sont certes opposables mais leur non-respect n'est pas sanctionnable.

Les RMO résultent de recommandations établies par l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) ou par l'Afssaps en ce qui concerne les prescriptions pharmaceutiques. Le dispositif prévoit une réactualisation de ces références en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

Le premier train de RMO, issu de la Convention médicale de 1993 portait sur environ un tiers du marché des médicaments remboursables et sur des classes en forte progression (antibiotiques, anti-inflammatoires, anti-ulcéreux, diabète). Le deuxième train de RMO intervenu en 1995 concernait un nombre plus restreint de classes dont le poids économique était nettement moins important. Enfin, en 1997, les nouvelles RMO concernaient surtout les vasodilatateurs et les veinotoniques.

Concernant les anti-ulcéreux, les RMO sont parues aux JO en mars 1994 (3 RMO) puis en janvier 1995 (3 RMO supplémentaires) et enfin en mars 1997 (5 RMO concernant les généralistes et 5 concernant les spécialistes). Les RMO sur la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) indiquent aussi qu'il n'y a pas lieu d'associer un anti-ulcéreux à un AINS à dose anti-inflammatoire sans avoir évalué le risque digestif individuel (âge > 65 ans, antécédents d'ulcère, antécédents d'intolérance aux AINS).

Arrêté du 22 mars 1994 : Références standard retenues par le comité médical paritaire national pour l'élaboration de critères d'opposabilité - Prescription des anti-ulcéreux (1) :

1. Il n'y a pas lieu d'associer ou de prescrire simultanément deux antiulcéreux.
2. Il n'y a pas lieu, dans l'ulcère duodénal, de prolonger le traitement à doses d'attaque, plus de 6 semaines, sauf en cas de persistance des symptômes.
3. Il n'y pas lieu de prescrire des antiulcéreux dans les gastrites chroniques.

(1) Antiulcéreux : ce vocable recouvre les différentes classes d'anti-ulcéreux, à l'exclusion des anti-acides.

Les recommandations de bonne pratique publiées par l'Afssaps et les conférences de consensus de la Société nationale française de gastro-entérologie (Snfge) fournissent des éléments d'évaluation bien documentés en ce qui concerne la prescription des anti-acides et des anti-sécrétoires en cas de reflux gastro-œsophagien ou d'ulcère.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique du reflux gastro-œsophagien, la conférence de consensus de 1999 de la Snfge² propose la stratégie suivante :

- symptômes typiques espacés : utilisation des anti-acides ou des anti-H2 faiblement dosés;
- symptômes typiques rapprochés chez des patients de moins de 50 ans : prescription d'un IPP à demi-dose ou d'un anti-H2 à dose standard pendant 4 semaines ;
- symptômes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, anémie) : traitement par IPP à dose standard et endoscopie.

Bien que le recours aux IPP ne soit envisagé que dans le cas de symptômes rapprochés, le texte de la conférence de consensus n'en souligne pas moins que « les inhibiteurs de la pompe à protons ont une efficacité supérieure à celle de toutes les autres classes thérapeutiques sur les symptômes et les lésions d'œsophagite en traitement d'attaque ». De plus, l'efficacité des anti-H2 en traitement d'entretien est « souvent décevante » alors que les IPP permettent d'obtenir de bons résultats, sans effets secondaires significatifs.

Lorsque le traitement d'entretien ne permet pas d'éviter des rechutes fréquentes retentissant sur la qualité de vie, un traitement chirurgical peut être envisagé.

Le traitement des ulcères gastriques et duodénaux a aussi fait l'objet de recommandations de bonne pratique (Afssaps, 1999). Pour les premiers, le recours aux IPP permet d'obtenir de meilleurs résultats que les anti-H2 alors que ces deux classes ont une efficacité similaire pour le traitement des ulcères duodénaux.

1.2 Données de cadrage global

Dans cette étude, on privilégie l'information temporelle à un niveau fin d'analyse (le produit pharmaceutique). La base de données que nous avons construite regroupe des informations issues de la base pharmacie de la Direction de la prévision et de la base LMP d'IMS (encadré 2). Cette base permet de caractériser de façon globale le marché des antiulcéreux et des anti-acides.

² Ce texte indique aussi que « dans la grande majorité des cas, le reflux gastro-œsophagien est une pathologie fonctionnelle bénigne n'entraînant pas de lésions sévères ».

Encadré 2 - Les bases de données utilisées

Deux bases principales ont été utilisées pour la réalisation de cette étude : la base pharmacie de la Direction de la Prévision et la base LMP d'IMS.

La base pharmacie

Il s'agit d'une base de données historique couvrant la période 1980-1997 et concernant les médicaments remboursables (soit 90 % du marché) : les médicaments à usage hospitalier et les « non remboursables » ne rentrent pas dans le champ couvert par cette base. La base pharmacie compte près de 10 000 présentations différentes sur une période de 17 ans. On dispose pour chacune de ces présentations des quantités vendues, de leur prix fabricant et de leur prix à la consommation, de leur classe thérapeutique selon la classification du Vidal, du laboratoire fabricant, du taux de remboursement et de l'année d'obtention de l'AMM. Ces données sont issues des déclarations annuelles effectuées par les laboratoires pharmaceutiques auprès de l'AFSSAPS et de la DGCCRF. Elles sont ensuite complétées par le Bureau des transferts sociaux de la Direction de la Prévision.

La base LMP d'IMS

Il s'agit d'une base de données sur le marché pharmaceutique français commercialisée par la société IMS. Cette base recense l'ensemble des ventes de médicament des officines de ville et compte plus de 5000 présentations sur la période 1996-2000 (remboursables ou non). On dispose pour chacune de ces présentations des mêmes données que dans la base pharmacie à l'exception de la classe thérapeutique qui est déterminée selon la classification Ephmra. Nous avons choisi de retenir cette dernière classification qui est aujourd'hui privilégiée dans l'ensemble des études (françaises ou internationales) sur le médicament.

Par ailleurs, pour les années 1996 et 1997, nous avons choisi de retenir la source IMS. En effet les données de la Direction de la Prévision pour 1997 n'étaient pas encore totalement renseignées.

Quelques éléments factuels

La base de données que nous avons construite regroupe les médicaments remboursables³ appartenant aux classes thérapeutiques suivantes (classification Ephmra) :

- les anti-acides seuls : A02A1 ;
- les antiacides + anti-flatulents : A02A4 ;
- les anti-acides + autres produits A02A6 ;
- les antagonistes récepteurs H2 : A02B1 ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons : A02B2 ;
- les autres anti-ulcéreux : A02B9.

Ces médicaments appartiennent au groupe des « anti-acides, anti-ulcéreux » (niveau 2 de la classification) mais présentent tout de même des indications différentes (tableau 1).

- La base de données que nous avons construite regroupe 59 médicaments différents⁴. En moyenne, il y avait 31 observations pour chaque période (entre 26 produits en 1980 et 38 en 2000).
- Ces médicaments ont été mis sur le marché entre 1924 et 2000.
- Le chiffre d'affaires moyen d'un produit sur le marché était de 5 millions d'euros en 1980 et 18,4 millions en 2000 (euros constants).
- Le prix moyen non pondéré d'une unité était de 5,33 euros en 1980 contre 11,48 euros en 1995⁵.

³ Les données n'étant pas disponibles pour les produits non remboursables pour la période 1980-1995, nous avons exclu ce type de produits de l'analyse longitudinale.

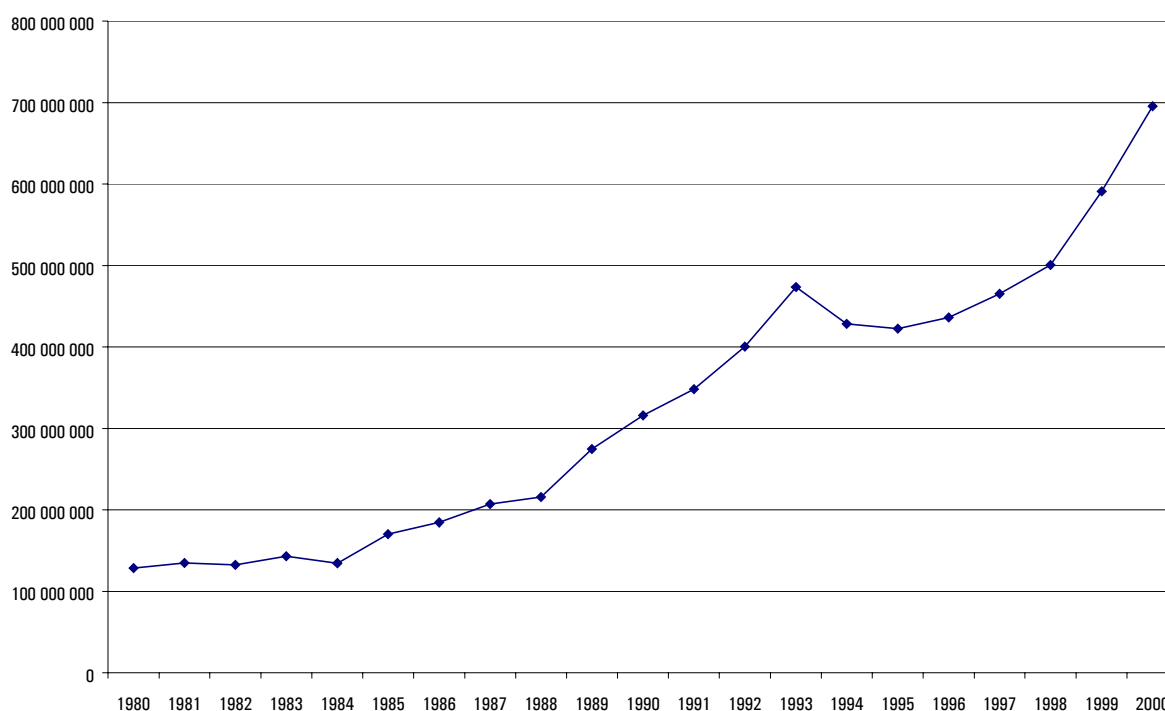
⁴ En fait, il y a 74 produits mais les génériques vendus sous une dénomination du type « DCI accolée au nom de la marque » ont été considérés comme un seul produit.

⁵ Attention, l'unité ici considérée n'est pas homogène.

1.2.1 Le marché des anti-ulcéreux et des anti-acides : faits stylisés

Entre 1980 et 2000, le marché des anti-ulcéreux et des anti-acides a connu une forte croissance, passant de 128 millions d'euros (constants) en 1980 à 696 millions d'euros en 2000 (graphique 1). Cette évolution a été marquée par une augmentation du taux de croissance à partir de 1987 puis par une baisse des ventes après la mise en place des RMO⁶ sur les anti-ulcéreux en 1994 et enfin par une dernière période de très forte croissance (1999 et 2000).

Graphique 1 - Le chiffre d'affaires hors taxes des anti-ulcéreux et anti-acides entre 1980 et 2000 (en euros constants)



Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement DREES.

En 2000, les ventes d'anti-ulcéreux et anti-acides représentaient 5,3 % du chiffre d'affaires (hors taxes) du médicament remboursable (tableau 2). En vingt ans, le poids de ces produits a plus que doublé puisqu'ils représentaient seulement 2,3 % du marché en 1980. Cet accroissement de la part de marché des anti-acides et anti-ulcéreux s'est accéléré durant les dernières années. Entre 1980 et 1990, ces produits gagnent 1 point en part de marché ; le même gain est observé sur la période 1998-2000 (graphique 2).

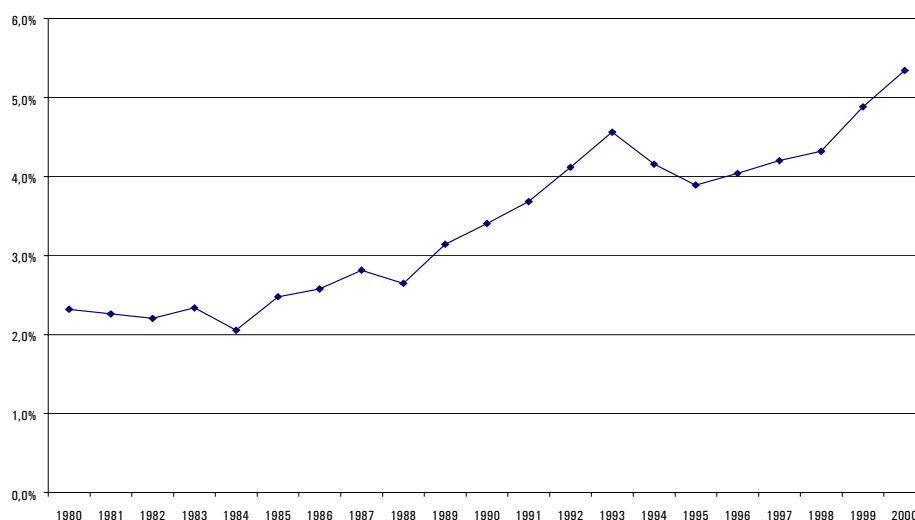
Tableau 2 - Le marché des anti-ulcéreux et anti-acides 1980-2000 (en millions d'euros 2000)

	1980	1985	1990	1995	2000
Antiacides et anti-ulcéreux	128	170	316	422	696
Total marché	5 544	6 880	9 281	10 852	13 015

Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

⁶ L'impact des RMO sur les ventes d'anti-ulcéreux fait l'objet d'une évaluation spécifique exposée dans la seconde partie de ce document.

Graphique 2 - Évolution de la part de marché des anti-ulcéreux entre 1980 et 2000

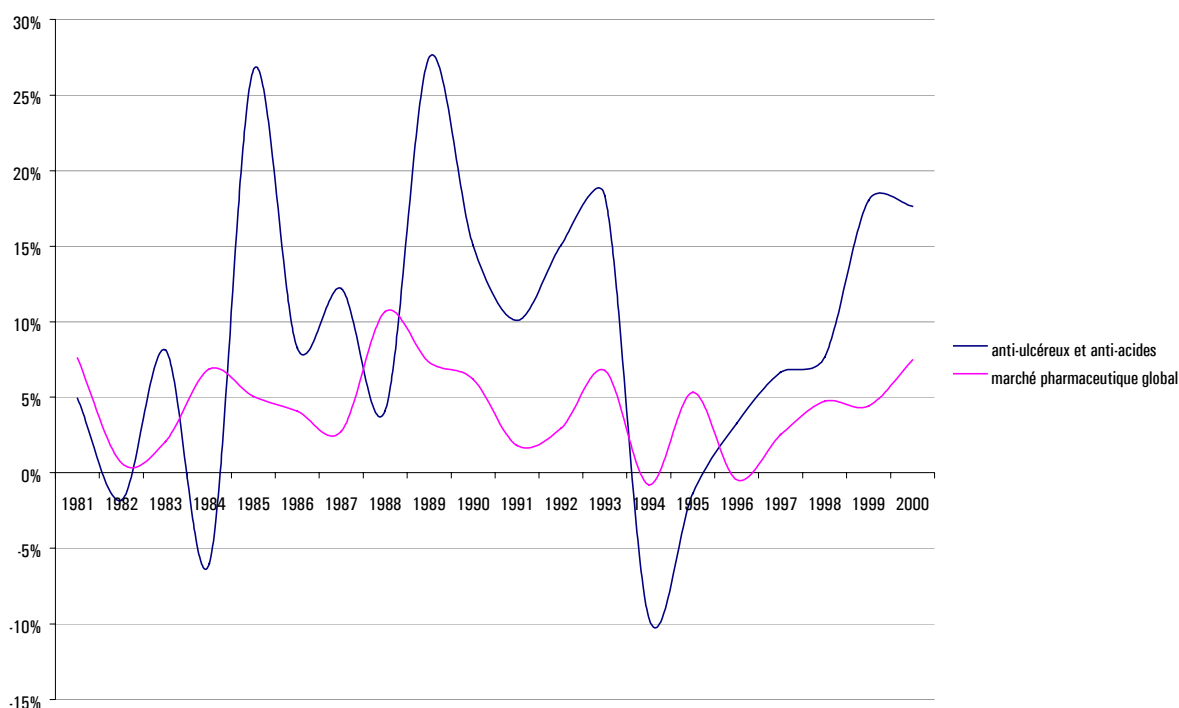


Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

Le taux de croissance des anti-ulcéreux et anti-acides est beaucoup plus heurté que celui du marché global : le taux de croissance annuel des anti-ulcéreux et anti-acides sur la période étudiée varie entre -6 % en 1994 et +27 % en 1985 et en 1989 alors que pour le marché global les valeurs extrêmes sont -1 % en 1994 et +11 % en 1988 (graphique 3). Les deux pics de croissance observés sur le marché des anti-ulcéreux et anti-acides correspondent, pour le premier, à la mise sur le marché de l'azantac® en novembre 1984 et, pour le second, à la mise sur le marché d'un nouveau dosage à 300 mg de ce même médicament. On peut remarquer que ces deux années ne correspondent pas à des périodes de forte croissance du marché pharmaceutique global mais qu'en revanche les années précédentes (1983 et 1988) coïncident avec des pics de croissance.

La rupture de 1994 correspond à la mise en place des RMO. Le taux de croissance du marché des anti-ulcéreux redevient inférieur à celui du marché global (ce qui sera encore le cas en 1995).

Graphique 3 - Taux de croissance 1981-2001



Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

1.2.2 Évolution de quelques caractéristiques du marché des anti-acides et anti-ulcéreux

On présente l'évolution dans le temps de trois indicateurs (tableau 3) : l'âge moyen des produits, leur nombre et la part de marché du premier produit en termes de chiffre d'affaires.

Entre 1980 et 2000, le nombre de médicaments de notre base varie entre 43 (1989 et 1991) et 31 (1995). Le nombre de produits est croissant jusqu'en 1991, puis chute brutalement pour atteindre un minimum en 1995. Il remonte ensuite pour se situer à des valeurs proches de celles enregistrées de 1982 à 1987.

La part du produit dominant – produit réalisant le plus fort chiffre d'affaires – qui est un meilleur indicateur de la concentration du marché, connaît des fluctuations beaucoup plus importantes. Entre 1980 et 1984, le produit dominant (en l'occurrence le tagamet®) détenait plus de la moitié du marché. L'arrivée de l'azantac® en 1985 puis du mopral® en 1989 modifient profondément la structure du marché en diminuant la prépondérance du produit dominant dont la part de marché n'excèdera pas 30 % entre 1986 et 1997. Il semble que sur les trois dernières années (1998-2000), on assiste à une re-concentration progressive de ce marché, le mopral® s'imposant comme le produit dominant.

Quant à l'âge moyen des produits, il baisse, assez irrégulièrement, jusqu'en 1995 en raison de l'apparition des nouveaux médicaments (les deux catégories d'anti-H2, puis les inhibiteurs de la pompe à protons) et de la sortie du marché des produits les plus anciens. La remontée

qui est ensuite constatée est imputable au vieillissement de ces mêmes produits et à la réduction du flux de sortie du marché des anti-acides âgés⁷.

Tableau 3 - Indicateurs de la structure du marché

	Âge moyen (en année)	Nombre de produits	Part du produit phare
1980	22,1	33	64% (tagamet®)
1981	21,7	35	63% (tagamet®)
1982	21,3	36	64% (tagamet®)
1983	21,7	37	66% (tagamet®)
1984	21,5	39	58% (tagamet®)
1985	20,2	36	40% (tagamet®)
1986	20,4	37	30% (tagamet®)
1987	20,2	36	29% (tagamet®)
1988	18,1	42	25% (azantac®)
1989	17,9	43	30% (azantac®)
1990	18,5	42	24% (azantac®)
1991	17,1	43	24% (mopral®)
1992	18,5	39	22% (mopral®)
1993	17,1	32	25% (mopral®)
1994	17	32	27% (mopral®)
1995	14	31	29% (mopral®)
1996	14,6	36	29% (mopral®)
1997	15,2	36	30% (mopral®)
1998	15,4	37	38% (mopral®)
1999	15,9	39	44% (mopral®)
2000		39	45% (mopral®)

Source : DP, GERS, IMS ; traitement Drees.

⁷ Notons que le calcul de l'âge moyen est effectué sur les données non pondérées (par exemple par le CA du produit) de sorte que les variations de l'âge moyen sont imputables seulement aux entrées et sorties de produits sur le marché et non à la part relative de famille de produits.

1.3 Analyse du marché par classe thérapeutique

1.3.1. Évolution du chiffre d'affaires des classes thérapeutiques

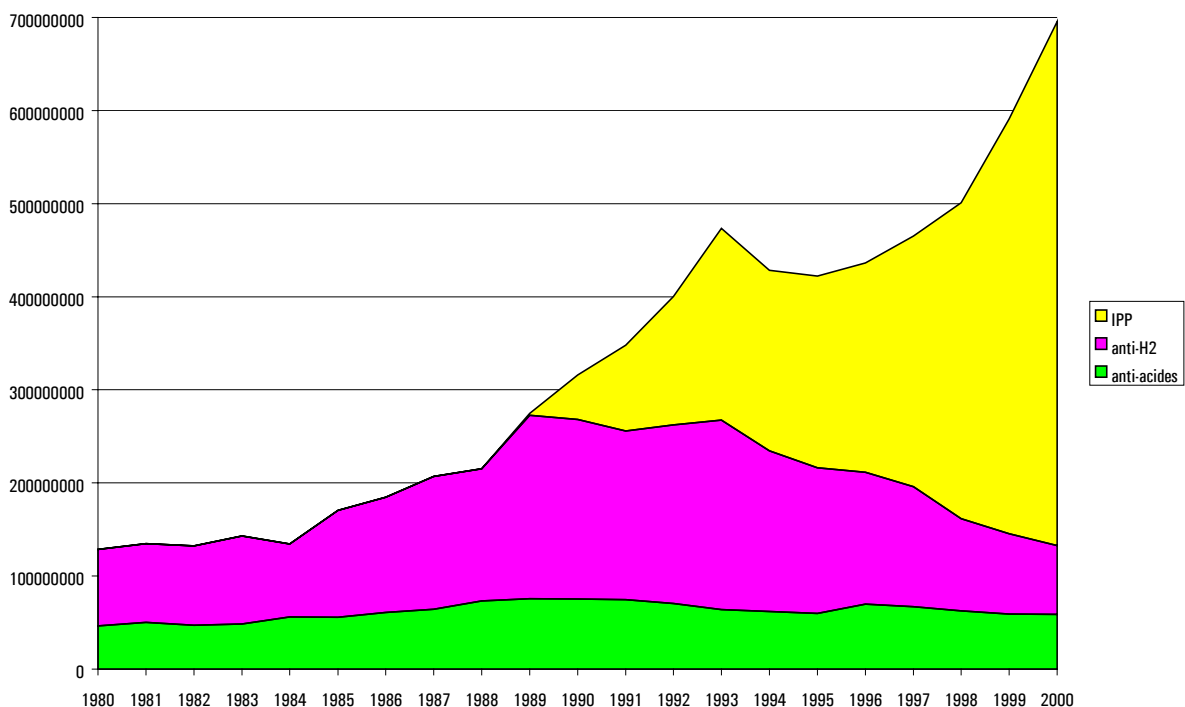
a) Le chiffre d'affaires des trois classes thérapeutiques

La figure 4 met en évidence une évolution assez modérée du chiffre d'affaires des anti-acides entre 1980 et 2000 qui passe de 47 millions d'euros en 1980 à 59 millions d'euros en 2000, alors même que le marché a plus que quintuplé sur la période.

Les anti-H2, quant à eux, restent relativement stables jusqu'en 1985. L'apparition d'une nouvelle molécule dans cette classe des anti-H2 à cette date marque une première période d'expansion de ce marché, bien que le leadership de la classe soit remis en cause dès 1989 avec l'apparition des inhibiteurs de la pompe à protons. Cette classe connaît alors un déclin important et son chiffre d'affaires, qui avait connu un maximum en 1989 avec 197 millions d'euros (euros 2000), ne s'élevait plus, en 2000, qu'à 74 millions d'euros.

Enfin, le chiffre d'affaires des IPP est dans une phase de très forte croissance depuis leur mise sur le marché en 1989 (à part en 1994 où le marché des anti-ulcéreux se rétracte). Il atteint 563 millions d'euros en 2000.

Graphique 4 - Le chiffre d'affaires des classes en euros 2000

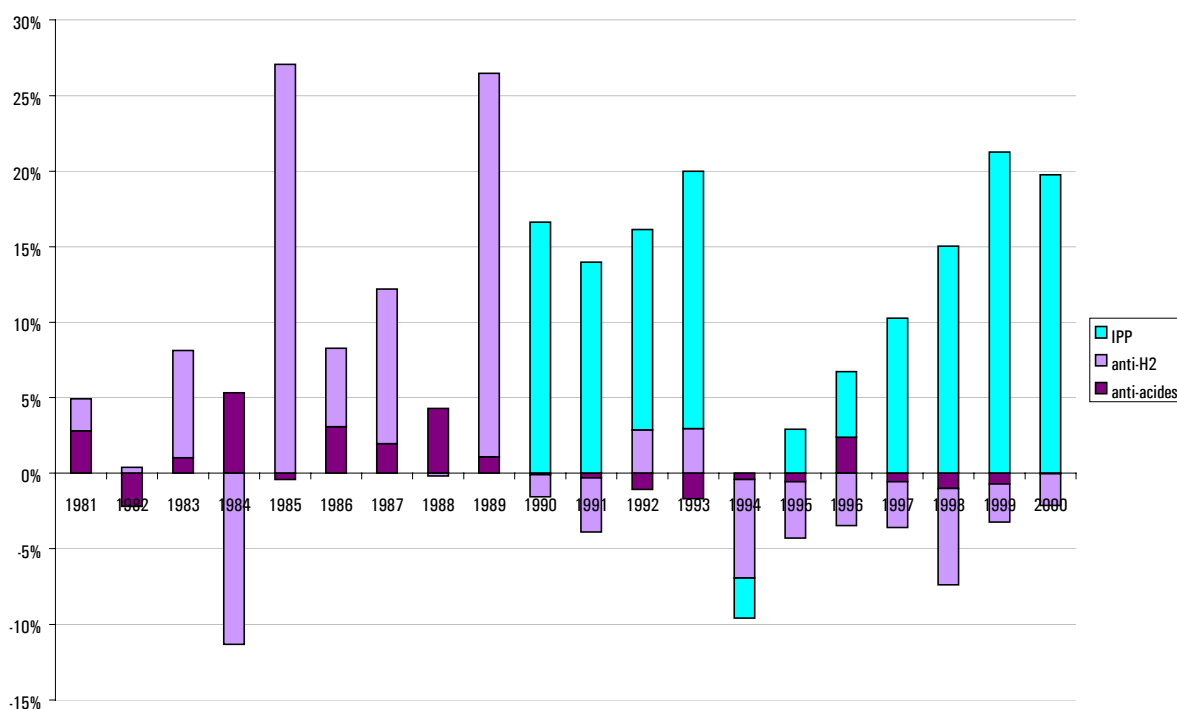


Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

La figure 5 met en évidence l'existence de deux périodes : entre 1981 et 1989, la croissance du marché s'explique très largement par la croissance des ventes d'anti-H2 (avec à partir de 1985, l'apparition de l'azantac® qui sera longtemps le premier médicament vendu au monde) ; à partir de 1990, la contribution à la croissance des anti-H2 devient négative, la dynamique du marché résultant de l'évolution des ventes d'IPP. Ce graphique met donc en évidence un effet substitution très fort entre les IPP et les anti-H2.

Un autre élément qui mérite d'être souligné est la forte variabilité de la croissance des anti-H2 dans les années quatre-vingt : les très fortes hausses enregistrées en 1985 et en 1989 étaient toutes deux précédées d'une période de stagnation, voire de rétraction de leur marché. On peut rapprocher cette observation des stratégies des entreprises : lancement d'un nouveau produit au moment où le marché de leur concurrent s'essouffle (ce qui est le cas pour le tagamet® en 1984) ; mise sur le marché un nouveau dosage quand leur propre marché stagne (lancement de l'azantac® 300mg en 1989)⁸.

Graphique 5 - Contribution à la croissance des classes



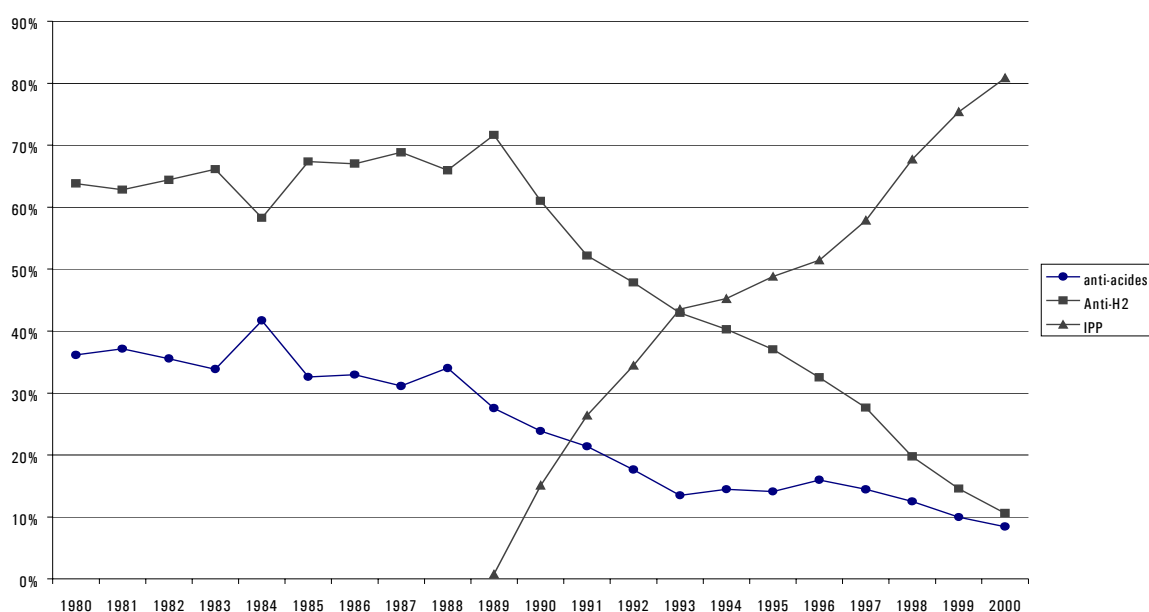
Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

b) Évolution des parts de marché

Jusqu'en 1989, le marché est constitué des anti-acides et des anti-H2 (graphique 6). Leurs parts de marché respectives sont assez stables, les anti-H2 représentant entre 60 et 70 % sur la période. Après la commercialisation des IPP, leur poids diminue très nettement au profit de ces derniers : dès 1991 la part de marché des IPP est supérieure à celle des anti-acides et dès 1993 elle est égale à celle des anti-H2. En 2000, les IPP détiennent plus de 80 % du marché.

⁸ Cette stagnation peut résulter d'effets de demande ou d'une baisse des investissements promotionnels.

Graphique 6 - Les parts de marché des trois classes thérapeutiques



Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

1.3.2 Les effets de substitution sur la période 1990-2000 :

a) De forts effets de substitution en faveur des IPP

L'examen de l'évolution des parts de marché respectives des anti-acides, des anti-H2 et des IPP fait apparaître un important mouvement de substitution des IPP, aussi bien aux anti-H2 qu'aux anti-acides.

Ainsi, si l'on restreint l'analyse au sous-marché constitué des anti-H2 et des IPP, la part de marché de ces derniers a plus que quadruplé entre 1990 et 2000. Cette substitution apparaît fondée dans la mesure où les indications de ces deux classes sont très voisines et où la supériorité des IPP est corroborée par de nombreuses études.

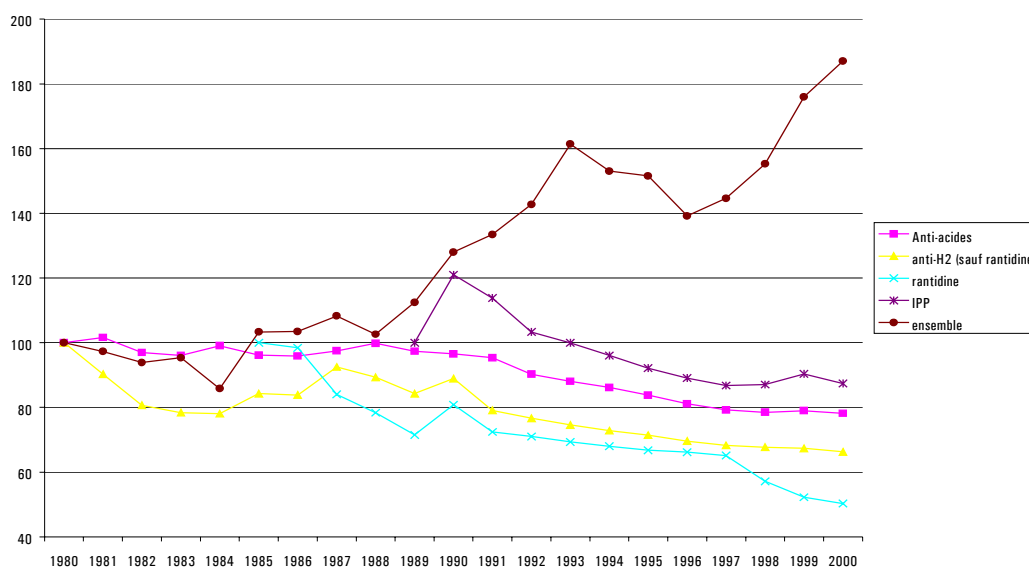
Par contre, la substitution entre IPP et anti-acides est plus surprenante⁹ car ces derniers sont utilisés pour des traitements symptomatiques des affections douloureuses gastro-duodénales. Ces indications peu spécifiques ne devraient pas, a priori, conduire à une prescription d'IPP. Au vu de ces résultats, il semble que les prescripteurs ont substitué à un traitement symptomatique de première intention (avec des anti-acides) un traitement aux mécanismes d'action plus complexes (mais toujours symptomatique) dont les bénéfices ne sont démontrés que dans certains types de pathologies (ou au moins en deuxième intention).

b) L'effet sur le prix moyen de la déformation de la structure de consommation

L'évolution de la structure de consommation en faveur des IPP a une incidence forte sur le prix moyen des spécialités consommées sur la base du prix moyen pondéré de l'unité (c'est-à-dire le conditionnement).

⁹Sur le sous-marché constitué des anti-acides et des IPP, la part de marché de ces derniers a été multipliée par 2,33 entre 1990 et 2000.

Graphique 7 - Évolution du prix moyen pondéré en base 100



Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

On observe, entre 1980 et 2000, une baisse du prix au sein de chacune des classes (graphique 7). En revanche, les effets de substitution mis en évidence dans le paragraphe précédent ont entraîné une hausse relativement importante du prix moyen pondéré des médicaments de notre base de données. Ainsi, en 1980, le prix moyen pondéré d'une boîte de médicament était de 6,71 euros (euros 2000) alors que ce prix était de 12,55 euros en 2000. Plus précisément, en 2000, une boîte d'anti-acides coûtait 2,4 euros, une boîte de ranitidine 12,94 euros, une boîte d'anti-H2 (sauf ranitidine) 13,4 euros et une boîte d'IPP 22,25 euros.

1.3.3 Motifs de prescription des anti-acides et des anti-ulcéreux et effets de substitution

a) Les diagnostics associés aux prescriptions

Les anti-sécrétoires (Anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP) et les anti-acides sont utilisés dans le traitement des ulcères de l'estomac et du duodénum ainsi que dans celui du reflux gastro-œsophagien (RGO) et des gastrites qui sont des affections plus fréquentes que les ulcères.

Les données issues de l'enquête sur la prescription médicale d'IMS (l'Eppm) permettent de mettre en regard les pathologies traitées et les prescriptions réellement effectuées concernant les anti-acides, les antagonistes récepteurs H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons (encadré 3). Les anti-acides regroupent en fait 3 classes thérapeutiques : les antiacides seuls, les anti-acides + anti-flatulents et les anti-acides + autres produits.

Encadré 3 - La prescription d'anti-ulcéreux et d'anti-acides : méthodologie et données

Les données sur les motifs de prescription des médicaments sont issues de la base EPPM d'IMS. Cette base est construite à partir d'un échantillon de 835 médecins (400 généralistes et 435 spécialistes) exerçant dans un cadre libéral. Les prescriptions observées sont ensuite redressées par IMS en fonction des caractéristiques individuelles des médecins, de leur activité et de leur région d'exercice.

Nous avons effectué une recherche sur cette base de données afin de déterminer quels sont les diagnostics associés à une prescription d'anti-acide ou d'antiulcéreux sur la période juin 1998 - mai 2001.

Les diagnostics disponibles dans la base de données correspondent à la classification internationale des maladies de l'OMS, 10^{ème} révision ou CIM10.

Afin de garantir la robustesse des résultats présentés, seuls les diagnostics ayant donné lieu à au moins 100 000 prescriptions annuelles dans les classes thérapeutiques considérées sont présentés. Les diagnostics qui ne remplissent pas cette condition sont regroupés dans un ensemble « diagnostics non significatifs ».

Au plan statistique, les diagnostics associés aux prescriptions d'anti-ulcéreux et d'anti-acides apparaissent effectivement différents (tableau 5).

Ainsi, les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons correspondent dans près de 30 % des cas à un diagnostic de reflux gastro-œsophagien ainsi que 25 % de celles des antagonistes récepteurs H₂, alors que près de 40 % des prescriptions d'anti-acides sont associées à un diagnostic de diarrhée et gastro-entérite d'origine infectieuse.

La distribution des diagnostics au sein de ces classes est aussi très différente. Les trois premiers diagnostics¹⁰ correspondent à 66 % des prescriptions d'anti-acides, 61 % des prescriptions d'antagonistes des récepteurs H₂ et seulement 45 % des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons. Les motifs de prescription sont donc plus dispersés dans cette dernière classe.

Le nombre global de prescriptions d'anti-acides entre les périodes juin 1998-mai 1999 et juin 2000-mai 2001 a diminué de 14 %. Cette baisse est surtout imputable à la réduction des prescriptions d'anti-acides dans le cadre de diagnostics de reflux gastro-œsophagien (-13 %) et de hernies diaphragmatiques (-45 %). Seules les prescriptions d'anti-acides pour diarrhée et gastro-entérite d'origine infectieuse et pour les autres maladies de l'intestin ont augmenté durant cette période.

A l'instar des prescriptions d'anti-acides, les prescriptions d'anti-H₂ ont connu, sur la même période, une baisse importante : -31 %. Cette baisse traduit une réduction des prescriptions pour l'ensemble des diagnostics, cette réduction étant plus marquée pour le diagnostic de reflux gastro-œsophagien (-25 %). On peut toutefois souligner que les causes de prescription des anti-H₂ décrites dans le tableau 5 correspondent toutes à des prescriptions qui ne sont pas envisagées par l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), à l'exception du reflux qui concerne un quart des motifs de prescription.

¹⁰ Les trois premiers diagnostics en terme d'importance sont : pour les anti-acides, diarrhée et gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien et douleur abdominale ; pour les anti-H₂, reflux gastro-œsophagien, gastrite et douleur abdominale ; pour les IPP, reflux gastro-œsophagien, dorsalgies et œsophagite.

Enfin, les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons ont, quant à elles, augmenté de 45 % entre 1999 et 2001. Ce sont les prescriptions pour reflux gastro-œsophagien qui expliquent la plus forte part de la croissance avec un taux de croissance de 63 %. Les prescriptions pour dorsalgies, arthroses, lésions de l'épaule, polyarthrites rhumatoïdes et affections articulaires ont aussi connu une forte hausse (+59 %). Il est probable que ces diagnostics correspondent à une co-prescription avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens dont les effets secondaires peuvent être limités par l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Il faut, toutefois, souligner que la co-prescription d'anti-ulcéreux et d'AINS est encadrée par une RMO qui stipule qu'il n'y a pas lieu de prescrire des anti-ulcéreux avec des AINS en dehors d'un risque avéré (âge > 65 ans, antécédents d'ulcères ou antécédents d'intolérance aux AINS).

Tableau 5 - Les motifs de prescription des anti-acides et des anti-ulcéreux

	Nombre de prescriptions Juin 98 - mai 99 (en milliers)	Nombre de prescriptions Juin 00 - mai 01 (en milliers)	Structure Juin 00 - mai 01	Évolution 1999/2001
Anti-acides				
Diarrhée et gastro-entérite d'origine infectieuse	2 359	2 410	39%	2%
Reflux gastro-œsophagien	1 252	1 087	18%	-13%
Douleur abdominale et pelvienne	670	561	9%	-16%
Gastrite et duodénite	421	357	6%	-15%
Hernie diaphragmatique	348	193	3%	-45%
Cause inconnue et non précisée de morbidité	353	180	3%	-49%
Autres maladies de l'intestin	101	113	2%	11%
Oesophagite	115	100	2%	-13%
Diagnostics significatifs	5 619	5 001	81%	-11%
Diagnostics non significatifs	1 543	1 173	19%	-24%
Total anti-acides	7 162	6 174		-14%
Anti-H2				
Reflux gastro-œsophagien	569	402	25%	-29%
Gastrite et duodénite	412	318	20%	-23%
Douleur abdominale et pelvienne	336	2668	16%	-21%
Diagnostics significatifs	1319	987	61%	-25%
Diagnostics non significatifs	1026	636	39%	-38%
Total Anti-H2	2345	1624		-31%
Inhibiteurs de la pompe à protons				
Reflux gastro-œsophagien	1 583	2 579	28%	63%
Dorsalgies	511	832	9%	63%
Oesophagite	478	605	7%	27%
Ulcère de l'estomac	354	428	5%	21%
Autres arthroses	120	207	2%	73%
Ulcère du duodénum	139	150	2%	8%
Lésions de l'épaule	81	114	1%	41%
Autres polyarthrites rhumatoïdes	80	106	1%	32%
Autres affections articulaires	65	106	1%	62%
Prescription AMM (diagnostics significatifs)	3 410	5 125	56%	50%
Gastrite et duodénite	527	772	8%	46%
Hernie diaphragmatique	451	568	6%	26%
Douleur abdominale et pelvienne	320	543	6%	70%
Cause inconnue et non précisée de morbidité	275	274	3%	-1%
Prescription hors AMM (diagnostics significatifs)	1 574	2 156	23%	37%
Diagnostics non significatifs	1 356	1 907	21%	41%
Total Inhibiteurs de la pompe à protons	6 339	9 189		45%

Source : Base Eppm – IMS ; traitement Drees.

En rapprochant les données de l'Eppm et les indications de l'Amm des inhibiteurs de la pompe à protons, on peut donc penser en première analyse que plus de la moitié des prescriptions se font dans le cadre de l'Amm. 23 % des prescriptions se situent au contraire hors du cadre de l'Amm, 21 % correspondant à des diagnostics dont la fréquence est trop faible pour être distingués (on regroupe ces diagnostics sous l'appellation diagnostics non significatifs). Les prescriptions hors Amm concernent principalement les diagnostics de gastrite et de duodénite et de hernie diaphragmatique.

Si l'ensemble des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons connaît une croissance, ce phénomène est moins prononcé pour les prescriptions dont on peut penser qu'elles sont hors du cadre de l'Amm (avec un taux de croissance de 37 %) et pour celles correspondant à un diagnostic non significatif (+41 %). Le taux de croissance des prescriptions validées par l'Amm est de 50 %.

Cette analyse des prescriptions montre que les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-acides seuls et les antagonistes récepteurs H2 ne sont pas utilisés uniquement pour soigner l'ulcère et le reflux gastro-œsophagien. De plus, l'analyse des motifs de prescription reste sommaire. Par exemple, si les IPP sont indiqués dans le traitement du reflux gastro-œsophagien, les conférences de consensus recommandent que ce recours soit limité au cas les plus sévères. Or, on ne peut pas, à partir des données dont on dispose, évaluer la gravité de cette affection.

b) Les effets de substitution sur la période juin 1998-mai 2001 par diagnostic

Les effets substitution entre les anti-acides, les anti-H2 et les IPP, que l'on peut observer au niveau général, peuvent aussi s'analyser de manière plus fine en utilisant les prescriptions des ces trois classes par diagnostic¹¹. Les données que nous utilisons étant des données d'enquête redressées (encadré 4), l'évolution des parts de marché relatives de ces trois classes entre les périodes juin 1998-mai 1999 et juin 2000-mai 2001 ne peut être présentée que pour 6 diagnostics : œsophagite, reflux gastro-œsophagien, gastrite et duodénite, hernie diaphragmatique, douleur abdominale et pelvienne et les causes inconnues et non précisées de morbidité (tableau 6). En 2001, ces diagnostics représentaient 34 % des motifs de prescription des anti-acides, 72 % pour les anti-H2 et 58 % pour les IPP.

Pour l'ensemble de ces diagnostics, les effets de substitution sont en faveur des IPP (avec les anti-H2 et les anti-acides) et au détriment des anti-H2 qui perdent des parts de marché à la fois par rapport aux IPP et aux anti-acides (tableau 6). L'effet substitution entre les IPP et les anti-acides est, en général, plus fort que celui entre les IPP et les anti-H2 : ce résultat est assez paradoxal car, comme nous l'indiquions déjà plus haut, les indications des IPP sont beaucoup plus proches de celles des anti-H2 que de celles des anti-acides.

En ce qui concerne le reflux gastro-œsophagien, la part des prescriptions d'IPP est ainsi passée de 33 % pour la période juin 1998 – mai 1999 à 50 % entre juin 2000 et mai 2001.

¹¹ Les diagnostics de dorsalgies, polyarthroses, affections articulaires ou encore lésions de l'épaule ne sont pas représentés dans le tableau 6 car il s'agit de motifs de prescription spécifiques aux IPP : il ne peut donc pas y avoir de substitution avec les deux autres classes. Par ailleurs, cette indication étant propre aux IPP, il est délicat d'interpréter la hausse de leur part de marché dans ce cadre ; le recours aux IPP afin de prévenir les effets secondaires des AINS permet de prescrire ces derniers plus largement mais AINS et IPP sont alors des biens complémentaires et non pas substituables.

Dans le même temps, la part des prescriptions d'anti-H2 a reculé de 12 % à 8 % alors que celle d'anti-acides reculait de 26 % à 21 %.

Cette substitution entre les IPP et les deux autres classes thérapeutiques est assez forte pour les prescriptions hors Amm, à savoir les gastrites et duodénites, les hernies diaphragmatiques, les douleurs abdominales et pelviennes et les causes inconnues et non précisées de morbidité. Par exemple, face à un diagnostic de hernie diaphragmatique, les médecins prescrivaient un IPP dans 35 % des cas durant la période juin 1998 – mai 1999 alors que pour la période juin 2000-mai 2001, un IPP était prescrit dans 57 % des cas.

Cette évolution des prescriptions d'IPP ne peut que conduire à s'interroger sur leur bien-fondé dès lors que leur efficacité n'est pas démontrée pour ces indications. Par ailleurs, il convient aussi de s'interroger sur l'évolution des coûts que ces effets peuvent entraîner, le prix moyen unitaire des IPP étant nettement supérieur à celui des anti-acides (2,4 € pour les anti-acides contre 22,25 € pour les IPP).

Tableau 6 - Les prescriptions d'anti-acides et d'anti-ulcéreux pour quelques pathologies

	Nombre de prescriptions juin 98 - mai 99	Structure juin 98 - mai 99	Nombre de prescriptions juin 00 - mai 01	Structure juin 00 - mai 01	Taux de croissance
Oesophagite	812 293		865 623		7%
anti-acides	114 934	14%	100 022	12%	-13%
antiH2	ns	ns	ns	ns	ns
IPP	477 881	59%	605 058	70%	27%
Tous les autres	145 484	18%	102 973	12%	-29%
Reflux gastro-œsophagien	4 788 535		5 153 524		8%
anti-acides	1 252 211	26%	1 086 654	21%	-13%
AntiH2	569 948	12%	402 548	8%	-29%
IPP	1 582 636	33%	2 578 865	50%	63%
Tous les autres	1 383 739	29%	1 085 457	21%	-22%
Gastrite et duodénite	1 950 527		1 980 404		2%
anti-acides	421 084	22%	357 137	18%	-15%
antiH2*	412 613	21%	318 469	16%	-23%
IPP*	527 453	27%	771 650	39%	46%
Tous les autres	589 377	30%	533 147	26%	-10%
Hernie diaphragmatique	1 285 889		1 005 210		-22%
anti-acides	347 662	27%	192 874	19%	-45%
antiH2*	138 578	11%	63 223	6%	-54%
IPP*	451 440	35%	568 164	57%	26%
Tous les autres	348 209	27%	180 950	17%	-48%
Douleur abdominale et pelvienne	4 188 365		4 927 728		18%
anti-acides*	670 010	16%	561 430	11%	-16%
antiH2	336 440	8%	266 682	5%	-21%
IPP	319 793	8%	542 813	11%	70%
Tous les autres	2 862 123	68%	3 556 803	72%	24%
Cause inconnue et non précisée de morbidité	25 530 393		17 966 492		-30%
anti-acides	352 966	1%	179 627	1%	-49%
antiH2	127 837	1%	63 096	0%	-51%
IPP	275 196	1%	273 584	2%	-1%
Tous les autres	24 774 394	97%	17 450 185	97%	-30%

Source : Eppm –IMS.

* = ce diagnostic ne fait pas partie des indications validées par l'Amm pour ce type de produit.

2 Le marché des anti-sécrétoires : partage prix-volume, RMO et cycle de vie des produits

L'analyse conduite dans la section précédente souligne les modifications intervenues sur le marché des anti-ulcéreux (anti-sécrétoires) et des anti-acides durant les vingt dernières années. La diffusion des anti-sécrétoires (anti-H2 et IPP) explique largement les évolutions observées, le marché des anti-acides étant relativement stable. Dans cette section, il s'agit d'étudier de manière plus précise les phénomènes observés sur les anti-sécrétoires. Ce choix nous permet de travailler sur des unités de volumes plus pertinentes que le nombre de boîtes vendues, à savoir le nombre de dose quotidienne définie¹².

Les médicaments de la classe des anti-sécrétoires présentent une certaine homogénéité dans le sens où ils sont indiqués dans le traitement des ulcères et du reflux gastro-œsophagien (tableau 1). Toutefois, l'analyse sur longue période suppose que les progrès intervenus dans cette classe thérapeutique soient pris en compte ; ce sont ces progrès qui sont à l'origine d'une assez grande hétérogénéité dans notre échantillon.

Globalement, nous avons regroupé les anti-sécrétoires en trois familles :

- La famille 1 est celle des inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2) autre que la ranitidine qui ont été mis sur le marché en 1977. Le « chef de file » de cette famille, qui compte 8 produits, est le tagamet®.
- La famille 2, ne comprend qu'une seule molécule : la ranitidine qui est le seul anti-H2 à avoir une AMM pour l'éradication de *l'helicobacter pylori*. Cette famille compte 13 produits dont l'azantac® mis sur le marché en 1985.
- Enfin, la famille 3 est celle des inhibiteurs de la pompe à protons qui sont eux aussi indiqués dans l'éradication de *l'helicobacter pylori*. Ils ont été mis sur le marché en 1989 avec le mopral®. Il s'agit aujourd'hui des médicaments les plus utilisés dans le traitement des ulcères, le mopral® étant le médicament le plus vendu. La famille 3 compte 7 produits.

Tout d'abord, on présente une décomposition, par famille, de l'évolution des volumes et des prix depuis 1980 (§ 2.1). Les volumes sont identifiés par les doses quotidiennes définies, qui permettent la comparaison de spécialités différentes. Ensuite, une évaluation de l'effet des RMO de 1994 sur l'évolution des volumes des ventes d'anti-ulcéreux est effectuée (§ 2.2). Enfin, une estimation économétrique testant un modèle d'interaction des ventes des différentes familles est présenté (§ 2.3).

2.1 Les enjeux de la mesure des volumes

2.1.1 La notion de Dose Quotidienne Définie

L'analyse du marché conduite dans la section précédente sur la base de leurs chiffres d'affaires respectifs n'est pas totalement satisfaisante dans la mesure où les variations mises en évidence reflètent aussi bien les différences de coûts entre les produits que l'évolution des volumes consommés.

¹² Cette norme, élaborée par l'OMS, n'est pas disponible pour les anti-acides.

Afin d'affiner notre analyse, nous avons donc mobilisé des outils de mesure des volumes plus pertinents que le nombre de conditionnements vendus. Deux méthodes peuvent être utilisées pour cela : la quantité de principe actif vendu et le nombre de doses quotidiennes définies. Ce premier outil ne permet toutefois pas de faire des comparaisons très pertinentes entre produits : par exemple 300 mg de ranitidine correspondent à une journée de traitement alors que 300 mg d'oméprazole correspondent à 15 jours de traitement. Nous avons donc retenu comme mesure des volumes le nombre de doses quotidiennes définies ou DQD (i.e. le nombre de jours de traitement). Cet outil reste évidemment imparfait car les DQD (qui sont définies par l'OMS) correspondent à une journée de traitement pour un individu adulte de 75 kg dans l'indication principale du produit. La réalité est certes plus complexe.

Les DQD correspondant aux produits de notre base ont été obtenues grâce à la base de données Thériaque du Cnhim¹³ (tableau A.2 en annexe). Les produits de la famille 1 n'ont pas pu être intégrés à cette analyse dans la mesure où les informations disponibles n'étaient pas suffisantes pour pouvoir calculer les DQD correspondantes.

2.1.2 Évolution du nombre de DQD global

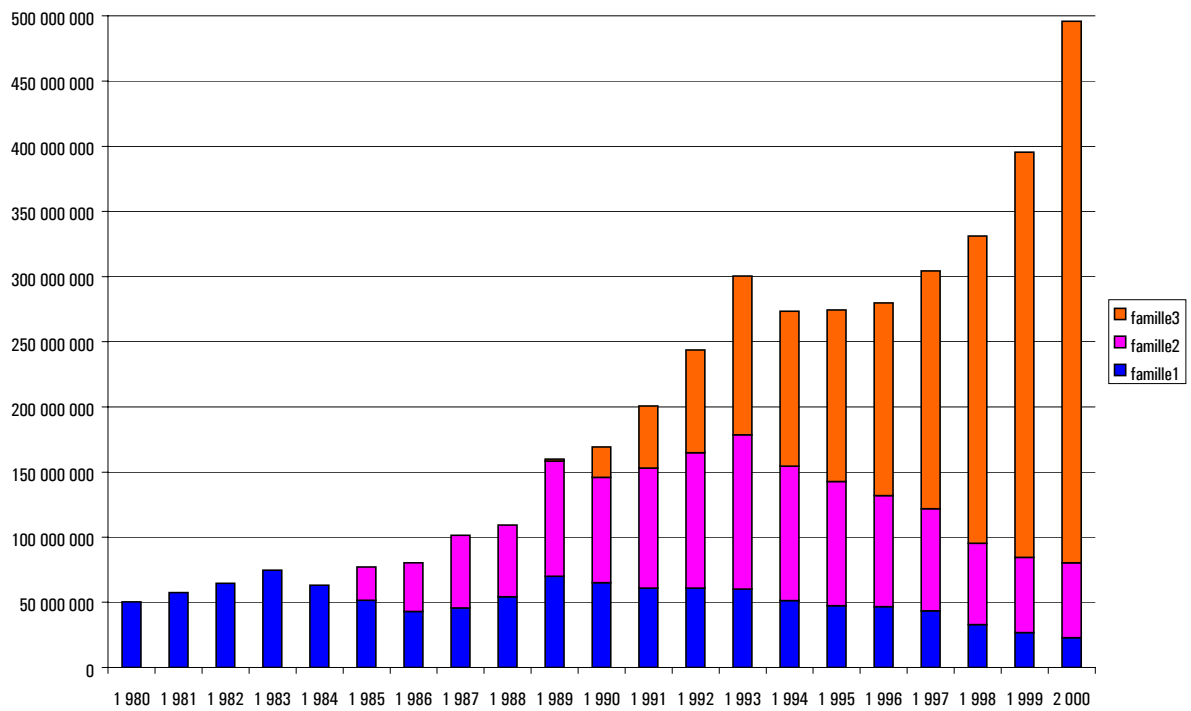
Cette analyse en DQD nous permet de calculer des taux de croissance des volumes et, par déduction, les taux de croissance des prix. Il ne s'agit pas d'une évolution des prix publics mais d'une évolution du prix de la DQD. Dans un contexte où les prix sont administrés, ce calcul permet d'isoler des effets prix qui ne sont pas apparents lorsqu'on s'intéresse au prix de vente.

Sur la période 1980-2000, le nombre de jours de traitement pour l'ensemble des familles 1, 2, 3 a été multiplié par 10, passant de 50 millions à près de 500 millions (graphique 8)¹⁴. Rapportés à la population globale, ce chiffre signifie qu'en 2000, la consommation d'anti-ulcéreux s'élevait à 23,1 doses quotidiennes par jour pour 1 000 personnes (encadré 4 pour des éléments de comparaison internationale).

¹³ Le Cnhim est le Centre national hospitalier d'information sur le médicament

¹⁴ On trouvera un tableau détaillé en annexe sur la consommation d'anti-ulcéreux en DQD en France

Graphique 8 - Le nombre de doses quotidiennes définies d'anti-ulcéreux consommées en France 1980-2000

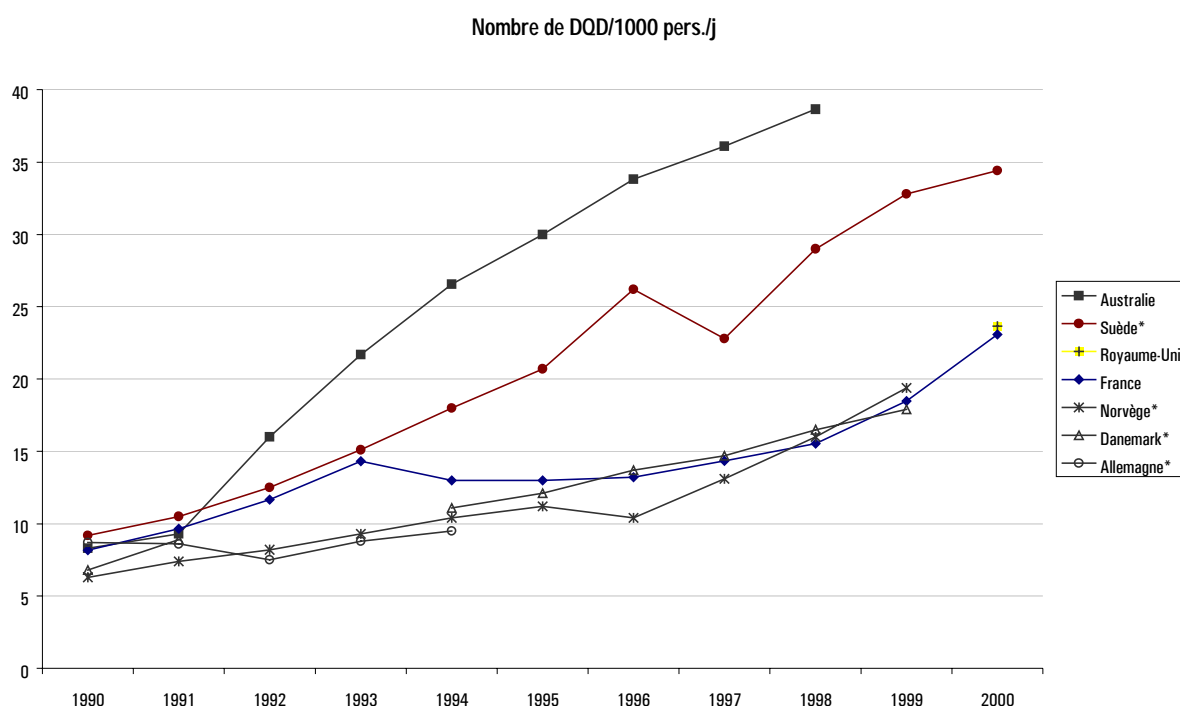


Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

Encadré 4 - La consommation d'anti-ulcéreux : éléments de comparaison internationale

Les anti-ulcéreux représentent l'une des classes thérapeutiques les plus consommées dans le monde. Toutefois les volumes consommés et le partage du marché des anti-ulcéreux entre anti-H2 et IPP restent différents selon les pays. Les données en dose quotidiennes définie ne sont pas toujours accessibles et leur disponibilité a guidé le choix des pays présentés.

Si au début des années quatre-vingt-dix, les consommations d'anti-ulcéreux étaient assez proches pour l'ensemble des pays de notre échantillon, l'évolution a été sensiblement différente selon les pays : certains comme l'Australie et la Suède sont devenus de très gros consommateurs avec plus de 30 DQD pour 1000 personnes par jour. Les autres pays de la base ont connu une croissance plus faible (bien que largement positive) de ce marché (figure ci-dessous).



Sources : France – DP, IMS ; R-U : calculs effectués d'après les données publiées par le Department of Health ; Australie : Department of Health ; * : Ocde Eco-santé 2001.

Des données plus détaillées concernant la consommation par classe thérapeutique nous permettent aussi d'analyser la structure du marché pour le Royaume-Uni et l'Australie.

	1990		1995		1998		2000	
	France	Aust.	France	Aust.	France	Aust.	France	R-U
Anti-H2 (sauf ranitidine)	39 %	34 %	17 %	32 %	10 %	23 %	5 %	13 %
Ranitidine	48 %	64 %	35 %	49 %	19 %	44 %	12 %	23 %
IPP	14 %	2 %	48 %	19 %	71 %	33 %	84 %	64 %

Le tableau ci-dessus montre que la France se caractérise par la forte prédominance des IPP (famille 3) dans la consommation des anti-ulcéreux.

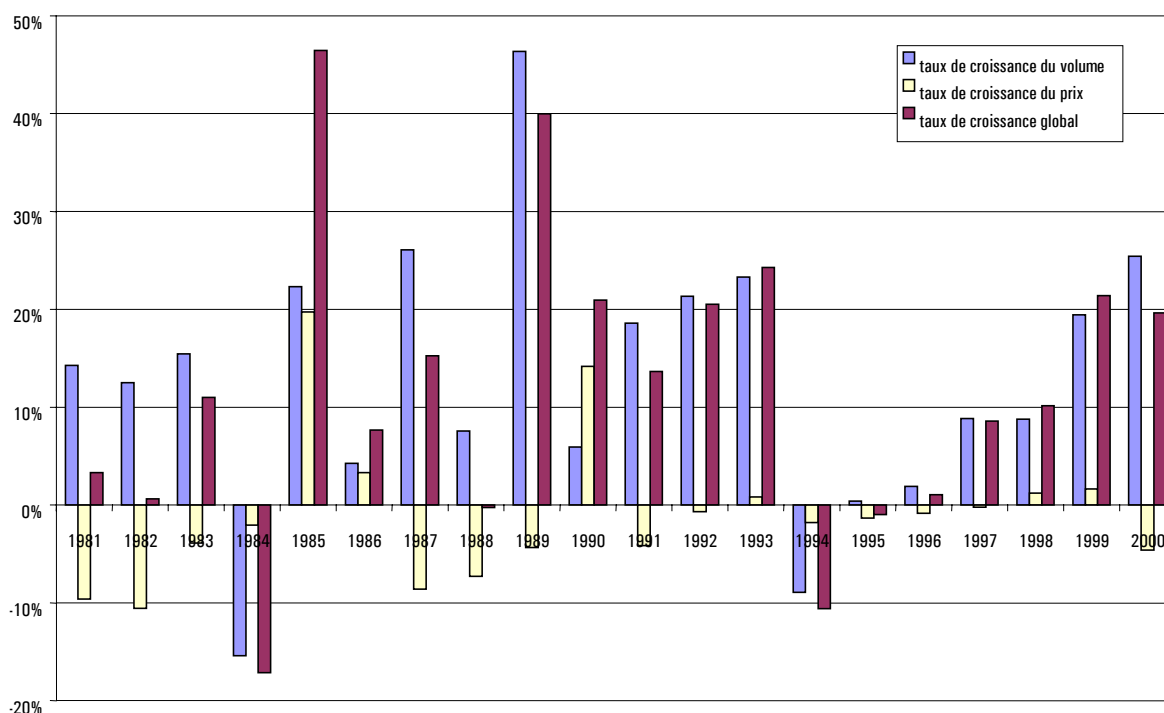
2.1.3 Une baisse du prix moyen des DQD

Sur la période, on constate que les taux de croissance des prix (graphique 9) sont le plus souvent négatifs ou faiblement positifs (1993, 1998 et 1999). Les taux de croissance sont en revanche forts en 1985, 1986 et 1990. Ces forts taux s'expliquent par l'arrivée sur le marché de nouvelles familles, dont le prix est plus élevé et qui produisent un choc sur le prix global. En effet, la famille de la ranitidine (famille 2) arrive sur le marché en 1985, le prix de sa DQD est nettement plus élevé que celui de la moyenne des médicaments en 1985 et 1986 (graphique 10). La famille des inhibiteurs à protons (famille 3) est en vente des 1989 mais le prix de la DQD correspondante est réévalué entre 1989 et 1990 (graphique 10).

Le prix moyen d'une journée de traitement par un anti-ulcéreux (familles 1, 2, 3) baisse fortement (-21 %) passant de 1,63 € en 1980 et de 1,28 € en 2000 (€ constants). Ce phénomène est plus prononcé si on regarde séparément l'évolution des prix pour chacune des familles : pour la famille 1, la baisse des prix entre 1980 et 2000 a été de 45 % ; pour la famille 2 cette baisse a été de 50 % depuis 1985 ; enfin, pour la famille 3 on observe une baisse de 34 % du prix de la DQD entre 1990 et 2000.

En 2000, le prix d'une DQD était de 0,90 € pour la famille 1, de 0,93 € pour la famille 2 et de 1,35 € pour la famille 3. La journée de traitement a donc un coût de 45 % plus élevé selon que ce traitement est effectué par des inhibiteurs de la pompe à protons (famille 3) ou par des médicaments contenant de la ranitidine (famille 2), les indications de ces deux familles étant les mêmes mais les IPP se distinguant par une efficacité plus importante.

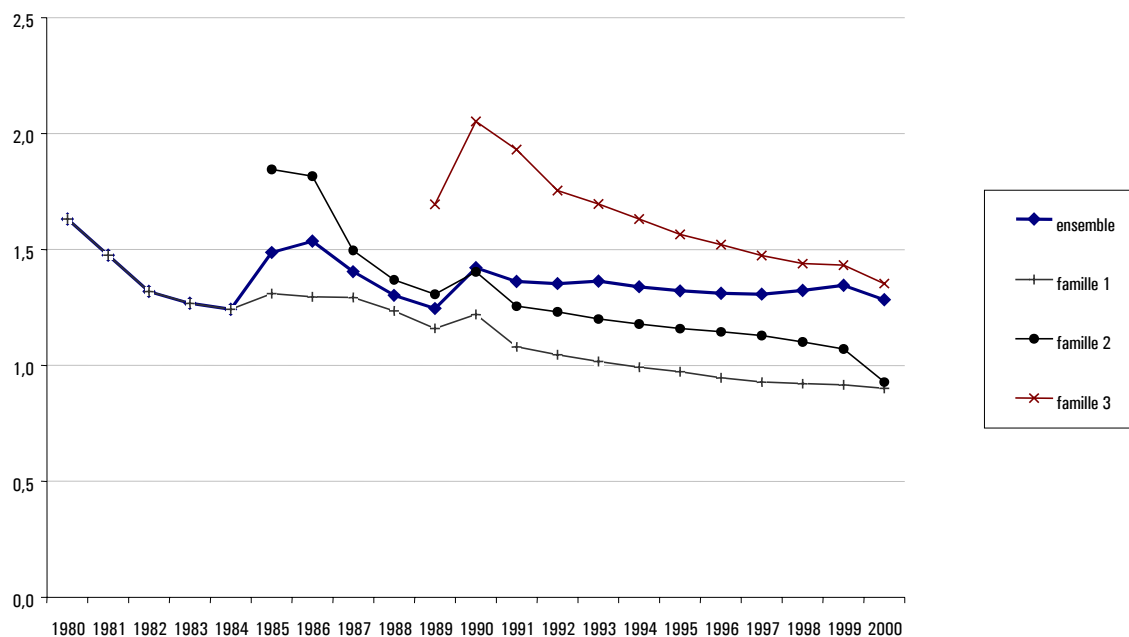
Graphique 9 : Taux de croissance en volume, taux de croissance en prix et taux de croissance global (marché des familles 1, 2, 3)



Note : le taux de croissance global est égal à la somme du taux de croissance des volumes, du taux de croissance des prix et de l'effet croisé volume-prix, qui n'est pas représenté sur cette figure. En moyenne l'effet croisé était de -0,4 % sur la période étudiée.

Source : Base pharmacie de la DP - IMS ; traitement Drees.

Graphique 10 - Evolution du prix de la DQD 1980-2000 « Euros constants »



Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

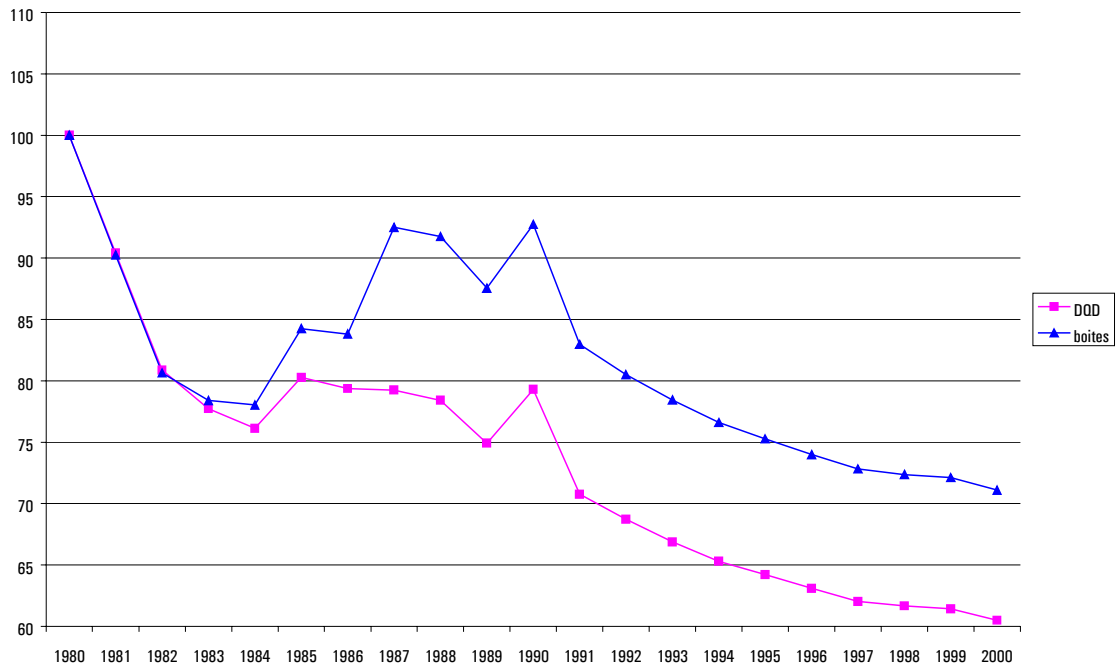
2.1.4 Indices des prix des trois familles

On construit deux indices de prix. Le premier est basé sur l'évolution du prix des boîtes de médicaments (ou prix des conditionnements). Cet indice est très approximatif dans la mesure où il ne contrôle pas des effets volumes qui passent par les changements de quantité de produits par conditionnements. Le second indice est construit à partir du prix des DQD et permet donc une meilleure séparation des effets volumes et prix.

Dans les deux indices les poids, en terme de DQD, sont ceux de l'année antérieure (Indice de Laspeyres) comme cela est le cas de l'indice des spécialités pharmaceutiques dans l'Indice des prix à la consommation (Insee).

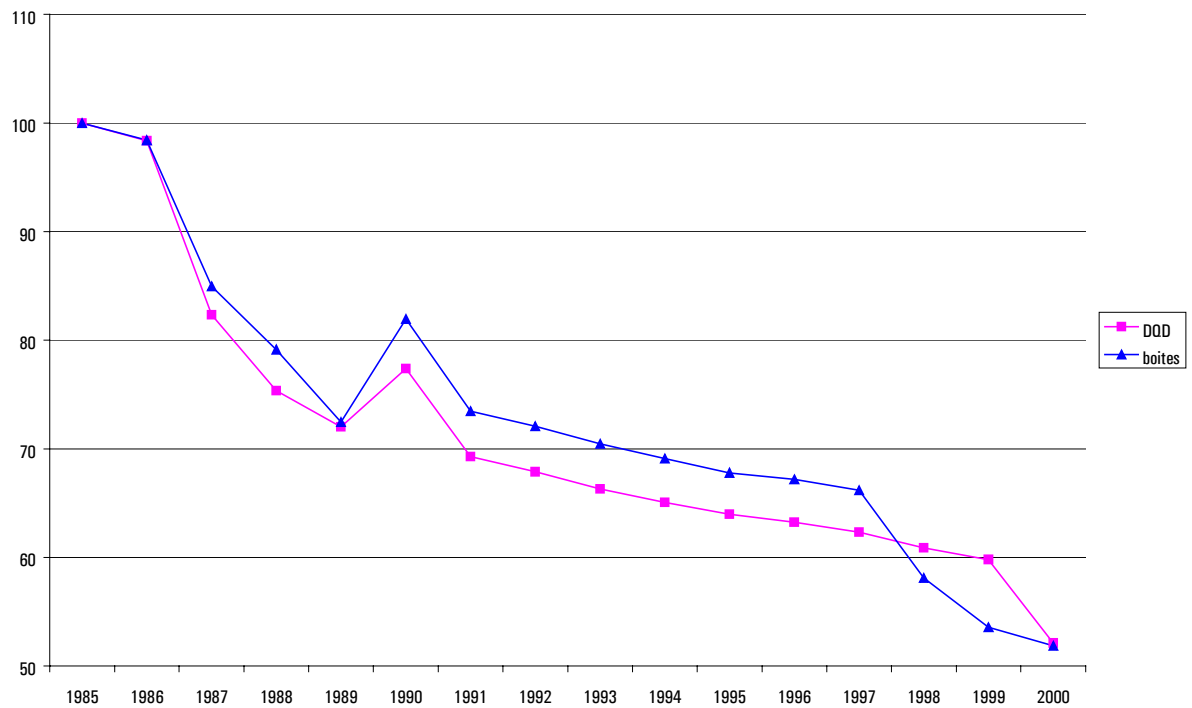
L'évolution des prix que l'on observe au niveau des DQD est souvent plus prononcée que l'évolution du prix des conditionnements (graphiques 11, 12 et 13). La baisse plus rapide des prix de la DQD implique une augmentation des conditionnements qui peut être elle même fonction de l'élargissement des quantités vendues.

Graphique 11 - Indice de Laspeyres des prix – Famille 1



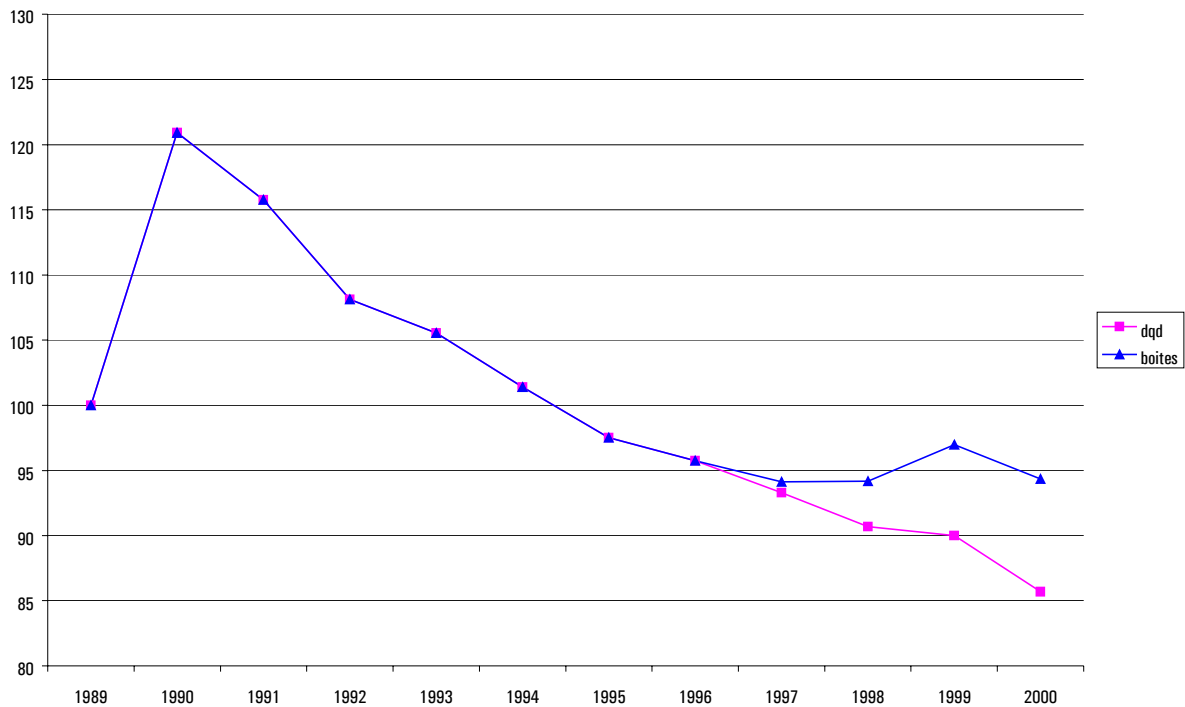
Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

Graphique 12 - Indice de Laspeyres des prix – Famille 2



Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

Graphique 13 - Indice de Laspeyres des prix – Famille 3



Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

2.1.5 Importance de l'effet qualité

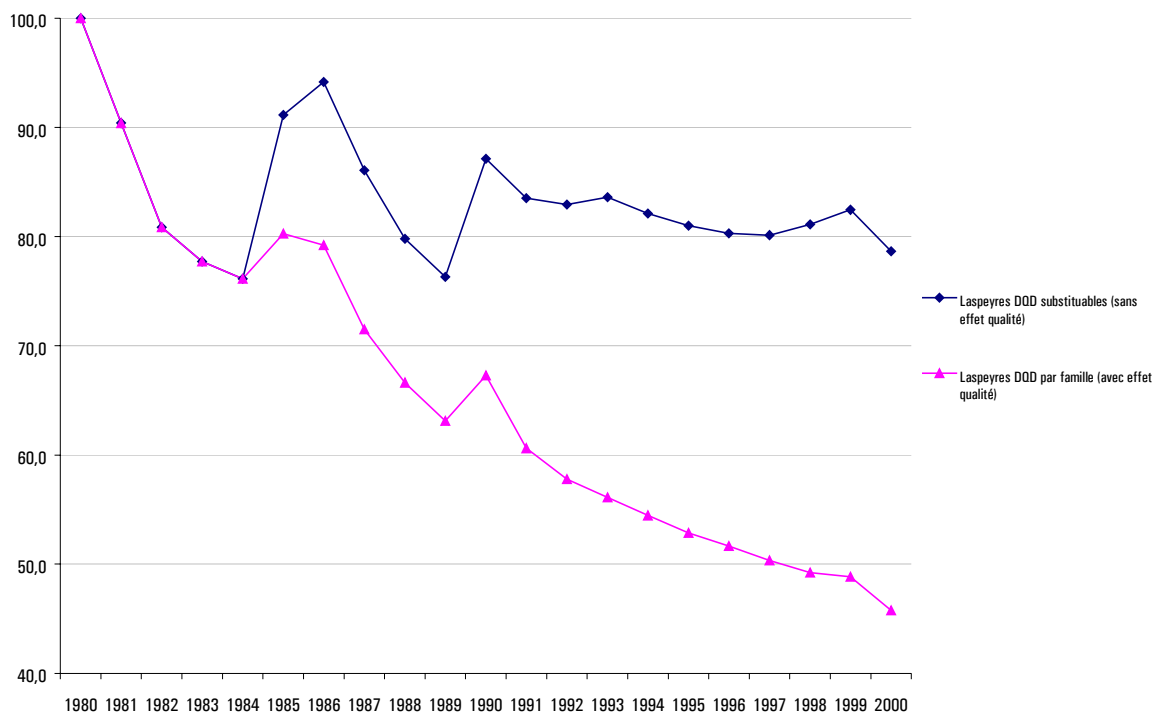
Pour l'ensemble des familles, les analyses en DQD tendent à montrer que la baisse des prix est sous-estimée lorsque l'on considère des indices traditionnels calculés sur le nombre de conditionnements vendus : la réduction réelle des prix est supérieure à celle observée. Cela signifie que non seulement le prix moyen des boîtes diminue, mais aussi que la quantité de principe actif moyenne contenue dans une boîte augmente.

On a construit deux indices de prix à partir des DQD. Le premier considère l'arrivée d'une nouvelle famille comme un effet « qualité » (l'indice « Laspeyres DQD par famille »). Dans ce cas, cette arrivée est interprétée comme une augmentation du volume de soins. Avec le second indice, à l'opposé, on considère que les familles sont substituables (l'indice « Laspeyres DQD substituables »). En effet, un autre avantage du travail sur les DQD est qu'il permet de considérer les différentes familles comme homogènes et donc de construire un indice de prix sur la période qui ne considère pas l'arrivée de nouvelles familles comme de « nouveaux produits ». Ainsi une DQD d'anti-H2 est équivalente à une DQD d'IPP. Les nouvelles familles entraînent dans ce second cas des modifications du prix.

Par construction de ces deux cas polaires, l'indice « Laspeyres DQD substituables » est plus élevé que « Laspeyres DQD par famille » dès qu'une nouvelle famille apparaît, mais l'écart entre les deux permet d'évaluer l'importance que revêt l'arrivée des nouvelles familles de produits. Alors que le premier de ces indices montre une très forte baisse des prix (-55 % entre 1980 et 2000), cet effet est beaucoup plus modéré pour le second indice : -20 %.

Le graphique 14 permet donc de mesurer le rôle de l'effet « qualité » qui intègre les modifications de prix survenues lors de l'apparition de nouveaux produits. Par exemple, lorsque les IPP ont été mis sur le marché en 1989 avec un prix de la DQD supérieur à celui des anti-H2, l'indice de Laspeyres calculé au niveau des familles atténue considérablement cet effet prix. L'indice de Laspeyres calculé en utilisant l'hypothèse de substituabilité montre ainsi des hausses de prix importantes lors de l'introduction sur le marché des nouvelles familles : +20 % en 1985 et +14 % en 1989.

Graphique 14 - L'hypothèse de substituabilité et la mesure de l'évolution des prix



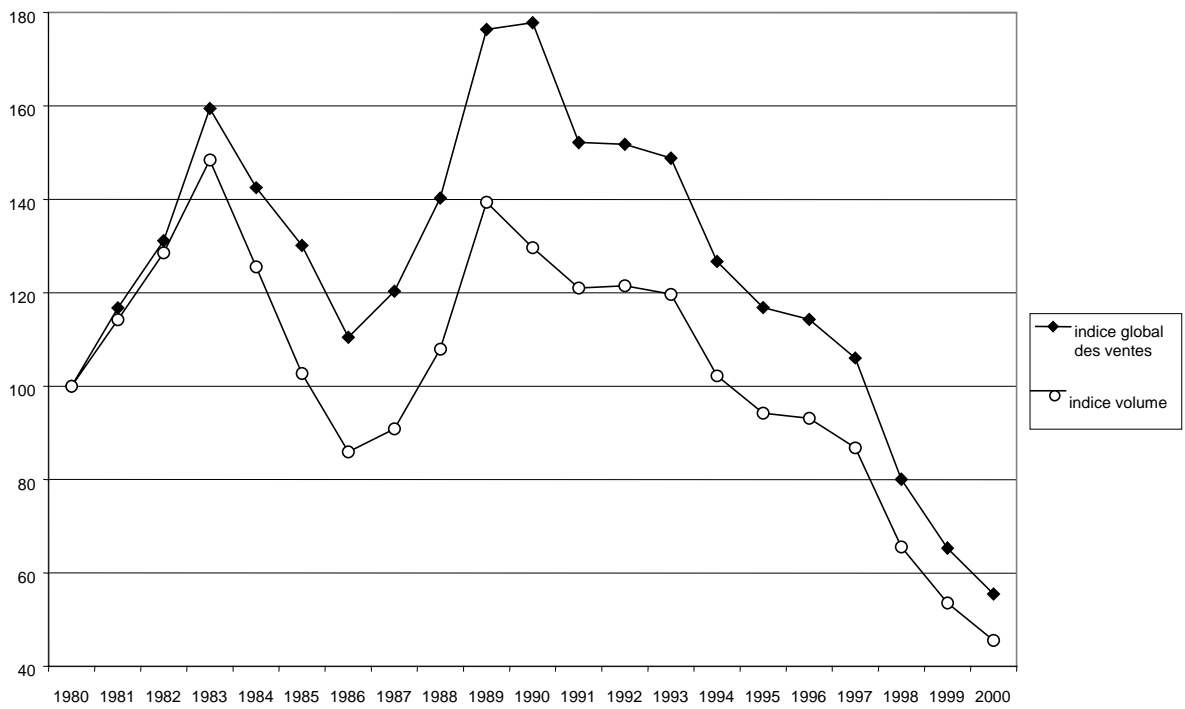
Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

On voit notamment que dans les années 90, l'indice des prix a peu varié selon l'indice « familles substituables » alors que l'indice traditionnel qui impute la différence de prix entre les familles à un effet qualité connaît lui une baisse de plus de 20 points. La forte progression des IPP a donc permis de modérer la baisse des prix dans les années 90.

2.1.6 Une évolution du CA proche de celle des volumes

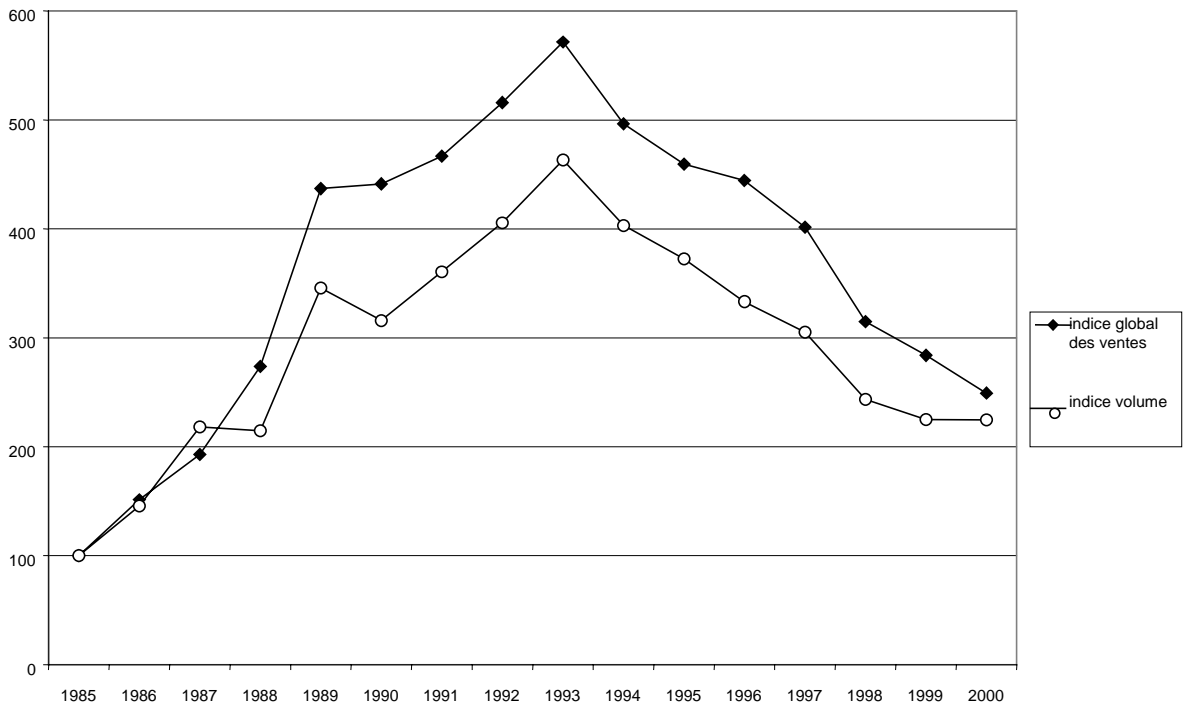
On constate que l'évolution des volumes (en terme de nombre de DQD) est généralement proche de celle du chiffre d'affaires en valeur, et cela pour les trois familles (graphiques 15 à 17). Ceci est l'indication du fait que de l'évolution du chiffre d'affaires dépend essentiellement des mouvements sur les volumes, les variations de prix n'entraînant de distorsion notable.

Graphique 15 - Évolution du nombre de DQD (base 100 1980) ; médicaments de la famille 1



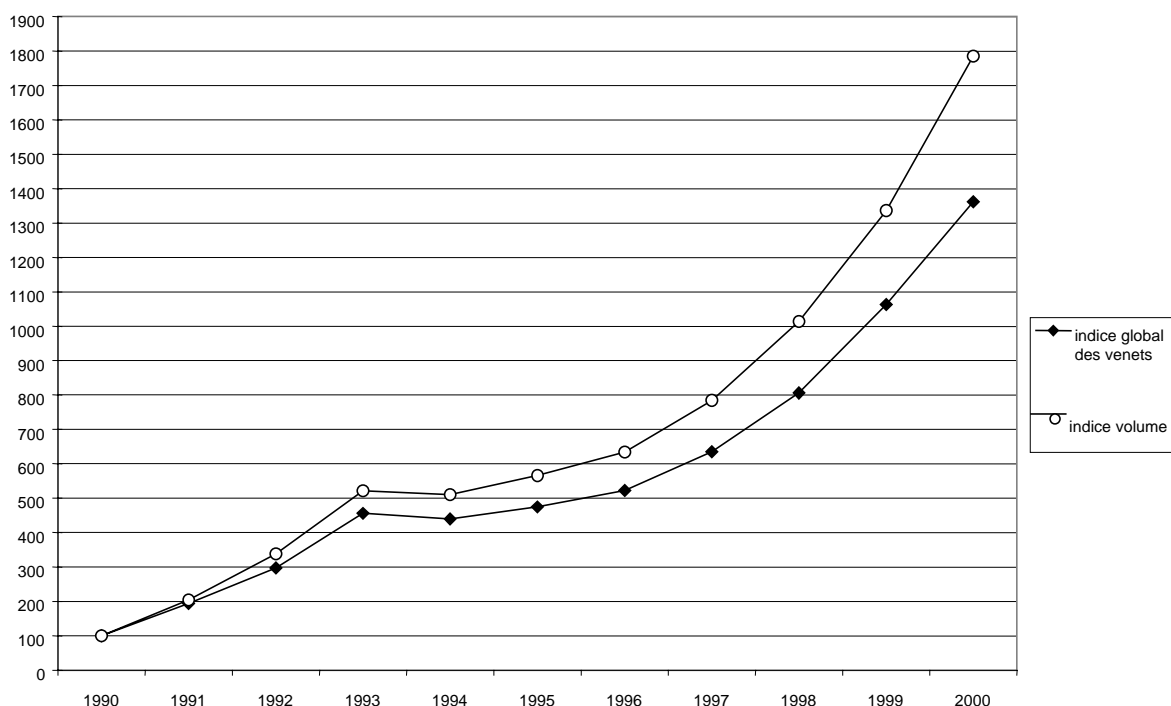
Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

Graphique 16 - Évolution du nombre de DQD (base 100 1980) ; médicaments de la famille 2



Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

Graphique 17 - Évolution du nombre de DQD (base 100 1980) ; médicaments de la famille 3



Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

On constate une évolution modérée du CA des anti-H2 autres que la ranitidine (famille 1). L'évolution de la ranitidine (famille 2) est très rapide jusqu'en 1989, date à laquelle l'arrivée des médicaments de la famille 3 produit tout d'abord une baisse du taux de croissance, puis, à partir de 1993, une baisse du niveau des ventes. La croissance des inhibiteurs de la pompe à protons (famille 3) est très forte depuis cette date. En fin de période, la suprématie de cette dernière famille, qui détient, en 2000, 80 % du marché, est incontestable

La contribution à la croissance des différentes familles illustre bien ces évolutions. De 1981 à 1983, la croissance d'ensemble provient des médicaments de la famille 1. Puis de 1984 à 1986, la contribution de la famille 1 baisse. De 1985 à 1989, les contributions de la famille 2 sont fortes. Enfin, après 1990, la contribution de la famille 3 fait l'essentiel de la croissance.

2.2 L'effet des RMO sur les volumes d'anti-ulcéreux

Dans cette section, il s'agit de tenter une évaluation des effets des références médicales opposables (RMO, cf. Encadré 1) sur les ventes d'anti-ulcéreux.

En effet, l'évolution des ventes, en valeur ou en volume, semble avoir été sensible à la mise en place de ces références, en particulier en 1993 et 1995. Pour mesurer l'impact de ces RMO, on estime l'évolution des ventes depuis 1994 en fonction d'un modèle estimé entre 1980 et 1993 : la comparaison entre les valeurs prédites par le modèle et les valeurs observées entre 1994 et 2000 permet alors d'évaluer l'effet des RMO.

Selon ce modèle (tableau 7), l'évolution du volume des ventes d'anti-ulcéreux (sur la base des DQD) est reliée positivement :

- À l'âge moyen de la famille 3 ; ceci signale l'importance de la famille 3 pour la compréhension de l'évolution du marché global ainsi qu'un lien positif entre l'âge d'un produit et la hauteur de ces ventes qui s'expliquerait par un effet de diffusion et de réputation. Ces deux aspects seront développés dans la section suivante (section 2.3).
- Aux ventes d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS¹⁵) avec une élasticité inférieure à l'unité encore ; ceci confirme le rôle, dans les ventes globales, des co-prescriptions d'anti-ulcéreux dans le cas de la prévention des effets secondaires dus aux AINS.
- Avec le prix moyen de la famille 3 ; Ce résultat, contraire à l'intuition économique, met bien en évidence les caractéristiques particulières de ce marché dans lequel les prix ne remplissent pas leurs fonctions habituelles. On peut penser que ce phénomène traduit le fait que les prix les plus élevés sont interprétés par les prescripteurs et les patients comme un signal « qualité » : ces derniers n'étant pas les payeurs, ils peuvent être incités à privilégier les produits les plus chers.
- Quant à la tendance, elle s'établit autour de 7 % par an sur notre période d'observation.

Le nombre de points d'observations étant faible (14) il convient de considérer cette estimation avec prudence. Différentes variantes ont été testées sans succès, notamment des spécifications faisant intervenir le nombre de consultations et visites, la population ou le marché pharmaceutique global. Le tableau 7 présente également la même estimation réalisée sur l'ensemble de la période 1980-2000.

Tableau 7 - Estimation du niveau de DQD d'anti-ulcéreux en logarithme

Variable	1980-1993		1980-2000	
	Coefficient	T de Student	Coefficient	T de Student
Constante	-2,02*	-0,3	1,48*	0,3
Log(Age moyen de la famille 3)	0,27	5,1	0,15	2,7
Log(CA des AINS)	0,94	3,5	0,77	3,0
Log(prix moyen de la famille 3)	0,43	4,5	0,48	5,0
Tendance	0,07	6,7	0,07	7,8
Test ADF	-3,39		-4,04	

* : NS au seuil de 5 %.

La statistique ADF (Augmented Dickey-Fuller) permet de tester la non-stationnarité du résidu de l'équation estimée. Un résidu stationnaire indique que la relation entre la variable expliquée (le nombre de DQD) et les variables explicatives est faussement pertinente. Pour les deux estimations présentées, la non-stationnarité des séries est acceptée, à un seuil de 5 % pour l'estimation portant sur la période 1980-1993 et à un seuil de 1 % pour la période 1980-2000 : sur la base de ce test, il apparaît donc qu'une relation crédible est établie entre les volumes d'anti-ulcéreux consommés et les variables explicatives retenue : âge des médicaments, prix, chiffre d'affaires des anti-inflammatoires.

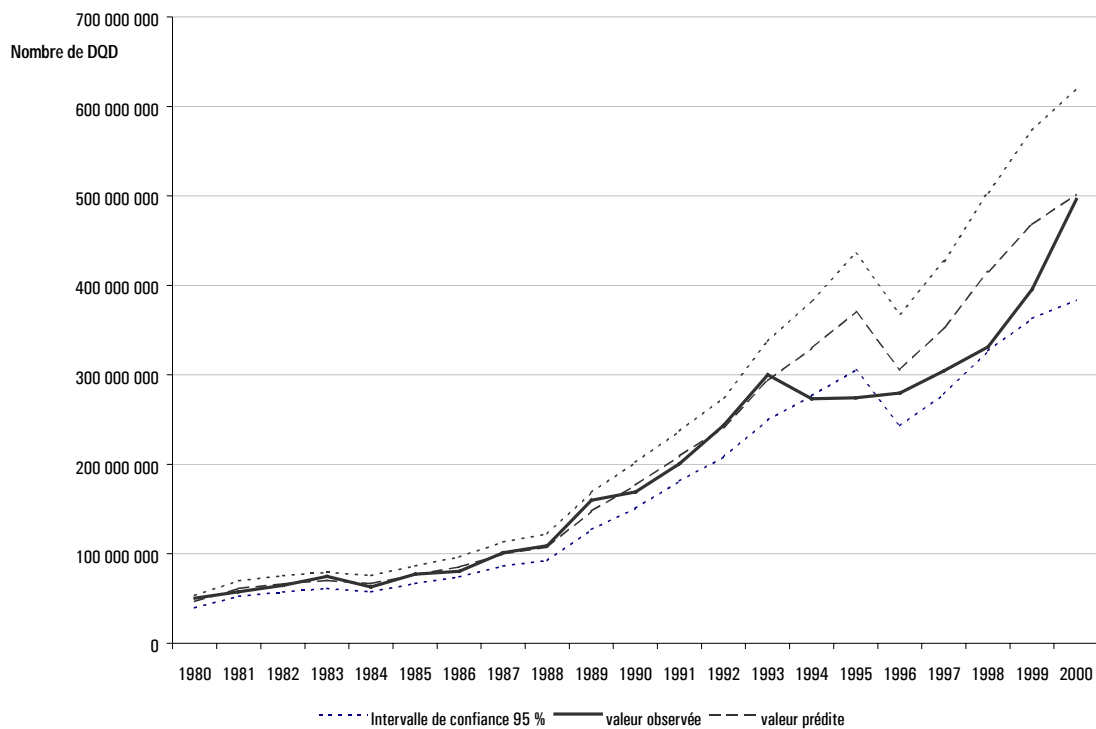
Sous l'hypothèse que les ventes auraient évolué, en l'absence des RMO, selon le modèle estimé sur la période 1980-1993, l'effet des RMO est identifiable à l'aire comprise entre la courbe DQD prédite et la courbe des données observées à partir de 1994 (graphique 18). Sur la période 1994-2000, cette aire représente près de 390 millions de DQD, la différence maximale entre les valeurs prédites et les valeurs observées apparaissant en 1995.

¹⁵ Indiqué, par exemple, dans le traitement des rhumatismes et des arthroses.

Dans les deux années qui ont suivi la mise en place des RMO (1994 et 1995), la réduction de la consommation est largement significative dans la mesure où la borne inférieure (au seuil de 5 %) de l'évolution des DQD est encore au-dessus de la courbe observée.

Néanmoins, à partir de 1996, la réduction de la consommation semble moins évidente. En effet, la courbe de la consommation observée se situe au-dessus de la borne inférieure de la consommation prédite. Ce résultat ne signifie pas que l'effet des RMO se soit totalement estompé mais que notre modèle ne permet pas de conclure à une prolongation de cet effet au-delà des deux premières années.

Graphique18 - Effet des RMO sur les anti-ulcéreux



Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

En 1996, on remarque une chute brutale du nombre de DQD prédit par notre modèle. Ce résultat est lié d'une part à la baisse de l'âge moyen des médicaments de la famille 3 présents sur le marché en 1996 et, d'autre part, à une forte baisse de la consommation d'Ains¹⁶.

¹⁶ En 1996, le marché pharmaceutique connaît une forte baisse de croissance avec les ordonnances Juppé qui prévoient un reversement des médecins en cas de dépassement de leur enveloppe de prescription.

Tableau 8 - Valeurs (en millions) des DQD observées et estimées selon le modèle 1980-1993

	DQD observée	DQD estimée (borne inférieure)	DQD estimée	DQD estimée (borne supérieure)
1980	50	40	47	53
1981	57	52	61	70
1982	65	57	66	76
1983	75	61	70	79
1984	63	58	67	76
1985	77	67	77	87
1986	81	74	85	96
1987	102	86	100	113
1988	109	92	107	122
1989	160	127	148	169
1990	169	151	177	202
1991	201	182	209	237
1992	244	208	241	274
1993	300	250	294	337
1994	273	276	330	383
1995	274	306	371	436
1996	280	243	306	368
1997	304	279	353	427
1998	331	327	415	504
1999	396	363	468	573
2000	496	384	502	620

2.3 Cycle du produit et interaction entre les ventes des familles

Dans la partie précédente, l'évolution des ventes de médicaments indiqués dans le traitement de l'ulcère a été étudiée au niveau des familles de produits. En raisonnant cette fois directement au niveau des produits, il s'agit dans cette partie d'évaluer l'importance de l'hétérogénéité interne de chaque famille. La structure des données, qui croise deux dimensions (temporelle et celle des produits), permet de tester un effet spécifique à chaque produit (encadré 5).

Au-delà de ces aspects techniques, le fait de raisonner en terme de volumes de vente, grâce à la décomposition du CA entre DQD et prix de la DQD, permet d'estimer une fonction où les prix peuvent intervenir comme déterminants des ventes.

Encadré 5 - Données de panel et modèle à effet fixe

Données de panel

Les données de panel sont des données indicées selon deux dimensions. Dans ce travail, les observations sont constituées du nombre de DQD vendues à une date donnée et pour un produit spécifique.

D'une façon générale, les observations comportent une certaine spécificité qui est non observée dans les informations recueillies (parfois certaines informations sont non observables). Cette hétérogénéité n'est en soit pas une difficulté lorsque ces sources sont nombreuses et qu'il est possible de modéliser la somme de ces erreurs comme un terme dont la distribution est de moyenne nulle et de variance identique pour chaque observation. Lorsque cela n'est pas le cas, c'est-à-dire lorsqu'un terme d'hétérogénéité non observé a un impact non aléatoire sur le phénomène observé, le recours à des données de panel peut permettre une meilleure compréhension des mécanismes en cause.

En effet, sous l'hypothèse que l'hétérogénéité non observée varie selon une des deux dimensions et est fixe selon l'autre, on peut estimer des coefficients des paramètres d'intérêt sans biais. Lorsqu'il n'en est pas tenu compte la présence d'une telle hétérogénéité cela conduit à des estimations biaisées. Dans l'exemple des anti-ulcéreux, l'hypothèse correspondante consiste à supposer que chaque produit est spécifique et que cette spécificité a un impact, sur les ventes, identique quelque que soit la date.

Deux grandes familles de modèles

Pour modéliser cette hypothèse, deux grandes familles de spécification sont utilisées (Matyas et Sevestre). Dans la première, l'effet spécifique est modélisé dans le terme d'erreur (modèle à effet aléatoire ou modèle à erreur composée) : le terme d'erreur est censé se décomposer entre un terme u_i ne dépendant que de l'observation (le terme spécifique ou terme d'hétérogénéité individuelle) et un terme aléatoire habituel e_{it} variant avec l'observation et le temps. Ces deux termes sont supposés être distribués selon des lois normales. La méthode d'estimation consiste dans l'écriture de la matrice de variance-covariance qui est liée aux hypothèses sur les termes d'erreur et à l'estimation par GLS correspondante. On applique cette première famille d'estimation lorsque l'on se trouve dans la situation où les données peuvent être considérées comme un échantillon représentatif d'une population mère plus vaste et donc où l'hypothèse d'un terme d'hétérogénéité non observée distribué selon une loi de distribution a du sens.

La seconde famille de modèle (modèle à effet fixe) s'applique à des données où les observations ne peuvent être considérées comme tirées au hasard dans une population plus vaste : des régions par exemple ou, comme ici, des spécialités pharmaceutiques. Dans cette famille, le terme d'hétérogénéité est introduit dans la constante plutôt que dans le terme d'erreur. Cela signifie dans notre cas que la vente d'un produit i dépend tout d'abord d'un terme a_i puis de la valeur des autres variables explicatives. Pour estimer ce type de modèle, on utilise dans un premier temps une transformation des variables qui élimine le terme de spécificités individuelles non observées, le terme dit d'effet fixe. Il est ensuite possible d'estimer l'effet fixe. Ceci constitue une des différences pratique avec la première famille de modèle où un seul paramètre (la variance) est estimé concernant le terme d'hétérogénéité individuelle.

De plus, au travers de cette estimation on cherche à mettre en valeur deux aspects. Tout d'abord, les effets liés aux interactions entre les ventes des différentes familles : par exemple, comment les ventes des IPP (famille 3) sont-elles influencées par ce qui se passe en terme d'âge et de prix relatif sur le marché de la ranitidine (famille 2) ? Le second aspect, qui d'ailleurs est lié au premier, est relatif au cycle du produit : dans quelle mesure un modèle qui estime le nombre de DQD vendues en fonction des âges et des prix relatifs des produits et des familles peut-il rendre compte d'une certaine cyclicité des ventes ?

2.3.1 Spécification du modèle

On estime une relation entre le logarithme du nombre de DQD vendues à une date donnée pour un produit donné en fonction :

- d'une constante spécifique à ce produit (constante dans le temps) ;
- du logarithme du prix relatif de ce produit par rapport au prix moyen des produits de la même famille ;
- des logarithmes des prix relatifs moyens des produits de la famille en question par rapport aux prix moyens des autres familles.

2.3.2 Résultats et commentaires

Dans cette section, on commente les résultats de l'estimation des déterminants du nombre de DQD vendues (modèle à effet fixe, tableau 9).

a) Des effets prix marqués

Les élasticités relatives aux prix relatifs sont fortes et significatives. Pour les familles 1 et 2, ces élasticités sont négatives indiquant qu'un renchérissement du produit relativement au prix moyen de sa famille a un effet dépréciatif sur ses ventes. Il s'agit là d'un effet de demande classique et qui soutient l'hypothèse qu'au sein de ces deux familles les produits sont perçus comme ayant globalement les mêmes qualités.

En revanche, pour les inhibiteurs de la pompe à proton (famille 3) l'élasticité prix est positive. Ce signe peut résulter du caractère novateur de ces produits : un prix relativement élevé serait, à tort à raison, considéré par les agents (prescripteurs et patients) comme le signe d'une meilleure qualité du produit. Ce phénomène serait surtout présent pour les médicaments de la famille 3, derniers arrivés sur le marché.

b) Le rôle de l'âge des produits

Au sein d'une même famille, les produits les plus anciens ont une part de marché plus importante, les nouveaux produits ayant des ventes plus faibles. Ce phénomène corrobore l'hypothèse d'un « avantage du premier arrivant » : les médecins préféreraient prescrire des produits plus anciens (au sein d'une famille donnée). Ceci peut s'expliquer par le fait que, d'une part, la qualité n'étant pas parfaitement observable, les expériences de prescription passées (au niveau du médecin) permettent de disposer d'une meilleure évaluation de cette qualité et que, d'autre part, l'évaluation de la qualité d'un médicament (au niveau collectif) est d'autant plus pertinente que l'on dispose d'un recul suffisant. Les problèmes d'observation de la qualité des produits peuvent également conduire à des comportements d'imitation. Les effets de notoriété jouent ici dans un sens positif : un produit relativement ancien se vend mieux. Les élasticités sont cependant, pour les familles 1 et 3, inférieure à l'unité.

Le même phénomène est présent au niveau des âges moyens des familles : lorsque l'âge moyen de la famille 1 diminue relativement à l'âge moyen de la famille 3, par exemple, les ventes de la famille 1 baissent. Cela peut traduire le fait que le rajeunissement d'une famille correspond souvent à l'arrivée dans la famille de produits qui ne sont pas novateurs (ou *me too*) mais dont la fonction est de soutenir les ventes de la famille.

C'est par le canal de ces effets que les ventes des différentes familles agissent les unes sur les autres et sont susceptibles de créer des cycles du produit.

Tableau 9 - Estimation du niveau de DOD d'anti-ulcéreux en logarithme (modèle à effet fixe)

Variable	Log(DOD _{it})	
	Coefficient	T de Student
Effet fixe	Voir tab. 10	
FAMILLE 1 : Log(Prix produit / prix famille 1)	-5,20	-3,02
Log(Age produit / âge famille 1)	0,82	3,23
Log(âge famille 1 / âge famille 3)	1,80	6,07
FAMILLE 2 : Log(Prix produit / prix famille 2)	-4,45	-1,87
Log(Age produit / âge famille 2)	2,10	3,95
Log(âge famille 2 / âge famille 1)	4,34	2,40
Log(âge famille 2 / âge famille 3)	3,84	2,86
FAMILLE 3 : Log(Prix produit / prix famille 3)	7,97	2,45
Log(Age produit / âge famille 3)	0,76	2,76
Log(âge famille 3 / âge famille 1)	2,64	10,56
R ²	0,94	

* : NS au seuil de 5 %.

c) Des produits peu spécifiques au-delà de leur famille d'appartenance

L'examen du tableau 10 fait ressortir que, dans l'ensemble, les effets fixes des produits sont regroupés en deux groupes qui recoupent fortement les trois familles considérées, la valeur de l'effet fixe augmentant avec le numéro de la famille. Les médicaments du groupe 3 se distinguent significativement (lorsque l'on considère l'intervalle de confiance autour de la valeur moyenne de l'effet) des deux autres familles. Ceci est confirmé par une estimation où les effets fixes produits sont remplacés par des effets fixes familles : ces effets fixes sont significatifs avec des valeurs attendus ; les autres coefficients sont stables à l'exception de l'un d'entre eux qui devient significatif (estimation en annexe).

Tableau 10 - Effet fixe produit

	Famille	Coefficient (effet fixe)	T de student
Pariet®	3	21,62	21,30
Inipomp®	3	20,12	28,51
mopral®	3	19,94	49,32
Ogast®	3	19,77	26,70
Lanzor®	3	19,70	26,58
Eupantol®	3	19,53	27,41
Zoltum®	3	18,82	44,35
azantac®	2	14,81	16,36
Ranitidine®	2	14,39	15,23
Raniplex®	2	14,23	15,67
Zidac®	2	14,08	17,93
Pepdine®	1	13,96	21,75
tagamet®	1	13,58	20,80
Nizaxid®	1	12,89	26,87
Ulcirex®	2	12,74	8,62
Cimetidine®	1	10,17	10,54

2.3.3 Graphiques des valeurs estimées

Un des objectifs de la modélisation est de rendre compte de l'aspect cyclique des ventes d'anti-ulcéreux. Cet aspect est surtout notable pour les médicaments des familles 1 et 2. Le profil atypique de la relation entre les ventes et l'âge moyen des médicaments de la famille 3 pourrait être du au fait que cette famille est la dernière entrée sur le marché, ainsi qu'au caractère novateur de la prise en charge thérapeutique.

Pour évaluer la qualité de l'ajustement permise par le modèle du point de vue du caractère cyclique du produit des ventes, on procède graphiquement. Un cycle du produit étant une relation d'abord croissante puis décroissante entre les ventes d'un médicament et son âge, on trace le graphique, pour chaque famille, du nombre moyen de DQD vendues en fonction de l'âge des produits de la famille (figures 19 à 21). Pour évaluer la qualité de l'ajustement, on porte sur le même graphique le nombre moyen de DQD observé et estimé.

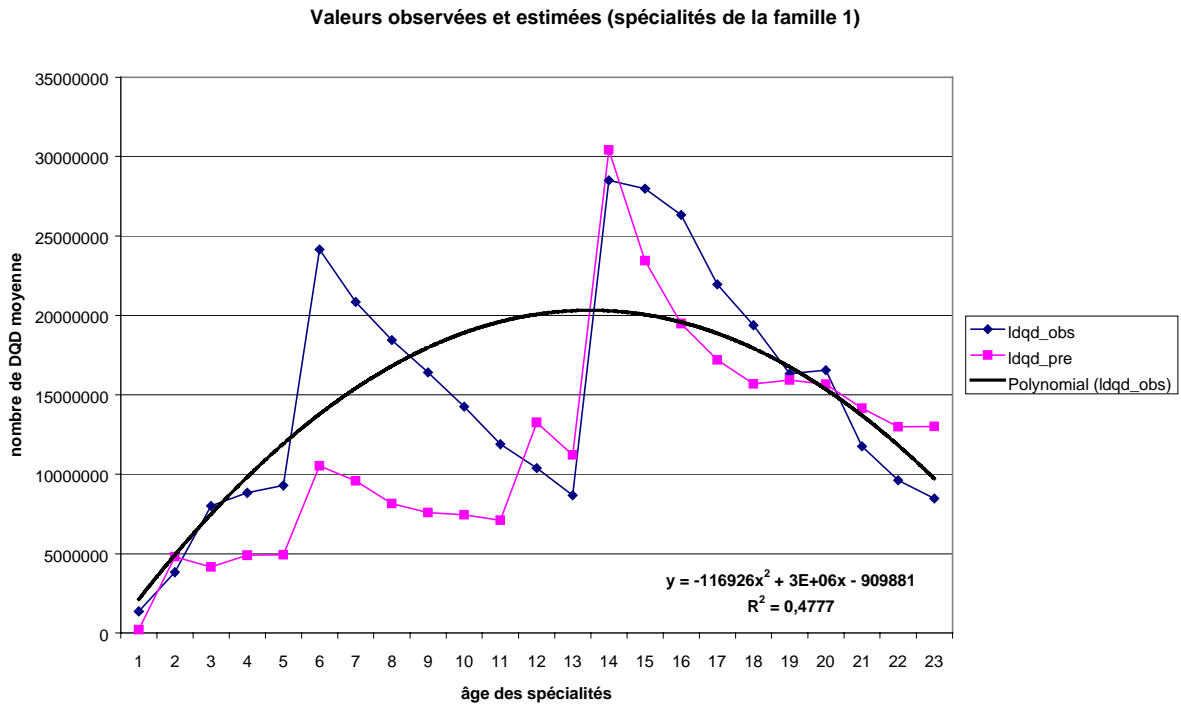
C'est pour la famille 2 que l'aspect cyclique est le plus marqué dans les données : en moyenne, le haut du cycle a été atteint en 9 ans. Ce caractère est bien rendu par le modèle, les valeurs estimées étant en général proches des valeurs observées.

Pour la famille 1, les valeurs observées (et estimées) sont assez éloignées du cycle pour des valeurs faibles des ventes entre 8 et 13 ans d'ancienneté. Ces valeurs correspondent aux années 1995-2000 : on peut penser que le faible niveau des ventes que l'on observe à cette période résulte d'une concurrence accrue sur ce marché avec l'arrivée des génériques¹⁷. Par ailleurs, la remontée que l'on observe pour les médicaments ayant plus de 13 ans est liée au fait que cette période correspond aux années 1992-1993, c'est-à-dire avant l'arrivée des génériques. Pour une grande majorité des points, les données observées et estimées restent proches.

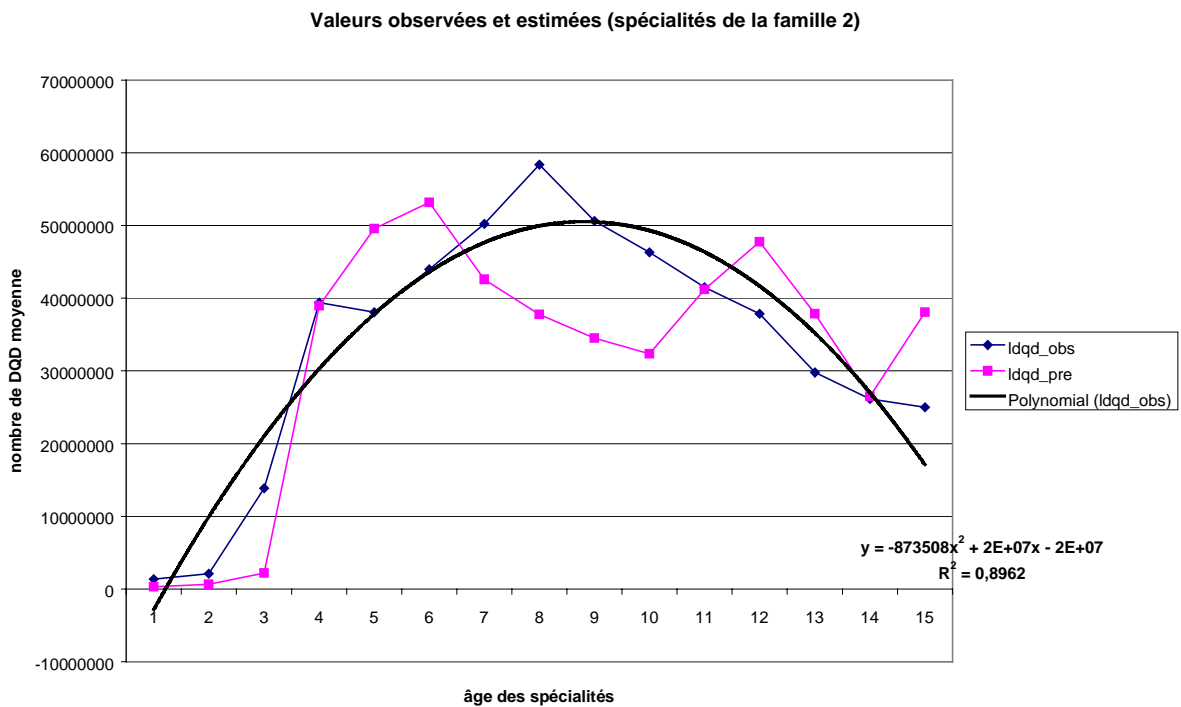
Pour la famille 3, les valeurs estimées sont proches de celles observées et on constate une tendance à l'augmentation régulière des ventes avec une brusque hausse en fin de période, dont le modèle rend assez largement compte. Les médicaments de cette famille sont dans une situation spécifique du fait qu'aucun médicament plus récent ne vient les concurrencer du point de vue de la nouveauté de la prise en charge thérapeutique.

¹⁷ On trouvera en annexe des graphiques permettant de lier âge des produits et année.

Graphique 19 - Valeurs observées et estimées (spécialités de la famille 1)

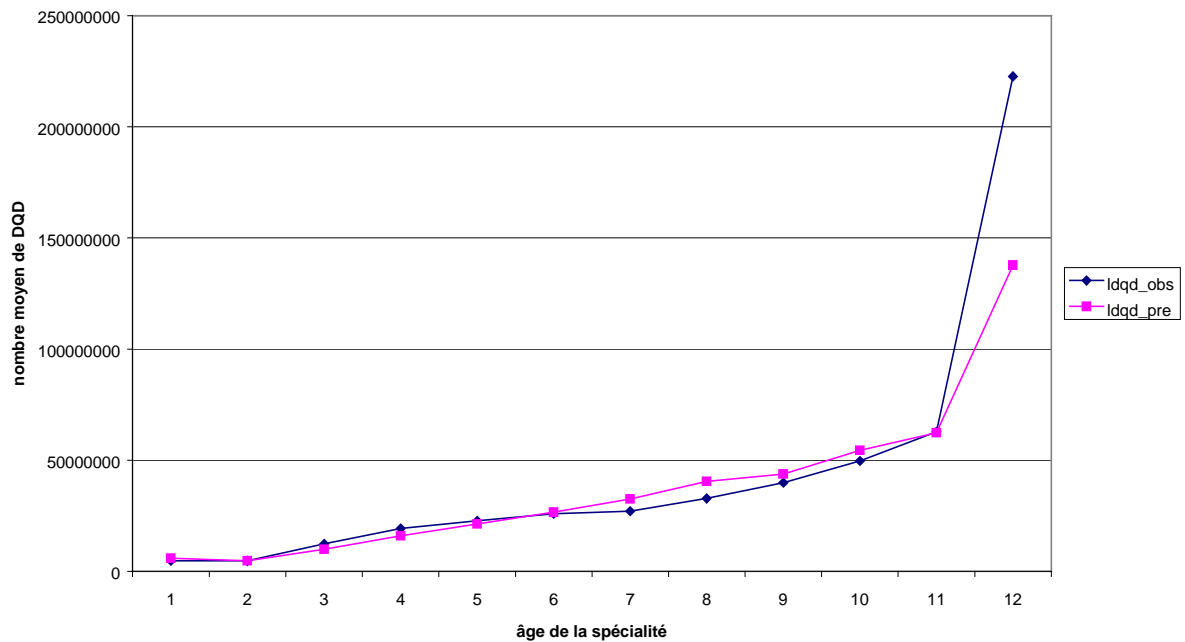


Graphique 20 - Valeurs observées et estimées (spécialités de la famille 2)



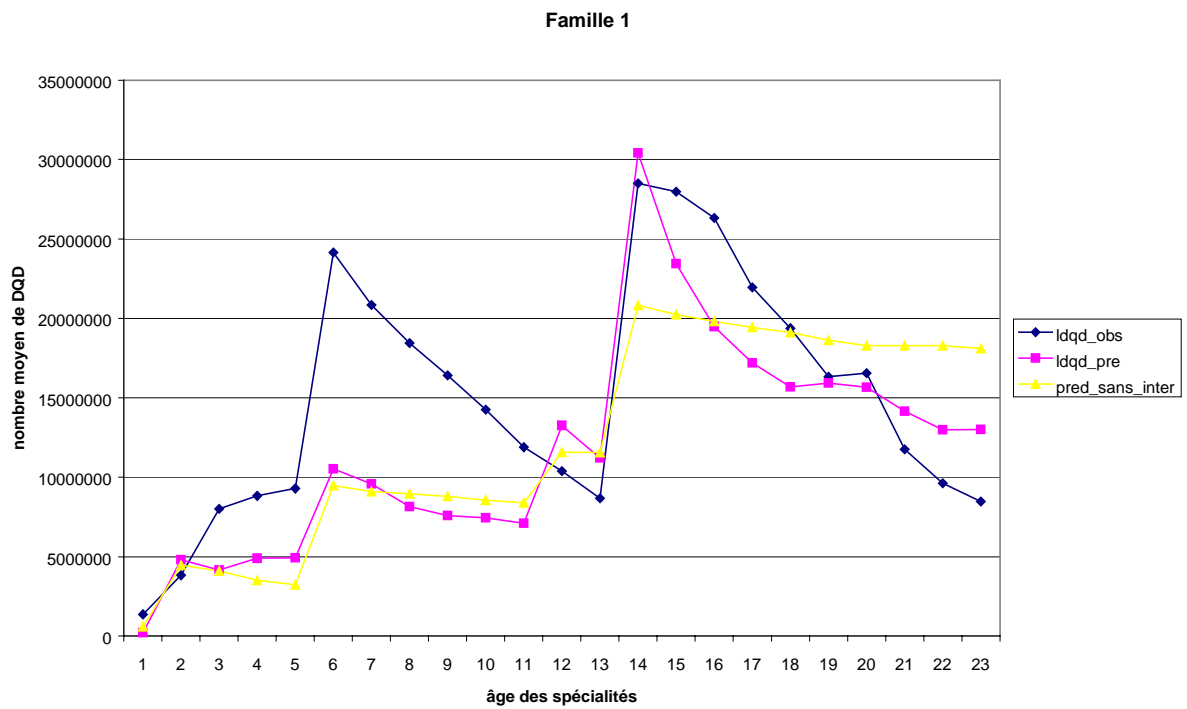
Graphique 21 - Valeurs observées et estimées (spécialités de la famille 3)

Valeurs observées et estimées (spécialités de la famille 3)

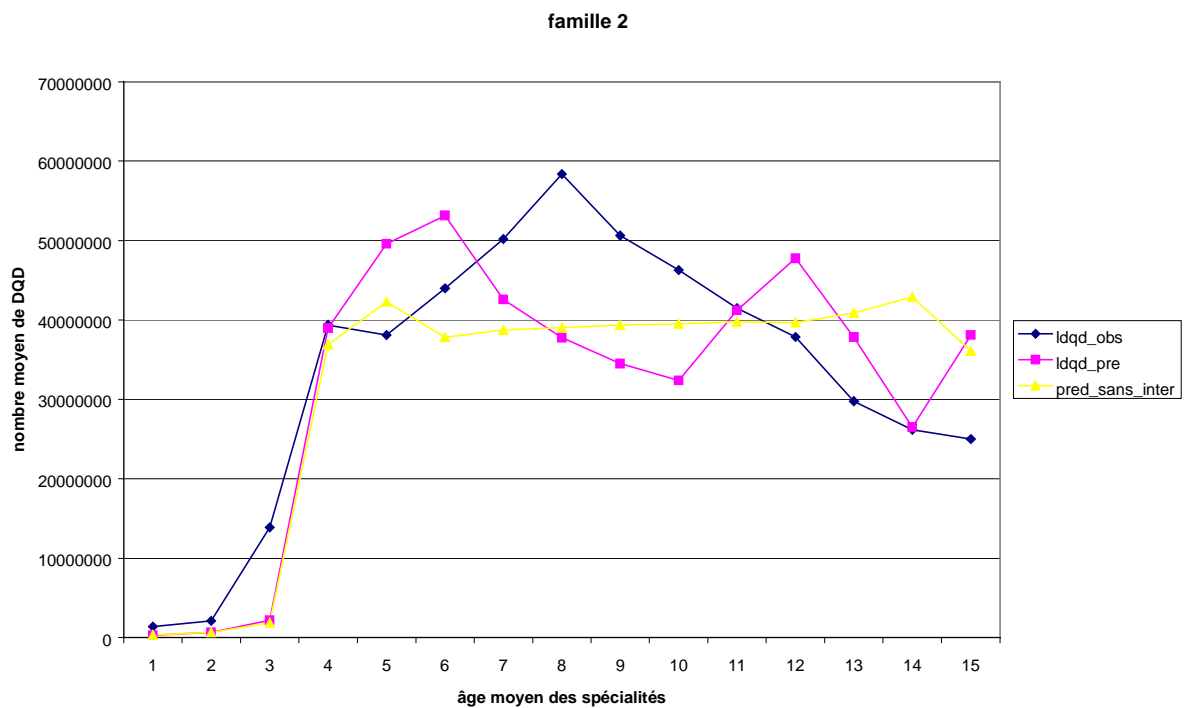


Notons enfin que la relative bonne adéquation des données générées par le modèle aux données observées est permise, en particulier, par l'introduction des variables liant les évolutions des âges moyens des familles c'est-à-dire par les variables d'interaction entre famille. Pour s'en convaincre, on représente les valeurs estimées, avec et sans ces variables, versus les valeurs observées (graphiques 22 à 24).

Graphique 22 - Valeurs estimées avec et sans variables d'interaction

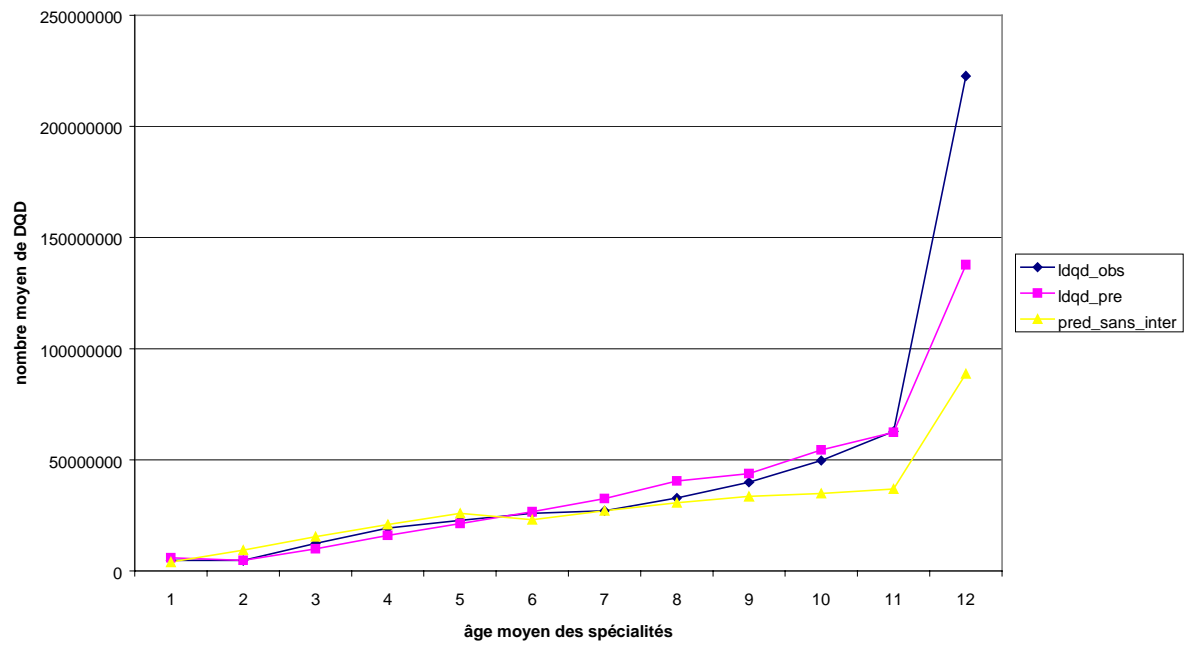


Graphique 23 - Valeurs estimées avec et sans variables d'interaction



Graphique 24 - Valeurs estimées avec et sans variables d'interaction

famille 3



Conclusion

L'analyse sur 20 ans d'un marché dont le champ médical est bien défini, comme celui des anti-acides et des anti-ulcéreux, met en lumière la dynamique des produits sur le marché pharmaceutique. La croissance globale du marché des anti-ulcéreux résulte ainsi de l'apparition de nouveaux modes de traitement, plus chers mais plus efficaces. Au niveau des produits, l'âge et les prix jouent un rôle important pour expliquer l'évolution des volumes vendus. Les familles médicales de produits apparaissent comme un bon niveau d'analyses des spécificités des médicaments vis-à-vis des ventes.

Dans un contexte où, pour les patients, la demande est solvabilisée du fait de l'assurance maladie et du recours aux complémentaires santé, les contraintes financières ne sont pas prégnantes dans le choix entre les différents produits présents sur le marché, en tout cas au niveau des agents micro-économiques. Quant aux critères purement médicaux, ils permettent seulement de classer les médicaments selon leur efficacité. Ainsi, les inhibiteurs de la pompe à protons sont les médicaments les plus efficaces pour maîtriser l'acidité gastrique. Toutefois, le gain marginal de ce type de traitement n'est pas identique selon qu'il s'agit de soigner des patients atteints d'un ulcère ou des patients souffrant ponctuellement de reflux gastro-œsophagien. Du point de vue général, l'arbitrage coût-efficacité est donc largement dépendant des pathologies traitées et de leur degré de gravité. Du point de vue individuel, en revanche, l'arbitrage coût efficacité est toujours en faveur des produits les plus efficaces, quel qu'en soit le coût qui n'est supporté que très marginalement par les patients.

L'impact relativement prononcé qu'ont pu avoir les références médicales opposables sur ce marché laisse penser que, malgré les limites évoquées ci-dessus, l'outil de la maîtrise médicalisée des dépenses pharmaceutiques peut être mobilisé avec un certain succès. En revanche, pour être pleinement efficace, cette politique ne peut pas exclusivement reposer sur des critères médicaux. L'efficacité des traitements doit être mise en regard de leur coût sachant que cette efficacité est contingente aux caractéristiques individuelles des patients : sévérité et stade de traitement des pathologies, facteurs de risque etc.

Annexes

Tableau A.1 : coefficients de corrélation entre indicateurs

	Âge moyen	Nombre de produit	Part du produit phare	Cons. et visite	Pop. âgées de 45 à 64 ans	PIB en volume
Âge moyen	1,00	0,08	0,78	-0,94	-0,81	-0,95
Nombre de produit	0,08	1,00	-0,26	-0,02	-0,28	0,03
Part du produit phare	0,78	-0,26	1,00	-0,86	-0,40	-0,85
Consultation et visite	-0,94	-0,02	-0,86	1,00	0,80	0,99
Population âgée de 45 à 64 ans	-0,81	-0,28	-0,40	0,80	1,00	0,79
PIB en volume	-0,95	0,03	-0,85	0,99	0,79	1,00

Tableau A.2 : Doses quotidiennes définies par principe actif en mg

Cimetidine	800
Ranitidine	300
Famotidine	40
Nizatidine	300
Omeprazole	20
Pantoprazole	40
Lansoprazole	30
Rabéprazole	20

Source : Cnhim, base Thériaque.

Tableau A.3 : DQD/1000pers/j en France

	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Famille2	2,56	2,91	3,25	3,73	3,14	2,56	2,13	2,24	2,65	3,40	3,15	2,93	2,93	2,87	2,44	2,24	2,21	2,05	1,55	1,26	1,07
Famille3						1,27	1,84	2,74	2,68	4,30	3,90	4,44	4,97	5,65	4,90	4,51	4,02	3,68	2,92	2,69	2,67
Famille4										0,06	1,12	2,29	3,77	5,80	5,65	6,24	6,97	8,60	11,07	14,54	19,34
Total											8,18	9,65	11,66	14,32	12,99	13,00	13,21	14,33	15,54	18,49	23,08

Tableau A.4 : Estimation avec un effet fixe famille

Equation	DF Model	DF Error	SSE	MSE	Root MSE	R-Square	Adj R-Sq
LOG_DQD	22	103	33.6610	0.3268	0.5717	0.8747	0.8491

Nonlinear OLS Parameter Estimates

Parameter	Estimate	Approx Std Err	t Value	Approx Pr > t
b_aza	17.46534	0.4405	39.65	<.0001
b_cim	13.15693	1.3101	10.04	<.0001
b_eup	17.21774	1.0707	16.08	<.0001
b_ini	17.82515	1.0602	16.81	<.0001
b_lan	15.06665	0.9432	15.97	<.0001
b_mop	16.12782	0.2874	56.11	<.0001
b_niz	15.40577	0.3793	40.62	<.0001
b_oga	15.13601	0.9419	16.07	<.0001
b_par	20.88917	1.5991	13.06	<.0001
b_pep	17.12551	0.5890	29.07	<.0001
b_ranip	16.89315	0.4423	38.19	<.0001
b_ranit	15.92801	1.2606	12.64	<.0001
b_tag	17.264	0.3752	46.01	<.0001
b_ulc	15.51032	1.8508	8.38	<.0001
b_zid	14.35301	1.1948	12.01	<.0001
b_zol	15.24477	0.4047	37.66	<.0001
apf1	-0.33752	0.2618	-1.29	0.2002
ppf1	1.079038	2.1690	0.50	0.6199
apf2	0.847158	0.5138	1.65	0.1022
ppf2	1.634764	2.0518	0.80	0.4274
apf3	2.695352	0.3206	8.41	<.0001
ppf3	-1.04542	4.9607	-0.21	0.8335

Number of Observations

Used
Missing

125
211

Statistics for System

Objective 0.2693
Objective*N 33.6610