



INSTITUT
D'ÉCONOMIE
INDUSTRIELLE

IDEI Report #7

Santé

Septembre 2008

**REGULATION DES PRIX ET POLITIQUE DE
REMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS**

REGULATION DES PRIX ET POLITIQUE DE REMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS

Septembre 2008

Rapport préparé par
Jean Marie Lozachmeur

Avec les contributions de
Claude Crampes
Pierre Dubois
Bruno Jullien

Remerciements : Les auteurs remercient le support à la recherche du G5 qui a permis de rédiger ce rapport. Cette synthèse reste toutefois celle des auteurs et ne représente en aucune manière les opinions du G5 ou de ses représentants.

Avertissement:

Ce rapport est une synthèse de travaux publiés dans des revues scientifiques, dans des cahiers de recherche de centres reconnus ou dans des rapports d'organismes officiels. Il n'apporte pas de résultats originaux ou d'informations nouvelles. Il a pour objectif de mettre à la disposition du lecteur français des connaissances diffusées par divers supports de publication, pour la plupart en langue anglaise.

Résumé :

Les dépenses pharmaceutiques ont fortement augmenté en Europe, non seulement en valeur absolue mais aussi en proportion des dépenses de santé, ce qui a conduit à la mise sur pied de politiques de régulation du prix des médicaments, politiques dont nous présentons les principes et les applications dans les pays de l'Union européenne. Le rapport présente aussi une synthèse de plusieurs études scientifiques sur les effets que cette régulation provoque sur les performances des entreprises pharmaceutiques. Il met plus particulièrement en lumière les effets de la régulation sur les prix des médicaments, les dépenses en R&D, la mise sur le marché de nouvelles molécules ainsi que l'emploi dans le secteur de la R&D pharmaceutique.

1 Introduction

Depuis les années 1970, les dépenses de santé (calculées en pourcentage du Produit Intérieur Brut) ont fortement augmenté dans la totalité des pays industrialisés, plus particulièrement aux Etats-Unis et en Europe. Cette évolution est commune à l'ensemble des pays à haut revenus comme on peut le voir dans le tableau 1.

Mais les tableaux 1 et 2 montrent aussi que le niveau des dépenses de santé et leur taux de croissance varient considérablement d'un pays à l'autre. La France a connu une augmentation et ses dépenses de santé en pourcentage du PIB sont toujours inférieures à l'Allemagne mais supérieures au Royaume-Uni et à l'Espagne. Par exemple, les Etats-Unis réalisent le plus haut niveau du ratio des dépenses de santé rapportées au PIB (15.3% en 2004) alors que pour la même année en Europe, le taux va de 7.1% en Irlande à 11.6 % en Suisse.

Entre 1970 et 2004, la part des dépenses de santé a plus que doublé dans plusieurs pays, voire même quadruplé au Portugal. En revanche, elle n'a pas changé au Danemark et elle a augmenté seulement d'un tiers en Finlande, Pays Bas et Suède (Tableau 2). La plupart des pays ont connu leur plus forte croissance des dépenses de santé au cours des années 70 et des années 90.

**Tableau 1: Dépenses de santé en pourcentage du PIB
en Europe et Etats-Unis de 1970 à 2004.**

	1970	1980	1990	2000	2004
Allemagne	6.2	8.7	8.5	10.3	10.6
Autriche	5.2	7.5	7.0	9.4	9.6
Belgique	3.9	6.3	7.2	8.6	**10.1
Danemark	-	8.9	8.3	8.3	*8.9
Espagne	3.5	5.3	6.5	7.2	*8.1
Etats Unis	7.0	8.8	11.9	13.3	15.3
Finlande	5.6	6.3	7.8	6.7	7.5
France	5.3	7.0	8.4	9.2	*10.5
Grèce	6.1	6.6	7.4	9.9	*10.0
Irlande	5.1	8.3	6.1	6.3	7.1
Italie	-	-	7.7	8.1	8.7
Luxembourg	3.1	5.2	5.4	5.8	*8.0
Norvège	4.4	7.0	7.7	8.5	*9.7
Pays Bas	-	7.2	7.7	7.9	*9.2
Portugal	2.6	5.6	6.2	9.4	*10.1
Royaume Uni	4.5	5.6	6.0	7.3	***8.1
Suède	6.8	9.0	8.3	8.4	*9.1
Suisse	5.5	7.4	8.3	10.4	*11.6

Source : OCDE Health Data 2006

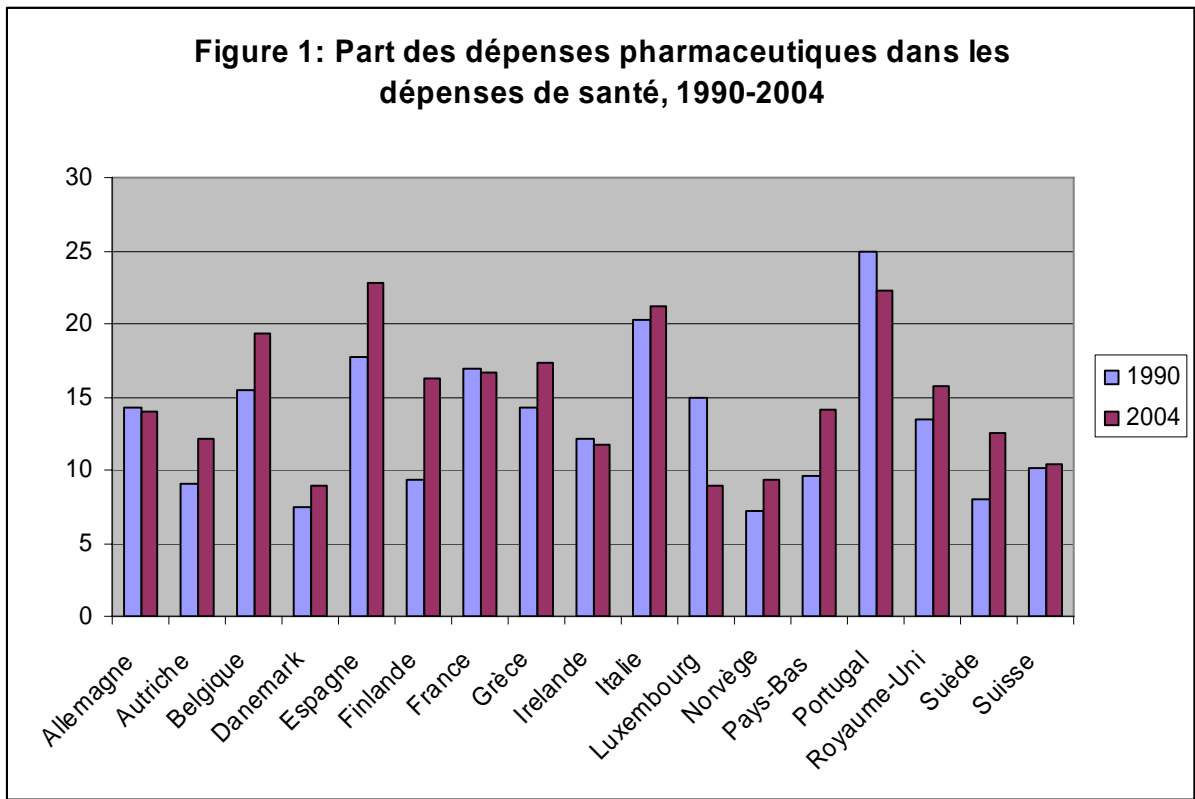
(* estimation, ** donnée pour 2003, *** changement de méthodologie en 2004)

**Tableau 2 : Variation des dépenses de santé en pourcentage du PIB
en Europe et Etats-Unis de 1970 à 2004.**

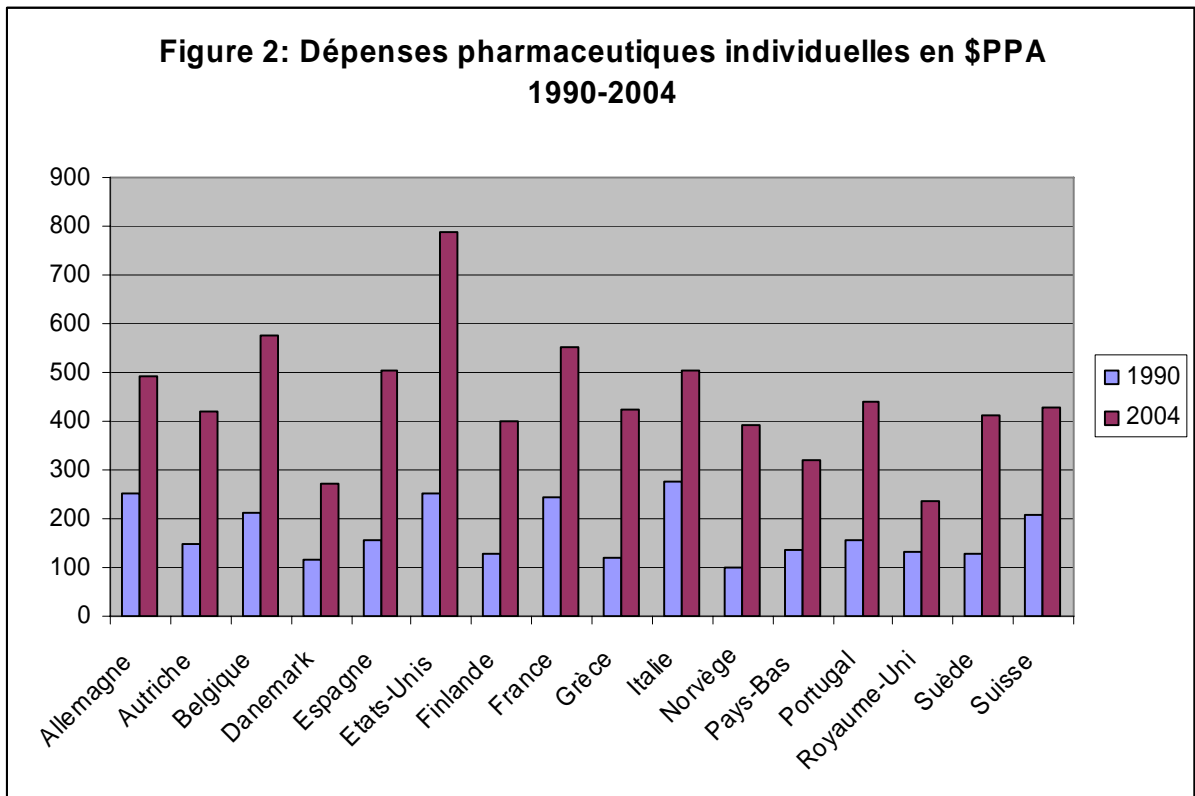
	1970-1980	1980-1990	1990-2000	2000-2004	1970-2004
Allemagne	40.3	-2.3	21.2	2.9	71.0
Autriche	44.2	-6.7	34.3	2.1	84.6
Belgique	61.5	14.3	19.4	17.4	159.0
Danemark	-	-6.7	0.0	7.2	0.0
Espagne	51.4	22.6	10.8	12.5	131.4
Etats-Unis	25.7	35.2	11.8	15	118.6
Finlande	12.5	23.8	-14.1	11.9	33.9
France	32.1	20.0	9.5	14.1	98.1
Grèce	8.2	12.1	33.8	1.0	63.9
Irlande	62.7	-26.5	3.3	12.7	39.2
Italie	-	-	5.2	7.4	13.0
Luxembourg	67.7	3.8	7.4	37.9	158.1
Norvège	59.1	10.0	10.4	14.1	120.5
Pays Bas	-	6.9	2.6	16.5	27.8
Portugal	115.4	10.7	51.6	7.4	288.5
Royaume-Uni	24.4	7.1	21.7	11.0	80.0
Suède	32.4	-7.8	1.2	8.3	33.8
Suisse	34.5	12.2	25.3	11.5	110.9

Source: OCDE Health Data 2006

Concernant les dépenses de santé consacrées aux produits pharmaceutiques, là encore, il existe de fortes disparités entre pays. La figure 1 représente la part des dépenses pharmaceutiques dans les dépenses de santé incluant les dépenses hospitalières. On peut voir que l'Espagne, l'Italie et le Portugal dépensent plus de 20% de leur budget santé en produits pharmaceutiques alors que pour d'autres pays comme le Danemark, la Norvège et la Suisse le ratio n'est que de 10% ou moins. De plus, à part en France, en Irlande, au Portugal, au Luxembourg et en Allemagne, on voit que la tendance est à la hausse entre 1990 et 2004 (cf. tableau 3 et figure 1). Et ce ne sont pas des raisons démographiques qui peuvent expliquer cette évolution puisque, si on raisonne par tête, tous les pays ont vu leurs dépenses pharmaceutiques individuelles augmenter fortement sur la période (cf. figure 2 et tableau 3).



Source : WHO, European health for all database (HFA-DB)



Source : WHO, European health for all database (HFA-DB)

Tableau 3 : Taux de croissance de la part des dépenses pharmaceutiques dans les dépenses de santé et des dépenses pharmaceutiques par tête en \$PPA 2008.

	Taux de croissance de la part des dépenses pharmaceutiques dans les dépenses de santé entre 1990 et 2004.	Taux de croissance des dépenses par tête entre 1990 et 2004 (\$PPA 2008)
Luxembourg	-40,2	ND
Portugal	-10,4	177
Irlande	-3,2	ND
Allemagne	-2	95
France	-1,7	126
Suisse	1	105
Italie	4,4	84
Royaume Uni	17	80
Danemark	20	137
Grèce	21,6	246
Belgique	25	173
Espagne	28	225
Norvège	30,5	295
Autriche	34	186
Pays-Bas	46,8	136
Suède	56,2	221
Finlande	73,4	209

Source : WHO, European health for all database (HFA-DB)

Dans ce contexte où les consommateurs consacrent une proportion croissante de leur budget aux dépenses de santé, les pouvoirs publics ont été obligés de réagir en mettant en place des contrôles des coûts liés à leur système respectif. Mais ces contrôles ont des conséquences indirectes indésirables, notamment en matière de Recherche et Développement. Pour donner un ordre de grandeur du problème posé, nous commençons par présenter dans la première partie les différents outils de régulation du prix des médicaments et leur application en Europe. La seconde partie est consacrée à une synthèse de la littérature économique sur les conséquences que ces régulations ont sur les performances des entreprises pharmaceutiques. Après avoir présenté les estimations des coûts liés au développement des nouveaux médicaments, nous nous intéressons aux effets de la régulation sur les prix des médicaments, les dépenses en R&D, la mise sur le marché de nouvelles molécules et sur l'emploi dans le secteur de la R&D pharmaceutique.

2 Régulations du prix du médicament

La régulation du prix d'un médicament s'exerce à la fois au niveau de l'offre et au niveau de la demande. Côté offre, elle s'applique au prix à la production, au prix pratiqué par le grossiste et au prix de détail. En ce qui concerne la demande, la régulation consiste à limiter les choix du patient et/ou du prescripteur et à moduler le montant du ticket modérateur.¹ Dans une première partie, une typologie de la régulation des prix d'usine est présentée. Ensuite, nous nous intéressons à la régulation des prix de gros et de détail et enfin, nous nous concentrerons sur les différents leviers de régulation de la demande de produits pharmaceutiques.

2.1 Régulation des prix du fabricant

Il existe en Europe une grande variété de régulations du prix rémunérant le laboratoire producteur du médicament.

* La plus simple consiste à fixer un **prix plafond** comme c'est le cas en Norvège.

* La Grande-Bretagne a opté pour la **taxation des bénéfices**. Si le profit de l'entreprise pharmaceutique dépasse un seuil déterminé par les autorités de régulation, elle doit offrir une remise sur l'excédent de profit ou bien s'engager à baisser son prix de vente futur.

* Une troisième voie est la **négociation directe** entre laboratoire et autorité de régulation. Le prix résultant de cette négociation se base essentiellement sur les coûts déclarés par le producteur et la valeur thérapeutique du produit (France, Italie, Espagne et Belgique).

* Souvent la négociation aboutit à des **accords prix/volume**: au cas où les ventes excèdent le volume référencé dans l'accord, le producteur doit réduire ses prix (France, Autriche et Suède) ou offrir une remise (Belgique, France, Espagne, Portugal, Autriche et Irlande).

* Les pays adoptant comme critère de négociation la **valeur thérapeutique** utilisent des indices basés sur des analyses coût-bénéfice appliquées au produit. C'est le cas en Autriche, Belgique, Espagne, Finlande, France, Italie, Irlande, Suède, Angleterre.²

¹ Concernant la régulation de la demande, dans les pays qui ont opté pour un système d'assurance maladie collectif, les caisses d'assurance pourront de plus en plus négocier le prix d'achat des médicaments pour leur patient comme c'est déjà le cas aux Etats-Unis pour certaines MCO (Managed Care Organization).

² En Angleterre, ce critère ne sert à déterminer que si le produit est autorisé à entrer sur le marché ou non.

* Une méthode qui tend à se développer est la fixation de **prix de référence**. Le mécanisme du ticket modérateur ne s'applique que sur les prix dont la valeur n'excède pas un certain seuil. Pour les médicaments dont le prix dépasse le prix de référence, la partie du prix au-delà du seuil n'est pas du tout remboursée au patient par le système d'assurance maladie mais il continue à bénéficier du système à hauteur du prix de référence (sauf en Italie où le patient n'est pas remboursé du tout). Ce système agit à la fois sur la demande et sur l'offre de médicaments.

Comme le montre le tableau 4, il existe deux manières de calculer ce seuil : le prix de référence endogène et exogène.

* La première consiste à calculer un prix de référence en fonction des prix adoptés sur le marché : c'est le **prix de référence endogène**. Ce prix de référence peut alors s'appliquer à une même classe thérapeutique ou chimique de produits. Seuls l'Allemagne et, dans une moindre mesure, les Pays Bas incluent des médicaments sous brevet dans les classes de référence. En Allemagne, le prix de référence est alors égal à un tiers du prix maximum de la classe thérapeutique plus deux tiers du prix minimum de cette même classe. Généralement, les classes thérapeutiques ou chimiques retenues n'incluent que des médicaments dont le brevet est arrivé à expiration. Dans ce cas, d'un pays à l'autre on observe des règles de calcul du prix de référence endogène très différentes. Le tableau 5 donne quelques exemples de règles de calcul utilisées.

Tableau 4 : Typologie du prix de référence

Méthode de calcul du prix de référence	Endogène (interne) Prix = moyenne pondérée des prix d'une même classe thérapeutique ou d'une même classe chimique.	Exogène (externe) Prix = moyenne pondérée des prix d'un groupe de pays prédéfini.
Classe de médicaments	Thérapeutique	Générique
Champ d'application	Prix appliqué à la classe thérapeutique entière (éventuellement inclusion des médicaments sous brevet)	Prix appliqué aux molécules "similaires" à l'expiration du brevet.

* Le deuxième type de prix de référence est le **prix de référence exogène**. Qu'il s'applique sur les médicaments sous brevet ou non, il s'obtient en calculant une moyenne pondérée des prix appliqués dans d'autres pays Européens. Le tableau 6 donne une liste non-exhaustive de calculs de ces prix de référence pour les pays Européens.

Tableau 5 : Exemples de prix de référence endogène sur les génériques

Pays	Prix de référence
Danemark	Moyenne des deux les plus bas
Grèce	80% de la marque
Portugal	Max prix des génériques
France	Pas de règle explicite. Appliqué uniquement si concurrence faible
Suède	10% au dessus du prix le plus bas
Suisse	30% de la marque
Slovénie	Moyenne des deux extrêmes

Tableau 6 : Exemples de prix de référence exogène

Pays	Base de calcul	Calcul du prix de référence exogène
Autriche	Europe	Moyenne
Grèce	Europe	Moyenne des trois prix les plus bas
Hongrie	Europe (13)	Moyenne
Irlande	Danemark, France, Allemagne, Pays Bas, Royaume Uni	Moyenne
Luxembourg	Pays d'origine	Pays d'origine
Pologne	France, Grèce, Portugal, Espagne, Rép. Tchèque, Hongrie, Slovaquie, Lituanie.	Pas de règle explicite
Pays Bas	Belgique, France, Allemagne, Royaume Uni	Maximum
Portugal	France, Italie, Espagne	Moyenne
Suisse	Allemagne, Royaume Uni, Danemark, Pays Bas	Moyenne
Suède	Danemark, Pays Bas, Allemagne, Suisse, Norvège, Finlande	Prix inférieur à Danemark, Pays-Bas, Allemagne, Suisse et similaire à Norvège et Finlande
Slovénie	Italie, France, Allemagne	85% de la moyenne Exception: 96% pour les produits innovants
Rép. Tchèque	Grèce, Espagne, France, Pologne	Minimum
Norvège	Suède, Danemark, Finlande, Irlande, France, Allemagne, Pays Bas, Belgique, Autriche, Royaume Uni	Moyenne des deux prix minimums

2.2 Régulation de la vente en gros et au détail

Dans tous les pays européens, le prix de vente en gros ou au détail est régulé. La régulation s'opère au travers des marges obtenues par les grossistes et les détaillants. Les marges sont soit des fonctions linéaires soit des fonctions régressives du volume vendu.

De plus, les prix de détail dépendent de la TVA appliquée sur les produits pharmaceutiques. Comme le montre le tableau 7, ces taux varient sensiblement d'un pays à l'autre. En Allemagne, en Autriche et au Danemark, c'est le taux de TVA standard qui est appliqué, alors que les autres pays ont adopté un taux de TVA spécifique inférieur au taux standard.

Tableau 7 : Taux de TVA sur les produits pharmaceutiques en Europe (%)

Autriche	20	Italie	10
Belgique	6	Luxembourg	3
Rép. Tchèque	5	Pays Bas	6
Danemark	25	Portugal	5
Finlande	8	Slovaquie	10 (depuis 2007)
France	2,1 (5,5 pour non remboursable)	Hongrie	5
Allemagne	19	Irlande	21 (0 sur médicaments oraux)
Grèce	9		

La régulation des prix de détail dépend aussi des droits du pharmacien à substituer le générique au médicament prescrit. Comme le montre le tableau 8, la plupart des pays accordent ce droit de substitution. Néanmoins, dans certains pays, le droit est limité à l'accord du médecin et c'est une pratique encore interdite en Angleterre, Norvège, Autriche, Grèce et Irlande.

Tableau 8 : Droit de substitution de génériques

Autriche	Non	Italie	Oui
Belgique	Oui	Norvège	Non
Rép. Tchèque	Limité	Suisse	Oui
Danemark	Obligatoire	Pays Bas	Oui (+incitations financières)
Finlande	Oui	Portugal	Accord du médecin
France	Oui	Suède	Accord du médecin
Allemagne	Oui	Royaume Uni	non
Grèce	Non	Espagne	Accord du médecin
Hongrie	Oui	Irlande	non

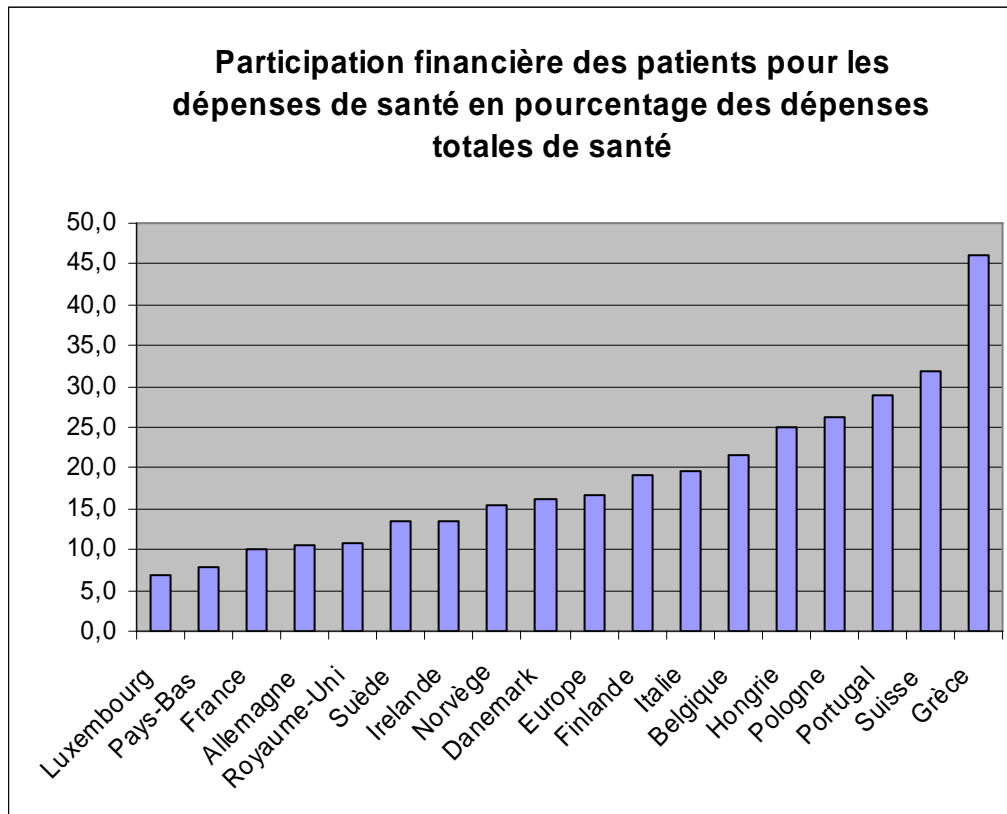
2.3 Régulation de la demande de produits pharmaceutiques

Comme le montre la figure 3, la participation financière des patients aux dépenses de santé varie sensiblement d'un pays à l'autre. La moyenne européenne est de 16% mais la variance est très forte. La contribution des consommateurs aux dépenses pharmaceutiques peut prendre trois formes : une somme forfaitaire par unité ou par prescription, un ticket modérateur proportionnel ou une franchise à acquitter. Le tableau 9 montre bien que les pays européens utilisent ces règles de façon non coordonnée.

Tableau 9 : Structure du ticket modérateur en Europe

Autriche	Somme forfaitaire par unité	Italie	0
Belgique	%	Norvège	% plafonné
Rép. Tchèque	% plafonné	Suisse	Plusieurs franchises selon le plan d'assurance choisi + %
Danemark	Franchise + %	Pays-Bas	Non
Finlande	% plafonné	Portugal	%
France	Somme forfaitaire par unité + % + franchise annuelle	Suède	Franchise + Somme forfaitaire par unité
Allemagne	Somme forfaitaire par prescription	Angleterre	Somme forfaitaire par unité
Grèce	%	Espagne	% plafonné
Hongrie	%	Irlande	Franchise mensuelle

Figure 3 : Part des dépenses privées dans les dépenses de santé



Source : WHO, European health for all database (HFA-DB)

3 Les effets de la régulation.

Cette partie du rapport présente une synthèse de la littérature sur les effets de la régulation dans le secteur pharmaceutique européen avec référence aux résultats obtenus aux Etats-Unis qui offrent l'avantage de peu réguler le secteur pharmaceutique.

Avant de parler des effets de la régulation sur les résultats du secteur pharmaceutique, il est essentiel de connaître la structure des coûts des nouveaux médicaments. C'est ce que nous faisons dans la première section où nous présentons une série de travaux estimant le coût de développement d'une nouvelle molécule arrivant sur le marché. Ces coûts et leur évolution sont en partie imputables à la régulation mais il faut bien sûr rester très prudent dans la recherche d'une causalité quantitative. Dans la deuxième section nous discutons les effets de la régulation sur les prix, la rentabilité des entreprises, les dépenses en R&D, la mise sur le marché de nouvelles molécules, l'emploi dans le secteur pharmaceutique, les délais d'entrée de nouveaux médicaments et, finalement, les effets sur la demande de produits pharmaceutiques.

3.1 Coût de développement d'un médicament

Les études sérieuses sur le coût de développement d'une nouvelle molécule ont commencé en 1991 avec l'article de DiMasi *et al.* (1991). Ces auteurs ont proposé une méthode pour calculer le coût de développement d'une molécule arrivant avec succès au bout des phases précliniques et cliniques. Pour calculer ce coût, il faut prendre en compte plusieurs facteurs. En effet, avant qu'une molécule n'arrive sur le marché, elle doit d'abord passer les tests précliniques (tests sur les animaux) puis entrer en phase d'essai clinique comportant elle-même trois étapes (Phase I à Phase III). Naturellement, chaque molécule entrant dans les phases d'essais cliniques n'arrive pas sur le marché. Ainsi, Di-Masi *et al.* ont pris en compte le fait que la probabilité de succès d'une molécule entrant en phases cliniques n'est que de 21% soit donc seulement une molécule sur cinq (probabilité estimée sur les données observées de développement de molécules par phase dont ils disposaient). De plus, la durée de ces phases cliniques est variable et relativement longue. Par conséquent, le calcul du coût de développement doit prendre en compte le coût d'opportunité du capital investi dans ces phases cliniques. Celui-ci se situe environ à 11% par an. Ainsi en prenant en compte tous ces facteurs, cette première étude conclut à un coût de développement égal à 231 millions de dollars (valeur de 1987) en se basant sur des molécules en développement pendant les années 80. Une dizaine d'années plus tard, DiMasi *et al.* (2003) estimaient à 439 millions de dollars (valeur de 2000) le coût unitaire des molécules développées dans les années 90. Le travail le plus récent sur ce thème est celui de Adams et Brantner (2008). Ces auteurs utilisent une base de données plus récente et publique incluant 183 firmes américaines sur une période de 12 ans en cours de tests cliniques humains (phases I à III). Les dépenses en R&D proviennent de la base de données « CompuStat Data Base » soumise à des contrôles d'audit. Les données sur les molécules proviennent quant à elles de la Pharmaproject. Le tableau 10 illustre les durées moyennes des phases de développement d'un médicament et de leur probabilité de succès. Les probabilités sont conditionnelles à la réussite de la phase précédente. Par exemple, la probabilité de valider la deuxième phase sachant que la première phase a été réussie est de 48% alors que la phase I a 75% de chances d'être un succès. Donc, la probabilité d'atteindre la phase 3 est de $75\% * 48\% = 36\%$ et la probabilité de réussir les trois phases est de $75\% * 48\% * 71\% = 25\%$.

Tableau 10: Durée moyenne et probabilité de succès d'une molécule par phase de développement

	Phases	Nombre d'observations	Moyenne
Durée	I	80	15 mois
	II	74	31,2 mois
	III	48	33,5 mois
Probabilité conditionnelle de succès	I	49	85%
	II	46	50%
	III	34	74%

Source : Adams et Brantner (2008)

Les dépenses moyennes annuelles par phase calculées par Adams et Brantner (2008) sont de **18 millions US \$** en phase I, **33 millions US \$** en phase II et **19 millions US \$** en phase III. Ainsi, en prenant en compte la durée moyenne des phases, les probabilités de succès par phase, le coût d'opportunité du capital et les coûts précliniques, les auteurs concluent à un coût total moyen de développement d'une nouvelle molécule égal à environ **1 Milliard US \$ (2007)**.

Le tableau 11 présente la même analyse par groupe thérapeutique (notons qu'une même molécule peut se trouver simultanément dans plusieurs classes). On note ainsi que le développement de nouvelles molécules coûte significativement plus dans les domaines de la recherche sur le cancer, la neurologie et les maladies respiratoires.

Tableau 11 : Coût de développement d'une molécule par classe thérapeutique

Type de Maladie	Nombre d'observations	Probabilité d'entrée (en %)			Durée (en mois)			Coût total (million US \$)
		Phase II	Phase III	Accord	Phase I	Phase II	Phase III	
Sang	163	60	57	25	18	32	33	906
Cardiovasculaire	280	69	42	22	14	35	30	887
Dermatologique	122	84	44	29	13	29	24	677
Génito urinaire	120	92	58	37	21	28	25	635
HIV/SIDA	108	75	50	36	19	23	19	540
Cancer	681	78	46	20	21	30	29	1042
Muscle/Squelette	134	73	41	22	19	39	30	946
Neurologique	192	73	47	22	20	39	32	1016
Antiparasitaire	20	100	67	53	18	33	13	454
Respiratoire	165	68	31	16	18	30	36	1134
Sensoriel	53	68	60	40	11	44	30	648
Indication primaire								
Alzheimer	46	65	46	25	17	37	18	903
Rhumato/arthritis	51	91	33	23	18	36	39	936
Asthme	74	81	36	26	18	33	31	740
Cancer du sein	54	96	58	44	17	37	37	610
HIV/SIDA	89	83	56	44	22	22	19	479

Source : Adams et Brantner (2008)

En comparant les résultats de cette étude à ceux de DiMasi *et al.* (1991) et DiMasi *et al.* (2003), on voit que le coût de développement moyen d'une nouvelle molécule a augmenté dans des proportions considérables en l'espace de 20 ans. Une partie de cette augmentation est probablement imputable à une régulation plus stricte mais les travaux précités ne donnent pas d'élément permettant d'isoler cet effet.

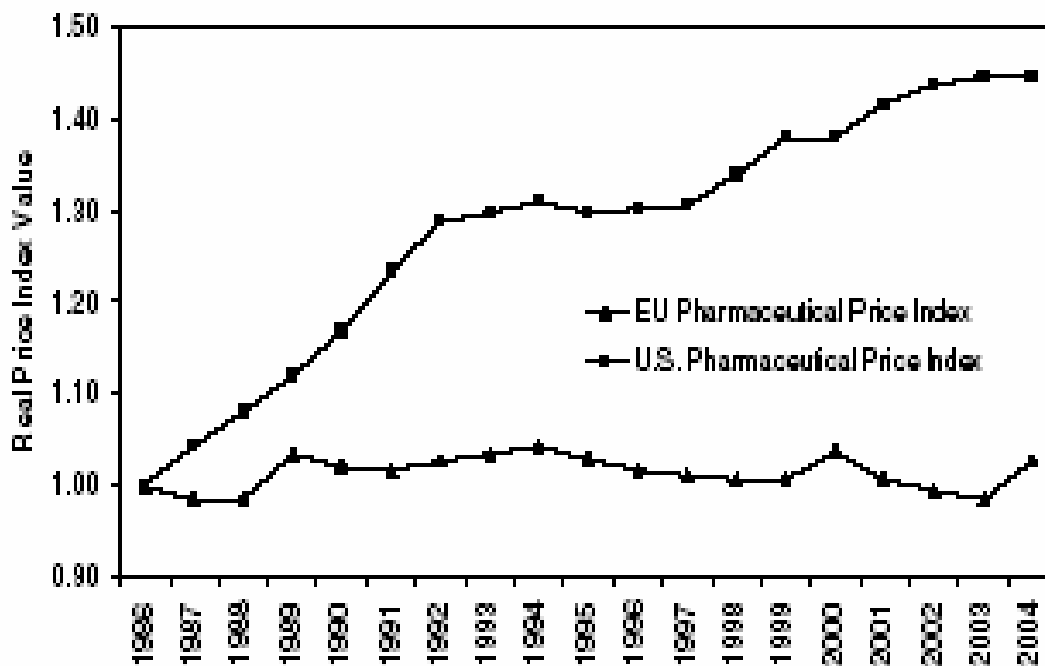
3.2 Effets de la régulation sur les comportements et performances de l'industrie pharmaceutique

Nous présentons maintenant une revue de la littérature portant sur les effets de la régulation. Afin d'avoir une idée de ces effets, il est toujours utile de comparer les variables décrivant l'industrie pharmaceutique européenne à celles concernant les Etats-Unis. En effet, ce dernier pays constitue une bonne référence dans la mesure où la régulation y est quasi inexistante. Nous nous concentrons d'abord sur l'effet de la régulation sur les prix. Ensuite, nous présentons successivement les effets de la régulation sur la profitabilité des entreprises, le montant des dépenses en recherche et développement et l'innovation et les délais d'entrée de nouveaux médicaments sur le marché. Enfin, nous présentons brièvement les effets de la régulation sur la demande de produits pharmaceutiques.

3.2.1 Effets sur les prix

La figure 4 montre l'évolution du prix relatif des médicaments en Europe et aux Etats-Unis, obtenue en divisant l'indice des prix des médicaments par l'indice des prix à la consommation. Les prix utilisés sont les prix réels tenant compte de l'inflation. La valeur 1 de l'indice en 1986 ne signifie pas que les prix des médicaments étaient identiques en Europe et aux Etats-Unis mais sert simplement à reprendre la même normalisation pour les deux zones afin de mieux comparer leur évolution relative. On observe une augmentation de plus de 40% du prix relatif des médicaments aux Etats-Unis entre 1986 et 2004 alors que les prix sont restés stables en Europe. On voit ainsi que la régulation européenne a totalement compensé l'accroissement de prix relatif observé aux Etats-Unis.

Figure 4 : Evolution du prix relatif des produits pharmaceutiques en Europe et aux Etats-Unis



Source : Golec et Vernon (2006)

Le nombre d'études de l'effet des politiques de régulation sur les prix reste très limité faute de données fiables. Les études les plus intéressantes sont celles qui se sont récemment intéressées aux effets de la politique des prix de référence. Il est clair que la régulation type "prix de référence" rend les médicaments de marque relativement plus chers. De plus, ce mécanisme est un complément du ticket modérateur pour inciter les patients à demander la substitution de génériques aux médicaments de marque.

Néanmoins, le prix de référence a des effets différents selon qu'il est endogène ou exogène à la structure des prix du marché. S'il est exogène, les travaux de Danzon et Liu (1996) et Danzon et Ketchman (2004) montrent que l'introduction du prix de référence entraîne une convergence de prix entre les génériques et les produits de marque vers ce prix de référence. La concurrence sur le marché est alors affaiblie par la régulation.

En revanche, les récents travaux de Brekke *et al.* (2007, 2008) montrent que l'introduction de prix de référence endogènes, a un fort impact à la baisse des prix des médicaments. Ainsi, suite à une réforme introduisant un prix de référence endogène à la place d'un prix plafond en Norvège en 2003, le prix moyen des médicaments au sein d'une même classe thérapeutique a en moyenne baissé de 30%. Les prix des médicaments de marques et des génériques baissent

fortement mais ne convergent pas. Cela s'explique par le fait que les génériques restent des substituts imparfaits aux produits de marque. Ces derniers peuvent garder un prix supérieur à celui des génériques en se concentrant sur une niche constituée de patients ayant une forte préférence pour les produits de marque et une faible sensibilité au prix. Ainsi, l'introduction d'un prix de référence endogène a un impact ambigu sur la part de marché des médicaments de marque. Les prix des génériques diminuent, ce qui réduit la part de marché des marques mais les marques baissent leur prix pour éviter une trop forte érosion de leur part de marché (Aronson *et al.*, 2001).

3.2.2 Effets sur la profitabilité des entreprises pharmaceutiques

La régulation ayant un impact sur les prix, elle affecte nécessairement la profitabilité des entreprises pharmaceutiques. Là encore, une comparaison entre la profitabilité des entreprises pharmaceutiques aux Etats-Unis et en Europe est révélatrice. Le tableau 12 compare les indices de profitabilité, calculés comme le rapport entre le revenu total des firmes de l'échantillon et les dépenses totales en R&D, en Europe et aux Etats-Unis. La profitabilité des entreprises pharmaceutiques est toujours plus grande aux Etats-Unis, à l'exception de l'année 2003. Cependant, elle a tendance à diminuer aux Etats-Unis alors qu'elle est globalement stable en Europe. L'écart de profitabilité a donc diminué au cours des années récentes.

Tableau 12 : Rendement de la R&D des entreprises pharmaceutiques américaines et européennes

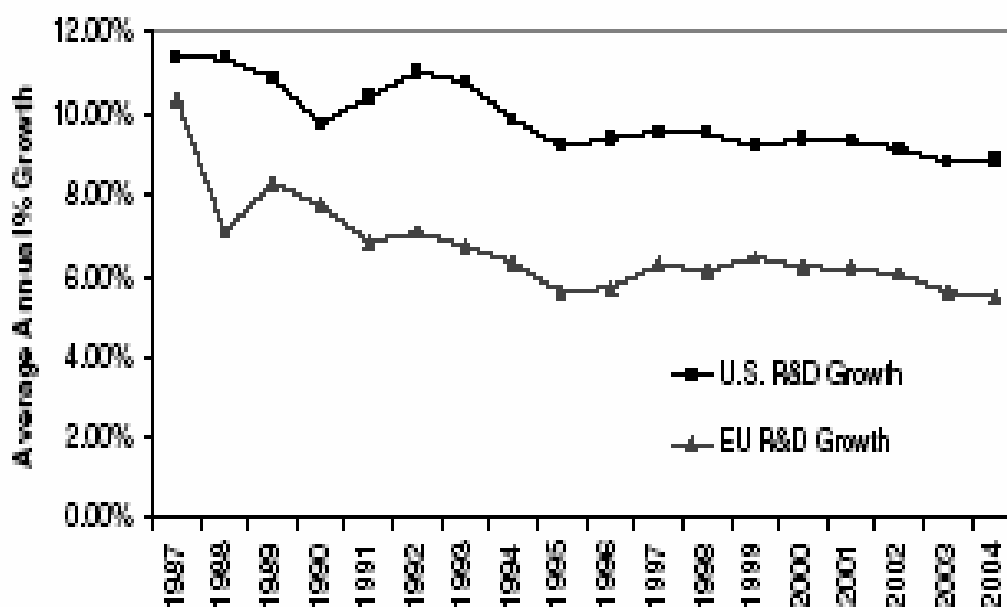
Année	Nombre de firmes		Ratio Revenu d'exploitation/R&D	
	Etats-Unis	Europe	Etats-Unis	Europe
1993	77	15	1,98	1,35
1994	93	19	1,93	1,35
1995	110	20	1,85	1,36
1996	120	24	1,86	1,57
1997	133	28	1,79	1,58
1998	143	30	1,72	1,53
1999	132	35	1,91	1,27
2000	112	38	1,96	1,18
2001	113	38	1,63	1,30
2002	112	37	1,66	1,23
2003	104	32	1,41	1,44
2004	96	30	1,58	1,35

Source : Golec et Vernon (2006)

3.2.3 Effets sur les dépenses de recherche en R&D, l'emploi et l'innovation pharmaceutique

Une conséquence directe de cette moindre profitabilité est une baisse des incitations à innover. La figure 5 montre l'évolution des taux de croissance des dépenses réelles en R&D dans l'industrie pharmaceutique en Europe et aux Etats-Unis entre 1987 et 2004. Celles-ci ont augmenté à un rythme de moins en moins soutenu entre 1987 et 1997, pour se stabiliser autour de 6% en Europe et 10% aux Etats-Unis. La croissance des dépenses en R&D a toujours été plus forte aux Etats-Unis qu'en Europe.

Figure 5 : Evolution du taux de croissance des dépenses en R&D des entreprises pharmaceutiques aux Etats-Unis et en Europe



Source : Golec et Vernon (2006)

Le tableau 13 fournit une estimation des coûts liés à la régulation en Europe dans l'industrie pharmaceutique en termes de dépenses en R&D, de perte de nouvelles molécules ainsi que d'emploi-années. Sur la première ligne figurent les coûts de la régulation sur la période 1986-2004 estimés par Vernon (2005). Il estime que le taux de croissance des dépenses de R&D aurait été en moyenne de 6.6% sur cette période au lieu de 5.4% observé. Le coût d'une nouvelle molécule étant estimé à 108 millions US \$ (1985) pour la période 1986-2004 (DiMasi *et al.*, 1991), la perte en dépenses en R&D se traduit ainsi par une perte de 4.96 milliards US \$ (1985) soit $4.96/0.108=46$ nouvelles molécules. Le coût d'un emploi-

année en R&D étant de 155364 US \$ (1985), cette perte se traduit par 1680 emplois année par an dans le secteur.

A la deuxième ligne du tableau figure une estimation des coûts futurs liés à la régulation en Europe. Le coût de la régulation est évalué en utilisant le taux de croissance des dépenses en R&D futur estimé à 5.4% sans régulation contre 2.8% avec régulation. Le calcul à long terme correspond à une période d'environ 10 ans puisque le taux d'actualisation est de 10% par an (cf. DiMasi *et al.*, 2003). La perte en dépenses de R&D se traduit par une perte de 526 nouvelles molécules (le coût d'une molécule est estimé à 439 millions US \$ (2000) pour les années futures (DiMasi *et al.* 2003)). A long terme cela se traduit par une perte de 1 035 000 emplois année.

Tableau 13 : Estimation des coûts liés à la régulation en Europe dans l'industrie pharmaceutique.

	Perte R&D	Perte nouvelles molécules	Perte d'emploi secteur R&D
(1) Coûts induits par une croissance moyenne des dépenses R&D de 5.4% au lieu de 6.6% sur la période 1986-2004.	US \$ 4,96 milliards (US \$ 1985)	46 (101 effectivement observées sur la période 1986-1991)	1680 emplois-années/an Soit 31920 emplois- années sur 19 ans
(2) Coûts induits par une croissance moyenne des dépenses de R&D de 2.8% annuel au lieu de 5.4% sur la période après 2004 à long terme	US \$280 milliards (US \$ 2004) à long terme	526 à long terme	1 035 000 emplois années à long terme

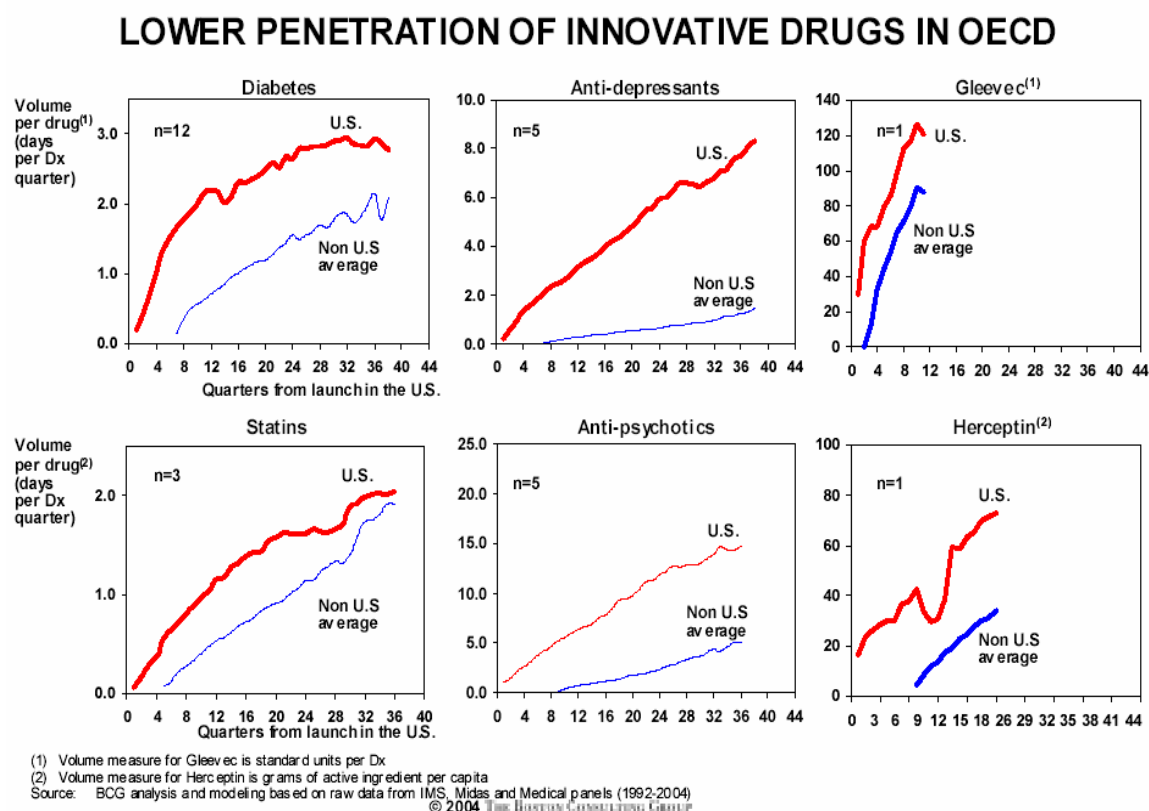
Source : Golec et Vernon (2006)

Comme on peut le voir, les profits attendus de nouvelles molécules sont un facteur important des dépenses de recherche en R&D. Plusieurs études ont plus précisément analysé cette question en estimant l'impact des prix ou des parts de marché attendu sur l'effort de R&D des entreprises pharmaceutiques et donc du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché. Leur résultat indique un fort impact de la taille du marché ainsi que des prix. Ainsi, Acemoglu et Linn (2004) ont montré qu'une hausse de la part de marché espérée pour une certaine catégorie de médicaments de **1%** implique une hausse de **4 à 6%** du nombre de nouvelles molécules. De la même manière, Civan et Maloney (2007) ont montré plus récemment que si les prix baissent de **50%**, le nombre de molécules arrivant sur le marché baisse de **14 à 24%** selon la catégorie thérapeutique.

3.2.4 Effets sur les délais d'entrée de nouveaux produits

Ici encore, il est utile de comparer les délais d'entrée moyens de nouvelles molécules aux Etats-Unis et dans le reste du monde (les données ne fournissent malheureusement pas les délais d'entrée pour l'Europe seule). La figure 5 montre les délais d'entrée sur le marché de nouveaux médicaments dans des pays avec régulation par rapport aux Etats-Unis. En abscisse figure le nombre de trimestres et en ordonnée le volume de médicament consommé sur le marché (Dx= abréviation pour « diagnostic »). Comme on peut le voir, la différence de délais d'entrée sur les marchés varie entre 2 et 9 trimestres en fonction du type de médicament. Par exemple, les médicaments antipsychotiques se retrouvent sur les marchés régulés environ deux ans après les Etats-Unis.

Figure 5: Délais d'entrée des nouvelles molécules aux Etats-Unis et dans les pays régulés



Source : Danzon (2008)

Les délais d'entrée d'un nouveau médicament sont a priori les plus longs là où les prix espérés sont les plus bas. De plus, quand la régulation des prix s'effectue par un prix de référence exogène, les délais d'entrée sont plus longs dans les pays à bas prix qui servent de base de calcul pour d'autres pays. Une étude récente de Danzon (2008) montre ainsi que les

délais d'entrée sont d'autant plus longs en France, Grèce, Italie, Espagne et Portugal. En effet, non seulement ces pays appliquent des prix bas (à l'inverse de l'Angleterre, des Pays-Bas et de la Suède) mais ils servent de référence à de nombreux pays en Europe. Une autre conséquence du prix de référence exogène est que les patients des pays pauvres doivent payer des prix non reliés à leur richesse (PIB/habitant). En effet, les autorités de ces pays à bas revenus se basent sur les prix adoptés dans les pays plus riches ce qui entraîne des prix relatifs moins élevés dans les pays riches que dans les pays pauvres. Enfin cette étude montre que les délais d'entrée sont moins longs (mais sans qu'il y ait d'effet sur les prix) pour les médicaments produits nationalement pour l'Italie, l'Espagne, la France, et la Suisse.

3.2.5 Effets des politiques de remboursement sur la demande

Faute de données, peu d'études fiables ont analysé les effets des réformes du ticket modérateur sur la dépense en médicaments en Europe. L'étude de Gardiol et Geoffard (2006) ne porte que sur les dépenses totales de santé. Aux Etats-Unis, les études de la RAND (2006) ont montré qu'en moyenne, augmenter le ticket modérateur de \$5 à \$10 par prescription réduit la dépense pharmaceutique annuelle par tête de 22 %, à savoir de \$725 à \$563.

Cela ne veut pas dire que les dépenses de santé vont baisser d'autant. Beaucoup d'études montrent en effet qu'une hausse des dépenses restant à la charge du patient sur les médicaments essentiels entraîne un effet de substitution se traduisant par une hausse considérable des dépenses de santé sur les hôpitaux et visites chez les médecins. Ainsi, une étude canadienne (Tamblyn et Laprise, 2001) a montré une hausse spectaculaire de 117% des hospitalisations et visites chez les médecins et de 77% des visites dans les services d'urgence suite à une hausse des frais de prescription. L'exemple américain (RAND, 2006) met aussi en évidence de forts effets de substitution: les gains des assureurs liés à la baisse de consommation des médicaments sont absorbés la deuxième année qui suit la réforme.

Conclusion

En conclusion, nous voudrions attirer l'attention sur le fait que ce rapport est une synthèse des résultats obtenus dans la littérature avec toutes les difficultés liées aux données auxquelles les chercheurs ont accès. Il faut donc rester prudent sur les interprétations et recommandations de politique économiques. Des recherches supplémentaires sont nécessaires. Les estimations déjà obtenues comportent nécessairement des marges d'erreur statistique. L'accès à des données fiables et exhaustives sur les prix, les quantités de médicaments consommés en Europe et aux Etats-Unis au cours du temps, les dépenses de recherche et développement est difficile mais nécessaire pour confirmer certains résultats. Il est nécessaire de mieux étudier les effets de la régulation et des politiques de remboursements des dépenses de santé et des médicaments sur ces dépenses de santé, mais aussi sur l'innovation en santé et la pharmacie.

Bibliographie

- Acemoglu D. et J. Linn (2004)**, "Market Size in Innovation: Theory and Evidence from the Pharmaceutical Industry", *The Quarterly Journal of Economics*, MIT Press, vol. 119(3), 1049-1090.
- Adams C.P. et V.V. Brantner (2006)**, "Estimating the cost of New Drug Development: Is it really \$ 802 Million?" *Health Affairs* 25, 2, 420-428.
- Adams C.P. et V.V. Brantner (2008)**, "Spending on New Drug Development," *Federal Trade Commission*, Manuscript.
- Arronson, T., M.A. Bergman et N. Rudholm (2001)**, The impact of generic drug competition on brand name market shares: Evidence from micro data, *Review of Industrial Organization* 19, 455-435.
- Brekke, K.R., T.H. Holmås, et O.R. Straume (2008)**, Regulation, generic competition and pharmaceutical prices: Theory and evidence from a natural experiment, NIPE Working Papers 01/2008, NIPE - Universidade do Minho.
- Brekke, K.R., A.L., Grasdal, et T.H. Holmås (2007)**, Regulation and Pricing of Pharmaceuticals: Reference Pricing or Price Cap Regulation?, CESifo Working Paper, CESifo GmbH.
- Civan, A. et Maloney M.T (2007)**, The Effect of Price on Pharmaceutical R&D« , Manuscrit.
- Danzon, P.M et H. Liu (1996)**, RP and physician drug budgets: the German experience in controlling health expenditure, Working Paper, The Warton School.
- Danzon, P.M et J.D. Ketchman (2004)**, Reference pricing of pharmaceuticals for medicare: Evidence from Germany and New-Zeeland. *Frontiers in Health Policy Research*, vol. 7, Cutler, D.M. et A.M. Garber (Eds;) NBER and MIT Press.
- Danzon, P.M et A. Epstein (2008)**, Effects of Regulation on Drug Launch and Pricing in interdependent Markets, NBER Working Paper No. 14041.
- DiMasi, J.A., R.W., Hansen, H.G. Grabowski, et L. Lasagna (1991)**, Cost of innovation in the pharmaceutical industry, *Journal of Health Economics* 10, 107-142.
- DiMasi, J.A., R.W. Hansen, et H.G. Grabowski (2003)**, The price of innovation: New estimates of Drug Development Costs, *Journal of Health Economics* 22, 151-185.
- Gardiol, L. et P.-Y. Geoffard (2006)**, Separating selection and incentive effects: an econometric study of Swiss health insurance claims data, in *Competitive failures in Insurance Markets*, P. A- Chiappori et C. Gollier (eds), MIT Press.
- Golec, J.H., et J.A. Vernon (2006)**, European pharmaceutical price regulation, firm profitability and R&D spending, NBER Working Paper 12676.
- Rand (2006)**, Research Highlight on the Health Insurance Experiment, *Rand Corporation Research Brief Series*.
- Tamblyn, P. et R. Laprise (2001)**, Adverse effects associated with prescription cost-sharing among poor and elderly persons, *JAMA* 285(4), 421-429.
- Vernon, J. (2005)**, Examining the link between price regulation and pharmaceutical R&D Investment", *Health Economics* 14, 1-16.