

## La diffusion des nouveaux antidiabétiques : une comparaison internationale

Sylvain Pichetti (Irdes), Catherine Sermet (Irdes), Saskia van der Erf (Cnamts)

La régulation de l'entrée de l'innovation pharmaceutique représente un enjeu d'importance en France, où la structure de consommation se distingue par la large place laissée aux médicaments les plus récents qui sont aussi souvent les plus chers. Les antidiabétiques qui représentent à la fois un enjeu de santé publique et un enjeu financier pour l'Assurance maladie n'échappent pas à cette règle. En effet l'analyse des données de consommation de cette classe montre encore la propension de la France à utiliser les molécules les plus récentes et onéreuses : en 2011, les gliptines représentaient 8,2 % des antidiabétiques oraux consommés en France contre 6,2 % en Allemagne, 5,8 % au Royaume-Uni et seulement 4 % en Australie.

Du point de vue des processus d'introduction et de diffusion de l'innovation, cette étude met en évidence une ligne de partage entre les pays qui pratiquent systématiquement l'évaluation économique comme l'Australie et le Royaume-Uni, et l'Allemagne qui l'utilise de façon plus occasionnelle ou la France depuis peu. Ces évaluations économiques peuvent impacter les conditions de prise en charge des médicaments à l'image du remboursement conditionnel des gliptines en Australie. Elles influencent également les recommandations à destination des professionnels de santé. Les recommandations professionnelles en Australie et au Royaume-Uni et les toutes nouvelles recommandations françaises hiérarchisent ainsi les traitements contre le diabète selon leur efficience.

**E**n 2000, sur les huit classes thérapeutiques les plus couramment utilisées - antibiotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, antiulcéreux, hypolipémiants, antihypertenseurs, antidiabétiques et antiasthmatiques -, la France occupait l'une des trois premières places européennes pour sept d'entre elles. En 2011, elle se classait parmi les trois premières pour seulement deux de ces huit classes (Essec Lir, 2012). Si la consommation pharmaceutique française s'inscrit désormais dans la moyenne haute des pays européens, elle continue néanmoins de se singu-

lariser par la place qu'elle accorde aux nouveaux médicaments. Dans plusieurs classes thérapeutiques en effet, statines, antihypertenseurs, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), antidiabétiques notamment, le coût de traitement élevé en France s'explique d'abord par une structure de consommation qui accorde une place importante aux derniers produits arrivés sur le marché (Balsan et Chambaretaud, 2002 ; Sabban et Courtois, 2007).

Ces nouveaux médicaments peuvent être source de progrès thérapeutiques

majeurs (antirétroviraux, IPP...), mais la plupart des nouvelles molécules n'apportent que peu ou pas de progrès thérapeutique. En 2011 par exemple, 91,6 % des médicaments évalués en première inscription ou en extension d'indication n'apportaient aucune amélioration du service médical rendu (HAS, 2012). Toutefois, l'arrivée de ces nouveaux médicaments se traduit souvent par un alourdissement des dépenses de santé, dès lors que la prescription se tourne préférentiellement vers les nouvelles

## Composition de la classe des antidiabétiques par groupe

Groupe	Principe(s) actif(s)	Autorisation de mise sur le marché (AMM)	Coût de traitement journalier en France <sup>1</sup> janvier 2013	Commentaires
Insulines	Insuline humaine et analogues... - rapides - semi rapides - lentes	Première utilisation thérapeutique de l'insuline en 1921	Prix variable selon la spécialité	-
Biguanides	Metformine	1959	0,28 €	Génériques
Sulfamides ou sulfonylurées	Glibenclamide, glipizide, glimepiride	1969	De 0,22 € à 0,36 €	Génériques
Inhibiteurs de l'alphaglucosidase ou IAG	Acarbose	1994	0,70 €	Génériques
Glinides, meglitinides	Repaglinide, nateglinide	1998	1,21 €	Génériques
Glitazones ou thiazolidinediones (agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ )	Rosiglitazone et pioglitazone	2000	-	<b>Retrait du marché</b> de la rosiglitazone en France, Allemagne et Royaume-Uni et de la pioglitazone en France
Gliptines ou inhibiteurs de la DPP-IV	Sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine	2007	De 1,51 € à 1,62 €	-
	Linagliptine	2011	Non commercialisé en France	-
GLP-1-agonistes (injectables)	Exenatide, liraglutide	2006 et 2009	3,67 €	-

<sup>1</sup> **Données :** Résumé des caractéristiques produits (RCP) Vidal en ligne. Les prix présentés sont des prix faciaux (prix publics TTC), ils ne tiennent pas compte des éventuelles remises pharmaceutiques.

**Sources :** Haute Autorité de santé (HAS) et Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), 2013.

molécules vendues à des prix élevés, au détriment des plus anciennes souvent génériquées dont les prix sont plus faibles. Or, si la diffusion de l'innovation peut être justifiée pour certaines indications thérapeutiques ciblées, rien n'impose que, dans une classe existante, les nouvelles molécules se substituent aux anciennes de façon systématique.

L'objectif de cette étude est de mettre en relation les données d'utilisation de la classe des antidiabétiques par type de molécule dans quatre pays (France, Allemagne, Royaume-Uni et Australie) avec les différents processus encadrant la diffusion de l'innovation pharmaceutique. Le choix de la classe des antidiabétiques s'est imposé d'abord pour des raisons de santé publique, la prévalence du diabète étant en progression dans la plupart des pays et, par ailleurs, en raison des enjeux financiers majeurs qu'elle représente. Ainsi, en France, en 2011, le montant remboursé pour les antidiabétiques avoisinait 1,2 milliard d'euros dont environ 650 millions d'euros pour les antidiabétiques oraux. La nouvelle génération des antidiabétiques oraux, les gliptines ou inhibiteurs de la DPP-IV, représentait près de 300 millions d'euros.

La classe des antidiabétiques se distingue, par ailleurs, par un rythme

d'innovation demeuré soutenu avec l'apparition de huit générations différentes de produits sur une période de quarante ans (tableau 1).

Les apparitions échelonnées au cours du temps des différentes molécules composant la classe des antidiabétiques se traduisent par des coûts de traitement journalier très différenciés, faibles pour les produits les plus anciens (de 0,22 € à 0,36 € pour les sulfamides) et plus élevés pour les GLP-1-agonistes injectables (3,67 €), derniers entrants de la classe des antidiabétiques. Dans une classe présentant une telle variabilité des coûts de traitement, la question de la diffusion de l'innovation n'est donc pas neutre du point de vue des dépenses occasionnées.

Le choix des pays de cette étude a été dicté par une volonté de représenter des systèmes différenciés du point de vue de la place accordée à l'évaluation médico-économique dans le processus d'introduction de l'innovation sur le marché et par la contrainte pesant sur la disponibilité des données de consommation (encadré Sources). Quatre pays ont ainsi été retenus (France, Allemagne, Royaume-Uni et Australie), les deux premiers se distinguant par une place plus récente accordée à l'évaluation médico-économique tandis que les deux autres

s'illustrent par une culture médico-économique plus profondément ancrée.

### Comparaison de l'utilisation des antidiabétiques

#### Davantage d'antidiabétiques oraux en France que dans les autres pays

Parmi les quatre pays étudiés, l'Allemagne était en 2011 le plus gros utilisateur d'antidiabétiques avec 74,5 doses journalières définies pour 1 000 habitants par jour (DDD/1 000 hab./jour) [encadré Sources], la dose journalière définie (ou *Defined Daily Dose* en anglais) se définissant comme la dose théorique permettant de traiter un adulte de 70 kg dans l'indication principale du produit (encadré Méthode). La France se place en deuxième position avec 69,3 DDD/1 000 hab./jour, devant le Royaume-Uni (60,1) et l'Australie (46,6) [tableau 2]. En termes de répartition entre antidiabétiques oraux et injectables, la France présente un profil plutôt atypique par rapport aux trois autres pays. En effet, la proportion des antidiabétiques oraux dans l'ensemble des antidiabétiques atteint 78,3 % en France. Elle est très supérieure à celle de l'Alle-

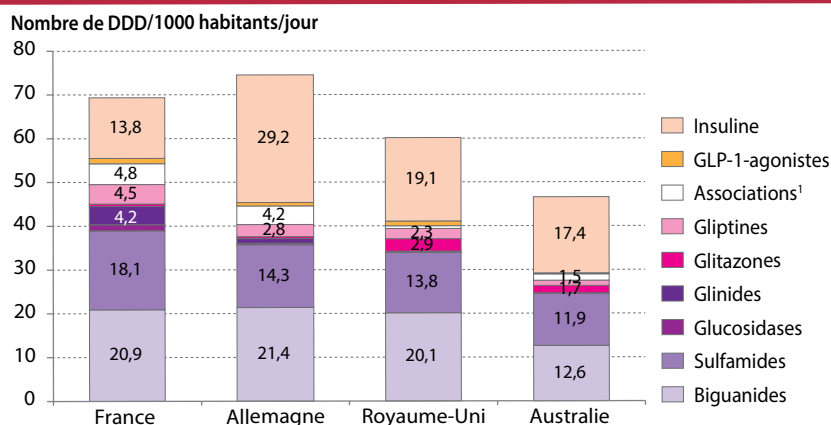
Ce *Questions d'économie de la santé* est extrait d'une étude au périmètre plus large réalisée en 2012 à la demande de la Cnamts qui visait à analyser les modalités de régulation de l'entrée de l'innovation pharmaceutique pour plusieurs classes de médicaments (antidiabétiques, anti-TNF alpha et vaccin contre le papillomavirus) dans plusieurs pays (France, Allemagne, Royaume-Uni et Australie). Cette étude sur les antidiabétiques a été rédigée en collaboration avec la Cnamts et est publiée sous double timbre : à l'Irdes, dans la collection *Questions d'économie de la santé* et à la Cnamts, dans la collection *Points de repère*. Elle s'inscrit dans le cadre des travaux menés à l'Irdes sur la régulation du médicament.

Allemagne, seulement 59,8 %, du Royaume-Uni, 66,5 %, et de l'Australie 62,2 %. En contrepartie, l'utilisation de l'insuline en France est faible : 20 % des DDD *versus* 31,7 % au Royaume-Uni, 39,1 % en Allemagne et 37,4 % en Australie.

Ainsi, la consommation d'insuline en France est seulement de 13,8 DDD/1 000 hab./jour, nettement inférieure à celle de l'Allemagne (29,2) et dans une moindre mesure à celle du Royaume-Uni (19,1) et de l'Australie (17,4) (graphique 1). Les autres antidiabétiques injectables, les tous nouveaux agonistes de la GLP-1 sont encore très peu diffusés et dépassent 1 DDD/1 000 hab./jour seulement en France et au Royaume-Uni. Ils n'étaient pas commercialisés en Australie avant 2011.

G1

## Consommation des antidiabétiques oraux en Defined Daily Dose (DDD) pour 1 000 habitants par jour en 2011



¹ Le groupe « Associations » comprend les associations de metformine avec des sulfamides, de metformine avec des glitazones et de metformine avec des gliptines.

Données : IMS-Health (Allemagne, France, Royaume-Uni), PBS et RPBS (Australie). Analyse de l'Irdes.

📄 Télécharger le fichier Excel® sur le site de l'Irdes.

À l'inverse, les antidiabétiques oraux sont particulièrement utilisés en France, avec un total de 54,3 DDD/1 000 hab./jour. Leur utilisation ne dépasse pas 44,6 DDD/1 000 hab./jour en Allemagne, 40,0 au Royaume-Uni et 29,0 en Australie.

Parmi les antidiabétiques oraux, la metformine (biguanide) est la plus consommée et ce, quel que soit le pays, mais le nombre de doses quotidiennes utilisées est beaucoup plus faible en Australie (12,6 DDD/1 000 hab./jour) que dans les trois pays européens étudiés (respectivement 20,9 pour la France, 21,4 pour

l'Allemagne et 20,1 pour le Royaume-Uni). Les sulfamides antidiabétiques sont la deuxième classe la plus utilisée : 18,1 DDD/1 000 hab./jour en France, 14,3 en Allemagne, 13,8 au Royaume-Uni et 11,9 en Australie.

Les trois autres classes sont nettement moins utilisées. La consommation de glinides, 4,2 DDD/1 000 hab./jour semble être une particularité française. Cette classe de médicaments est très peu utilisée en Allemagne, quasiment pas au Royaume-Uni et n'est pas commercialisée en Australie.

T2

## Ventes des antidiabétiques en Defined Daily Dose (DDD) en France, Allemagne, Royaume-Uni et Australie en 2011

Groupe	France		Allemagne		Royaume-Uni		Australie	
	En DDD pour 1000 hab./jour	% (DDD)	En DDD pour 1000 hab./jour	% (DDD)	En DDD pour 1000 hab./jour	% (DDD)	En DDD pour 1000 hab./jour	% (DDD)
Biguanides	20,88	38,5 %	21,38	48,0 %	20,12	50,3 %	12,63	43,6 %
Sulfamides	18,06	33,3 %	14,30	32,1 %	13,80	34,5 %	11,87	41,0 %
IAG (glucosidase)	1,41	2,6 %	0,35	0,8 %	0,07	0,2 %	0,12	0,4 %
Glinides	4,16	7,7 %	1,10	2,5 %	0,19	0,5 %	0,00	0,0 %
Glitazones	0,54	1,0 %	0,43	1,0 %	2,86	7,2 %	1,72	5,9 %
Gliptines	4,46	8,2 %	2,78	6,2 %	2,32	5,8 %	1,17	4,0 %
Associations¹	4,77	8,8 %	4,24	9,5 %	0,63	1,6 %	1,45	5,0 %
<b>Anti-diabétiques oraux</b>	<b>54,28</b>	<b>100,0 %</b>	<b>44,58</b>	<b>100,0 %</b>	<b>39,99</b>	<b>100,0 %</b>	<b>28,96</b>	<b>100,0 %</b>
		78,3 %		59,8 %		66,5 %		62,2 %
GLP-1-agonistes	1,22	1,8 %	0,78	1,0 %	1,06	1,8 %	0,18	0,4 %
Insuline	13,84	20,0 %	29,15	39,1 %	19,09	31,7 %	17,44	37,4 %
<b>Total</b>	<b>69,3</b>	<b>100,0 %</b>	<b>74,5</b>	<b>100,0 %</b>	<b>60,1</b>	<b>100,0 %</b>	<b>46,6</b>	<b>100,0 %</b>

¹ Le groupe « Associations » comprend les associations de metformine avec des sulfamides, de metformine avec des glitazones et de metformine avec des gliptines.

Données : IMS-Health (Allemagne, France, Royaume-Uni), PBS et RPBS (Australie). Analyse de l'Irdes.

📄 Télécharger le fichier Excel® sur le site de l'Irdes.

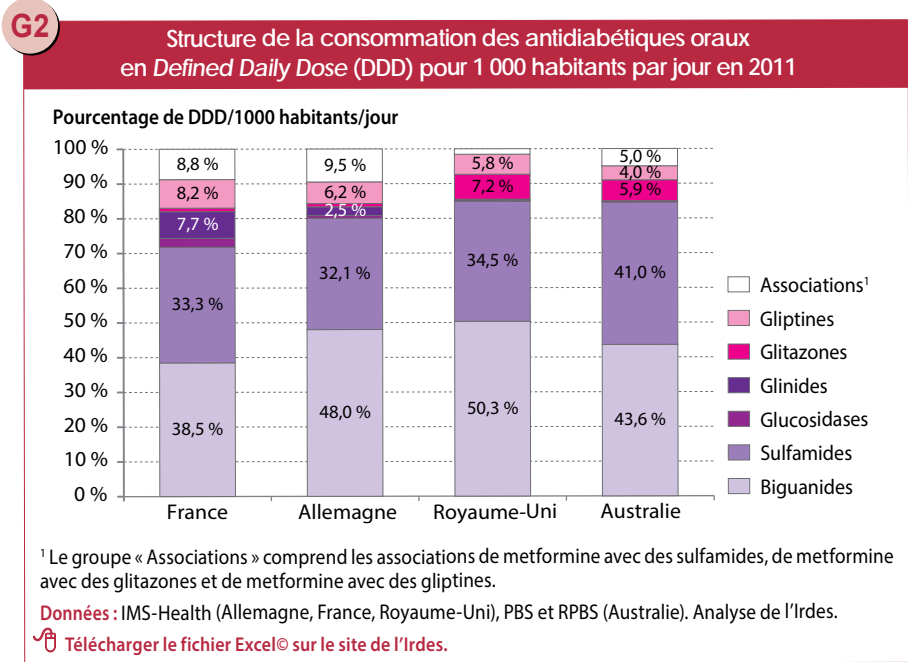
Les glitazones sont des molécules relativement récentes, mises sur le marché dans les années 2000, mais elles ont fait l'objet de mesures de retrait ou de précautions d'utilisation variables selon les pays. En 2011, le Royaume-Uni en était le plus gros consommateur (2,9 DDD/1 000 hab./jour).

Enfin, la France se distingue par sa forte consommation de gliptines (4,5 DDD/1 000 hab./jour contre 2,8 en Allemagne, 2,3 au Royaume-Uni et 1,2 en Australie). A ces quantités en monothérapie doivent s'ajouter, pour la France et l'Allemagne, des quantités non négligeables d'associations fixes d'une gliptine à la metformine (biguanide).

**Une consommation française qui laisse plus de place à des produits nouveaux plus chers**

L'analyse en structure met en évidence la propension de la France à l'utilisation des molécules les plus récentes et les plus onéreuses. Ainsi, en 2011, les gliptines représentaient 8,2 % des antidiabétiques oraux consommés en France contre 6,2 % en Allemagne, 5,8 % au Royaume-Uni et seulement 4 % en Australie (graphique 2). Si l'on cumule les monothérapies et les bithérapies contenant des gliptines, les nouveaux antidiabétiques oraux représentent 15 % de la prescription en France et en Allemagne et moitié moins au Royaume-Uni et en Australie.

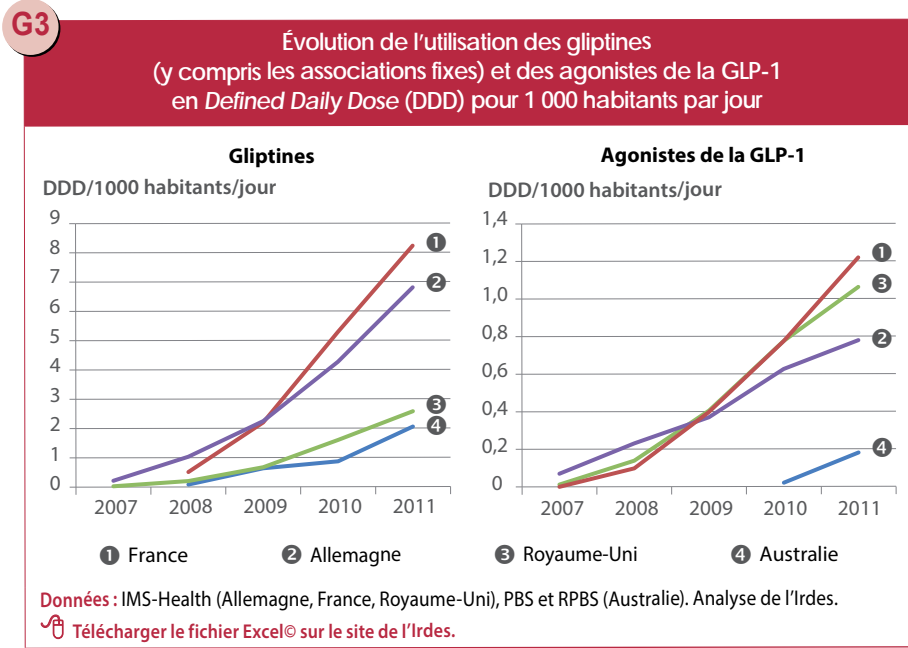
Par ailleurs, la croissance de la consommation des gliptines a été beaucoup plus forte en France et en Allemagne qu'en Australie et au Royaume-Uni. Introduites en Allemagne et au Royaume-Uni au même moment, en 2007, leur consommation progresse de façon modérée au Royaume-Uni pour atteindre 2,6 DDD/1 000 hab./jour en 2011 alors que la progression beaucoup plus rapide en Allemagne aboutit à une consommation de 6,8 DDD/1 000 hab./jour la même année (graphique 3). La progression de la consommation française de gliptines est encore plus rapide que la croissance allemande, car bien qu'introduites un an plus tard en France, leur consommation atteint 8,2 DDD/1 000 hab./jour en 2011. La courbe australienne de



progression de diffusion des gliptines semble, quant à elle, calquée sur la tendance observée au Royaume-Uni.

Une même tendance à l'adoption précoce et rapide a été observée pour les nouveaux antidiabétiques injectables. Pour ces médicaments, les quantités ont plus rapidement augmenté en France et au Royaume-Uni qu'en Allemagne. L'Australie est pour le moment nettement en retrait mais la diffusion n'a commencé qu'en 2010 et seul l'exenatide est pris en charge actuellement.

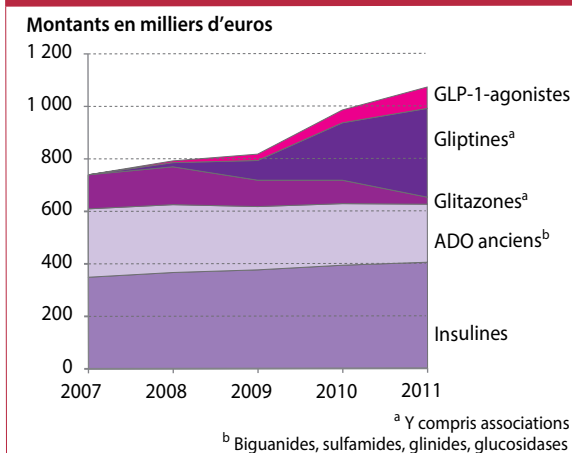
Cet effet d'adoption massive de l'innovation n'est pas sans conséquence sur les coûts, si l'on compare les coûts de traitement journalier des biguanides et des sulfamides (aux alentours de 0,30 €) à ceux des gliptines (de 1,50 € à 1,60 €) ou encore à ceux des GLP1-agonistes injectables (3,67 €). Le graphique 4 montre l'évolution des dépenses en France de 2007 à 2011. Trois groupes de médicaments contribuent à la rupture de tendance observée à partir de 2009 : les gliptines, les associations fixes comprenant des gliptines et les inhibiteurs de la GLP-1.





G4

### Évolution des coûts liés à l'utilisation des antidiabétiques en France de 2007 à 2011



Données : IMS-Health. Analyse de l'Irdes.

[Télécharger le fichier Excel® sur le site de l'Irdes.](#)

### Comparaison des processus d'introduction et de diffusion de l'innovation

Les comparaisons des données d'utilisation et de diffusion des nouveaux antidiabétiques oraux mettent en évidence une opposition entre deux ensembles de pays, France et Allemagne d'un côté se distinguant par une place plus importante aux antidiabétiques plus récents et donc plus coûteux, et Royaume-Uni et Australie de l'autre, avec une diffusion au contraire plus ciblée des nouveaux antidiabétiques. Ces résultats interrogent sur les processus d'accompagnement mis en œuvre lors de la mise sur le marché de nouveaux médicaments pour en assurer le bon usage et garantir l'efficacité de la prescription. La comparaison des différents systèmes permettra de repérer les divergences de pratiques entre les pays.

#### L'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est pas source de divergences entre les pays

À la première étape du processus, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) détermine la présence du médicament sur le marché national et précise le périmètre des indications thérapeutiques. Des restrictions plus ou moins fortes sur le champ des indications peuvent théoriquement conditionner la diffusion du médicament en le destinant à une utilisation restreinte ou élargie. Pour les pays

européens, les marges de variabilité sont néanmoins réduites par l'existence d'une procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché. L'AMM européenne n'a pas vocation à être personnalisée selon les pays, surtout pour les indications et posologies rigoureusement évaluées par des essais cliniques. En revanche, une marge de manœuvre peut être laissée à l'appréciation des pays s'agissant des conditions de prescription ou de délivrance. En

Australie, le Therapeutic Goods Administration (TGA) procède à la rédaction de l'autorisation de mise sur le marché (AusPAR : Australian Public Assessment Reports for prescription medicines) qui prévoit le périmètre des indications thérapeutiques et précise le dosage recommandé du médicament.

La comparaison des AMM européennes et australiennes des trois classes d'antidiabétiques les plus récentes ne met pas en évidence de différences en termes d'indications. Pour les gliptines (sitagliptine, vildagliptine et saxagliptine), il n'existe pas de différence entre les pays étudiés. Les glitazones, qui sont les prédécesseurs des gliptines auraient pu potentiellement être leurs principales concurrentes, mais à la suite d'une alerte sur l'augmentation du risque vasculaire, l'AMM de la rosiglitazone a été supprimée dans tous les pays, sauf en Australie. La deuxième glitazone sur le marché, la pioglitazone a, quant à elle, fait l'objet d'une alerte concernant un risque augmenté de cancer de la vessie. L'AMM de la pioglitazone a été suspendue en France, mais a été maintenue en Australie et au Royaume-Uni. En Allemagne, la pioglitazone est toujours sur le marché, même si le Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) a décidé de l'exclure du remboursement en 2010. Ces différents événements sur les glitazones constatés depuis 2006 se reflètent à travers la chute brutale des ventes en France et en Allemagne, la stagnation en Australie et la poursuite de la croissance au Royaume-Uni (graphique 5).

Concernant les indications des agonistes de la GLP-1, les différences entre l'Europe et l'Australie sont minimes. Pour l'exenatide, on note l'ajout de la mention par l'Australie d'un traitement antérieur par régime et exercice physique en préalable à une bithérapie ou une trithérapie. Pour le liraglutide, l'Australie ne mentionne pas la possibilité d'associer cette molécule avec les glitazones.

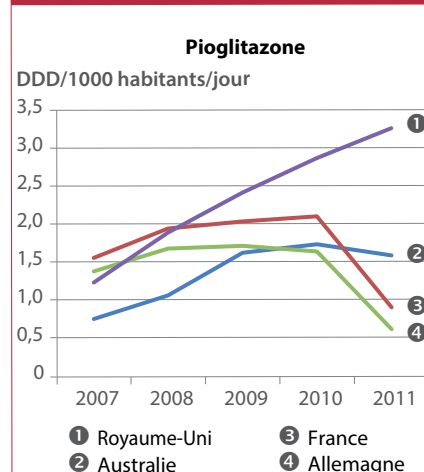
#### Les règles de remboursement ou de prise en charge sont déterminantes pour la diffusion

La comparaison entre les quatre pays de l'étude montre que les règles de prise en charge sont déterminantes pour la diffusion. Même autorisée sur les marchés par les autorités compétentes (European Medicines Agency (EMA) pour l'Europe, TGA pour l'Australie), une molécule qui n'est pas prise en charge ne sera pas utilisée.

Tous les pays utilisent l'évaluation économique, l'Australie et le Royaume-Uni de manière quasi systématique au contraire de l'Allemagne et de la France. Ainsi, le Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) australien évalue systématiquement le rapport coût-efficacité du médicament avant de

G5

### Évolution de l'utilisation de la pioglitazone en Defined Daily Dose (DDD) pour 1 000 habitants par jour



Données : IMS-Health (Allemagne, France, Royaume-Uni), PBS et RPBS (Australie). Analyse de l'Irdes.

[Télécharger le fichier Excel® sur le site de l'Irdes.](#)

décider de sa prise en charge et d'établir des règles de priorité. Au Royaume-Uni, le National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) a réalisé des évaluations médico-économiques nombreuses et fréquentes sur les antidiabétiques (une étude en 2004 sur la rosiglitazone, deux études en 2010 comparant gliptines et glitazones). En Allemagne, l'évaluation économique réalisée par l'Institute for Quality and Efficiency (IQWiG) n'intervient que dans des cas marginaux, si le médicament présente un bénéfice thérapeutique et ne peut donc être intégré à un groupe de référence déjà existant et si les négociations de prix organisées entre le GKV Spitzenverband (union des caisses d'assurance maladie allemandes) et le laboratoire pharmaceutique échouent. Aucune des gliptines et aucun des agonistes de la GLP-1 n'a bénéficié d'une évaluation économique. En France, l'évaluation économique apparue en 2012 n'a pas été appliquée aux antidiabétiques sur la période observée dans cette étude. En revanche, elle est partie intégrante des nouvelles recommandations publiées début 2013.

L'Australie se singularise des autres pays par la façon dont elle a utilisé les évaluations économiques pour moduler la prise en charge des antidiabétiques. À cet égard, l'exemple du liraglutide est caractéristique. Commercialisé au Royaume-Uni et en Allemagne depuis 2009, et en France depuis 2010, il n'a obtenu sa prise en charge en Australie qu'en mars 2013. Fin 2011, le laboratoire avait déjà soumis trois demandes au PBAC toutes refusées, le dernier refus argumentant que la supériorité en termes d'efficacité n'était pas démontrée et qu'il persistait des incertitudes sur le rapport coût-efficacité. Les conclusions de l'évaluation faite au Royaume-Uni sont divergentes de celles de l'Australie à la fois sur l'efficacité qui semble établie et sur le rapport coût-efficacité qui a pu être calculé avec précision (Davies *et al.*, 2012 ; Shyangdan *et al.*, 2011) et qui reste en dessous des seuils généralement considérés comme acceptables par le NICE (20 000 à 30 000 £).

En Australie, l'évaluation économique est également utilisée pour établir des règles de priorité. S'agissant des antidiabétiques, seuls la metformine, les

## SOURCES

Les informations sur les systèmes de santé, la régulation des prix et des remboursements, les recommandations, les outils d'information et d'aide à la description ont été obtenus par l'intermédiaire des sites internet des instances en charge de la régulation dans chacun des pays concernés, des sites internet des sociétés savantes sur le diabète, de sites spécialisés, ainsi que de documents de littérature grise et d'articles scientifiques (cf. Pour en savoir plus p. 8).

### Les données d'utilisation des antidiabétiques proviennent de deux sources

**Pour la France, le Royaume-Uni et l'Allemagne**, les données proviennent de la base internationale d'IMS-Health. IMS Health (Intercontinental Marketing Service Inc) est une société américaine de prestations et de consulting, orientée sur la fourniture d'informations relatives au marché, aux prescriptions, aux ventes et à la promotion des produits pharmaceutiques. Les données utilisées ici concernent les ventes de médicaments réalisées par les laboratoires pharmaceutiques et les grossistes répartiteurs aux officines. Ainsi, les ventes des produits pharmaceutiques ne passant pas par le circuit des officines, notamment celles destinées aux hôpitaux, ne sont pas prises en compte dans cette base. L'étude s'intéresse aux années 2006 à 2011. Les données de volume concernant le Royaume-Uni sont collectées à l'entrée en officine. Pour les deux autres pays, il s'agit de la sortie d'officine.

**Pour l'Australie**, les données proviennent des statistiques du Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) ainsi que du Repatriation Pharmaceutical Benefits Scheme (RPBS) qui prend en charge les médicaments de prescription en Australie. Il s'agit de toutes les prescriptions remboursées du PBS pour la population générale ainsi que du RPBS pour les vétérans. Ce champ exclut les prescriptions de médicaments non remboursés par le PBS (y compris l'hôpital), soit 5 % de l'ensemble des prescriptions.

sulfamides et les glucosidases sont pris en charge sans conditions tandis que les autres font l'objet d'une procédure de prescription spéciale. Les gliptines, l'exenatide, la pioglitazone et depuis peu le liraglutide sont soumis à la procédure dite *Authority Required streamlined*. Cette procédure requiert une prescription sur des ordonnances spéciales avec la mention d'un code permettant d'informer sur la nature du traitement (par exemple, bithérapie avec metformine ou sulfamide). La rosiglitazone est la seule molécule soumise à une procédure plus exigeante, dite *Authority Required* comprenant la prescription sur les mêmes ordonnances spéciales, mais nécessitant l'obtention d'une autorisation formelle avant la délivrance par le pharmacien. De plus, une bithérapie associant metformine et sitagliptine ne sera prise en charge en Australie que si le médecin est en mesure de prouver, par les informations qu'il renseigne dans le dossier médical, que son patient présente un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieur à 7 % en dépit d'un traitement déjà engagé à base de metformine ou de sulfamide.

Contrairement à l'Australie, les évaluations économiques réalisées au Royaume-Uni ne semblent pas conduire à établir des règles de priorité ailleurs que dans les recommandations qui incitent à la prescription des sulfamides *low-cost*.

En l'absence d'évaluation économique, les processus d'évaluation technologique sont utilisés en France et en Allemagne. En France, ils permettent de contrôler le prix ou les tarifs de remboursement des médicaments. Cette évaluation a ainsi permis de conclure à une amélioration du service médical rendu de niveau faible (ASMR IV) pour la sitagliptine, une absence d'ASMR pour vildagliptine et saxagliptine. Les agonistes de la GLP-1 ont également bénéficié d'une ASMR faible (de niveau IV) expliquant en partie un écart de prix par rapport aux glitazones ou aux glinides et un profil de diffusion très dynamique sur la période analysée. En Allemagne, l'évaluation technologique de la pioglitazone a conclu à l'absence de supériorité par rapport aux antidiabétiques de référence, ce qui a conduit le G-BA à prononcer son exclusion de la prescription et donc du remboursement. La linagliptine a également été réévaluée et le rapport conclut à l'absence de bénéfice thérapeutique ajouté.

Au total, seule l'Australie se différencie des autres pays par une prise en charge conditionnelle des gliptines, des glitazones et de l'exenatide et par un refus de prise en charge du liraglutide. L'Allemagne, le Royaume-Uni et la France prennent en charge tous les antidiabétiques sans conditions particulières.

### Des divergences notables concernant les recommandations à destination des professionnels de santé

En France, les recommandations du traitement médicamenteux des patients diabétiques par la Haute Autorité de santé (HAS) de 2006 ont été retirées fin 2010 et de nouvelles recommandations viennent d'être publiées début 2013. Ce sont donc les instructions qui figurent dans les recommandations de 2006 et dans le guide des affections de longue durée (ALD) de 2007 qui ont été considérées dans cette comparaison, l'analyse portant sur l'utilisation des antidiabétiques jusqu'en 2011.

Les recommandations à destination des professionnels de santé rendent compte tout d'abord de différences d'appréciation médicale selon les pays. Cette diversité se traduit par la préconisation de seuils de déclenchement du traitement différents. Dans les recommandations françaises, la monothérapie est préconisée dès un niveau d'HbA1C de 6 % alors que le déclenchement de la monothérapie n'est activé qu'à partir d'un taux de 6,5 % en Allemagne. Par ailleurs, les recommandations reposent sur des critères distincts. En France et en Allemagne, elles sont assises sur les seuils d'HbA1C alors qu'elles sont échelonnées en fonction du surpoids ou de l'obésité du patient au Royaume-Uni. On y prescrit de la metformine si le

patient est en surpoids ou obèse, et de la metformine ou sulfamide sinon.

Par ailleurs, les études médico-économiques sont déterminantes pour les recommandations au Royaume-Uni et en Australie. Le traitement de première intention est ainsi orienté vers les sous-classes les plus anciennes, qui abritent les produits les moins onéreux : la metformine uniquement en Australie, et la metformine ou un sulfamide, et en priorité le moins cher, au Royaume-Uni. En Australie et au Royaume-Uni, les recommandations proposent systématiquement une hiérarchisation des molécules à chaque stade du traitement, au contraire des recommandations françaises de 2006 qui permettaient le choix de n'importe quelle molécule. (Afssaps et HAS, 2006 ; Diabetes Australia, 2012 ; HAS, 2007 ; The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2008). Notons que les nouvelles recommandations françaises de janvier 2013 laissent moins de marge de manœuvre aux médecins en préconisant les molécules les moins onéreuses (HAS et ANSM, 2013).

### La diffusion plus ou moins large d'outils d'information et d'aide à la prescription

Dans cette partie, l'analyse rétrospective n'étant pas possible, les commentaires sont basés sur les outils existant en 2012 et début 2013. Il existe une

forte variabilité en termes d'existence et de diffusion d'outils d'information et d'aide à la prescription selon les pays considérés. Quel que soit le pays, les recommandations sont en effet diffusées sur le site des autorités en charge de les réaliser, mais certains pays vont plus loin. Jusqu'en 2013, le Royaume-Uni se distinguait par l'abondance de l'offre d'outils émanant des autorités de santé à destination des médecins, qu'il s'agisse d'encourager une prescription efficiente (outil interactif des parcours de soins du NICE au Royaume-Uni<sup>1</sup>) ou d'aider à la mise en œuvre des recommandations (Guidance NICE<sup>2</sup>). Partout, les recommandations sont relayées par les sociétés savantes (Association of British Clinical Diabetologists<sup>3</sup>, Royal Australian College of General Practitioners, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)<sup>4</sup>, Société Francophone de diabétologie<sup>5</sup>), mais ce relais peut être plus ou moins dynamique comme en Australie où un outil d'accompagnement à l'implémentation des recommandations<sup>6</sup> est proposé, ou encore en Allemagne où la DDG offre une formation complémentaire aux diabétologues leur permettant d'obtenir le titre de « diabétologues certifiés DDG ». En Australie, l'association de patients diabétiques, Diabetes Australia<sup>7</sup>, diffuse même des informations à destination des professionnels de santé. Enfin, certaines autorités en charge des recommandations ont mis en place des outils à destination des patients : informations sur les recommandations<sup>8</sup> ou standards de qualité des soins<sup>9</sup> du NICE au Royaume-Uni, fiches d'information de l'IQWIG<sup>10</sup> en Allemagne. Au Royaume-Uni, depuis les années 1980, un triangle noir sur l'emballage et la notice signale les médicaments qui sont sous surveillance intensive. Cette mesure vient d'être étendue à l'ensemble des pays européens et l'EMA

## MÉTHODE

### Méthodologie de comparaison des consommations de médicaments

Les quatre pays impliqués ici présentant des tailles de population diversifiées (en 2011, 22,6 millions d'habitants en Australie (Australian Bureau of Statistics, 2012), 63,2 millions au Royaume-Uni (Office for National Statistics, 2012), 65,1 millions en France (Bellamy et Beaumel, 2013) et 81,8 millions d'habitants en Allemagne (Statistisches Bundesamt, 2012)). L'analyse s'appuie sur des indicateurs par habitant qui neutralisent ces différences. Les résultats sont exprimés selon deux indicateurs : la Defined Daily Dose (DDD) constitue une unité de comparaison proposée et recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (World Health Organisation, 2012) qui représente la dose théorique pour traiter un adulte de 70 kg dans l'indication principale du produit. Le recours à la DDD permet de rendre comparables les niveaux de consommation entre les pays. Un autre indicateur, basé sur les unités standards, est également quelquefois mobilisé dans les comparaisons internationales de consommation de médicaments (Viens *et al.*, 2007). Il rapporte le nombre d'unités écoulées définies comme les plus petites doses communes d'un produit (par exemple : le comprimé, la cuillère à café pour un sirop...). Une des limites de ce type d'indicateur est « que la plus petite dose commune dans un pays n'est pas nécessairement la même dans un autre pays puisqu'elle résulte des formes pharmaceutiques commercialisées qui peuvent être différentes d'un pays à l'autre » (Viens *et al.*, 2007). La comparaison des structures de consommation présentées en DDD pour 1 000 habitants d'un côté et celles en unités standards de l'autre met en évidence des différences de prescription selon les pays. Au Royaume-Uni par exemple, on observe une forte prescription de biguanides en unités standards alors que la prescription des biguanides en DDD apparaît au contraire plutôt faible. Cette observation paradoxale révèle une pratique de prescription plus orientée vers les faibles dosages de metformine au Royaume-Uni, ce qui explique à la fois la faible proportion des DDD et la forte proportion des unités standards.

Dans cette étude, les données sont pour l'essentiel présentées en DDD pour 1 000 habitants par jour.

<sup>1</sup> <http://pathways.nice.org.uk/pathways/diabetes>

<sup>2</sup> <http://guidance.nice.org.uk/CG66>

<sup>3</sup> <http://www.diabetologists-abcd.org.uk/home.htm>

<sup>4</sup> <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/ueber-uns.html>

<sup>5</sup> <http://www.sfdiabeto.org/>

<sup>6</sup> [http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Diabetes/cat1\\_rapidpdsacycles.pdf](http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Diabetes/cat1_rapidpdsacycles.pdf)

<sup>7</sup> <http://www.diabetesaustralia.com.au/en/For-Health-Professionals>

<sup>8</sup> <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44323/44323.pdf>

<sup>9</sup> <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13827/60174/60174.pdf>

<sup>10</sup> <http://www.gesundheitsinformation.de/hormone>



a publié le 25 avril 2013 une première liste des produits sous surveillance<sup>11</sup>.

En France, entre mai 2011 et janvier 2013, le seul outil à la disposition des médecins sur le site de la HAS était le guide ALD<sup>12</sup> dont les informations n'avaient pas été rafraîchies depuis 2007. En revanche, les nouvelles recommandations publiées en 2013 sont accompagnées de nombreux outils à destination des médecins (algorithme, application interactive pour appliquer les recommandations à chaque patient...) ou des patients (vidéo)<sup>13</sup>.

\* \* \*

La gestion de l'arrivée de nouveaux médicaments est devenue essentielle à la régulation des systèmes de santé. Un risque réel existe, en effet, d'une diffusion trop rapide des nouveaux médicaments sans l'accompagnement nécessaire permettant de garantir leur bonne utilisation, en conformité aux recommandations en termes de qualité et/ou d'efficacité. La littérature internationale se fait l'écho de ces préoccupations et propose des modèles de management de l'entrée des nouveaux médicaments incluant des activités de régulation à trois niveaux : 1-avant la mise sur le marché, avec des études d'impact budgétaire et le *horizon scanning* consistant à repérer les molécules sur le point d'entrer sur les marchés, 2-au moment du lancement des médicaments, avec les évaluations cliniques et économiques et les procédures de prise en charge ou de remboursement, et enfin, 3-après la mise sur le marché, avec les études post-AMM sur la prescription, les recommandations de pratiques et la diffusion d'outils d'aide à la prescription (Godman *et al.*, 2012).

L'exemple des nouveaux antidiabétiques montre que les pratiques sont très diversifiées selon les pays et met en évidence une ligne de partage entre les pays qui ont mis en place de nombreuses mesures ou processus d'accompagnements de

l'entrée des nouveaux médicaments (Royaume-Uni et Australie) et ceux où ces pratiques sont moins développées (France et Allemagne). Récemment, l'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux qui ont soulevé de nombreuses questions sur leur sécurité, leur diffusion et leur coût, a confirmé ce constat (Malmström *et al.*, 2013). En France, l'arrivée programmée de nouvelles

molécules de plus en plus sophistiquées et de plus en plus onéreuses doit être l'occasion d'une réflexion afin de proposer des nouveaux outils de régulation. Les exemples étrangers et la littérature semblent montrer que l'on peut favoriser l'accès aux nouvelles technologies tout en garantissant la sécurité des patients, la qualité et l'efficacité des prescriptions. ♦

## POUR EN SAVOIR PLUS

- Afsaps, HAS (2006). « Traitement médicamenteux du diabète de type 2, recommandation de bonne pratique, recommandation professionnelle ». In Afsaps, HAS (Eds.), pp.1-45.
- Australian Bureau of Statistics (2012). *Australian Demographic Statistics*.
- Balsan D., Chambaretaud S. (2002). « Les ventes d'anti-acides et d'anti-ulcéreux depuis vingt ans : des substitutions en faveur des médicaments les plus récents ». *Etudes et Résultats*, (172).
- Bellamy V., Beaumel C. (2013). « Bilan démographique 2012 : la population croît, mais plus modérément ». *Insee Première*, n° 1429 (janvier 2013), 1-4.
- Davies M.J., Chubb B.D., Smith I.C., Valentine W.J. (2012). "Cost-Utility Analysis of Liraglutide Compared with Sulphonylurea or Sitagliptin, All as Add-On to Metformin Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus". *Diabet. Med.*, 29 (3), 313-320.
- Diabetes Australia, T.R.A.C.o.G.P. (2012). "Diabetes Management in General Practice, Guidelines for Type 2 Diabetes 2011-2012". In T.R.A.C.o.G.P. *Diabetes Australia* (Ed.), pp.1-92.
- Essec Lir (2012). *Dix ans de consommation du médicament en France*.
- Godman B., Paterson K., Malmström R.E., Selke G., Fagot J.P., Mrak J. (2012). "Improving the Managed Entry of New Medicines: Skaring Experiences across Europe". *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, vol. 12 (4), pp. 439-441.
- HAS (2007). *Guide-Affection de Longue durée, Diabète de type 2*. Haute Autorité de santé (HAS), pp. 1-25.
- HAS (2012). « Rapport d'activité 2011 » - Commission de transparence. Paris : Haute Autorité de santé (HAS), pp.1-96.
- HAS, ANSM (2013). *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2*.
- Malmström R.E., Godman B., Baumgärtel C., Bennie M., Bishop I., Brzezinska A., Bucscis A., Campbell S., Ferrario A., Finlayson A.E., Fürst J., Garuoliene K., Gomes M. (2013). "Dabigatran-A Case Study Demonstrating the Need for Comprehensive Approaches to Optimize the Use of New Drugs". *Frontiers in Pharmacology*, 4(39), pp. 1-29.
- Office for National Statistics (2012). "2011 Census: Population Estimates for the United Kingdom", 27 March 2011. *Statistical Bulletin*.
- Sabban C., Courtois J. (2007). Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments. *Points de repère*, n° 12.
- Shyangdan D., Cummins E., Royle P., & Waugh N. (2011). "Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes". *Health Technol. Assess.*, 15 Suppl 1 77-86.
- Statistisches Bundesamt (2012). *Statistisches Jahrbuch Deutschland 2012*.
- The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2008). *Type 2 Diabetes, National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care* (update): Royal College of Physicians, pp.1-278.
- Viens G., Levesque K., Chahwakilian P., El Hasnaoui A., Gaudillat A., Nicol G., et Crouzier C. (2007). *Évolution comparée de la consommation de médicaments dans cinq pays européens entre 2000 et 2004 : analyse de sept classes pharmaco-thérapeutiques* : Essec.
- World Health Organisation (2012). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013*.

<sup>11</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/04/WC500142466.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142466.pdf)

<sup>12</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_419389/ald-n8-diabete-de-type-2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419389/ald-n8-diabete-de-type-2)

<sup>13</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2)

IRDES

INSTITUT DE RECHERCHE ET DOCUMENTATION EN ÉCONOMIE DE LA SANTÉ •  
10, rue Vauvenargues 75018 Paris • Tél. : 01 53 93 43 02 • Fax : 01 53 93 43 07 •  
[www.irdes.fr](http://www.irdes.fr) • Email : [publications@irdes.fr](mailto:publications@irdes.fr)

Directeur de la publication : Yann Bourgueil • Rédactrice en chef technique : Anne Evans •

Secrétaire de rédaction : Anna Marek • Correctrice : Martine Broïdo •

Premier maquettiste : Franck-Séverin Clérembault • Assistant à la mise en page : Damien Le Torrec •

Imprimeur : Déjà-Link (Stains, 93) • Dépôt légal : juin 2013 • Diffusion : Sandrine Béquignon, Suzanne Chriqui •

Abonnement annuel : 60 € • Prix du numéro : 6 € • ISSN : 1283-4769.