



HAL
open science

Essais sur les relations laboratoire-médecins et la concurrence entre princeps et génériques

Hancito Garçon

► **To cite this version:**

Hancito Garçon. Essais sur les relations laboratoire-médecins et la concurrence entre princeps et génériques. Economies et finances. Université de Lille, 2023. Français. NNT : 2023ULILA003 . tel-04284564

HAL Id: tel-04284564

<https://theses.hal.science/tel-04284564v1>

Submitted on 14 Nov 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DES SCIENCES ÉCONOMIQUES, SOCIALES ET DES TERRITOIRES

Ecole doctorale SESAM – ED n° 73

Lille Économie Management (LEM) – UMR 9221

Discipline : Sciences Économiques

Essais sur les relations laboratoire-médecins et la concurrence entre
princeps et génériques

THÈSE DE DOCTORAT

Préparée par :

Hancito GARÇON

Pour l'obtention du grade de :

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE

Soutenue publiquement le 14 Mars 2023



Direction de thèse :

Anne-Laure SAMSON, Professeure des Universités, Université Paris 2 Panthéon-Assas, *Co-directrice de thèse*

Jean-Michel JOSSELIN, Professeur des universités, Université de Rennes I, *Co-directeur de thèse*

Jury de thèse :

Nicolas SIRVEN, Professeur des Universités, EHESP – Institut du Management, *Rapporteur*

Izabela JELOVAC, Directrice de recherche, Centre National de la Recherche Scientifique, *Rapporteuse*

Étienne BILLETTE de VILLEMEUR, Professeur des Universités, Université de Lille, *Président du jury*

Bruno VERSAEVEL, Professeur, EM Lyon Business School, *Examineur*

Anne-Laure SAMSON, Professeure des Universités, Université Paris 2 Panthéon-Assas, *Co-directrice de thèse*

Jean-Michel JOSSELIN, Professeur des universités, Université de Rennes I, *Co-directeur de thèse*

Cette thèse a été financée par la Région des Hauts-de-France et l'Université de Lille

Remerciements

Cette thèse couronne un peu plus de 3 ans et demi de travaux de recherche. Elle représente une destination, mais comme on dit souvent, le chemin parcouru est tout aussi important que la destination elle-même. Ainsi, je tiens à remercier chaleureusement les personnes que j'ai rencontré tout au long de ce chemin.

En ce sens, j'adresse en premier lieu mes remerciements à ma direction de thèse Anne-Laure SAMSON et Jean-Michel JOSSELIN. Vos remarques, conseils et suggestions ont largement contribué à la réalisation de cette thèse. Je ne ferai pas justice à Étienne FARVAQUE si je ne l'ajoutait pas dans la direction de thèse, en effet l'évènement déclencheur de cette aventure est le courrier électronique que je lui avait envoyé pour manifester mon intérêt pour le sujet de thèse. Depuis, ce jour il a été toujours là pour discuter, relire mes travaux et me faire des suggestions. Merci Anne-Laure, Jean-Michel et Étienne nos points de thèse ont modifié pour toujours ma façon d'aborder les questions.

Je tiens aussi à exprimer toute ma gratitude envers Izabela JELOVAC, Nicolas SIRVEN, Bruno VERSAEVEL et Étienne BILLETTE de VILLEMEUR qui composent le jury de thèse pour avoir accepté d'y prendre part. Merci pour le temps que vous avez consacré à la lecture ma thèse. Je remercie aussi Jérôme FONCEL pour sa participation à mon CSI.

Je tiens spécialement à remercier Bruno V. pour les discussions enrichissantes que nous avons eu sur le marché des médicaments et ses remarques, ô combien, pertinentes sur la modélisation théorique. Les fruits de ces discussions se reflètent sans aucun doute dans cette thèse. Je ne saurai passer sous silence l'apport d'Étienne B.V. dans les contributions théoriques de ce travail. Merci beaucoup pour ces après-midi où je vous ai empêché de travailler en discutant de modélisation avec vous. J'en profite par la même occasion pour remercier Anderson CAMILLE et Jean Sergo ALMONORD que j'ai empêché à maintes reprises de voir leur directeur de thèse au cours de ces après-midi.

Je remercie également les participants des JESF de 2019 et 2022 et du séminaire d’Hospinnomics pour leurs questions et suggestions qui ont permis d’améliorer ce travail. Avec mention spéciale, bien sûr, pour Sandrine JUIN, Lise ROCHAIX et Izabela JELOVAC (une deuxième fois).

Je tiens également à remercier tous les autres doctorants et docteurs. Ceux qui m’ont accueilli quand je suis arrivé au laboratoire : Thomas, Valentine, Laura, Nicolas O., Maqsood, Céline, Stéphanie, Raphaël et Hira. Ceux qui sont arrivés en même temps que moi : Yoan, Ifodenet, Aniss, Votsoma. Ceux qui sont arrivés après moi : Élie, Océane, Muriel, Martin H., Martin V, Nur, Mikaël, Audrey, Alicia, Elina, Mamadou. Merci aussi à Fahariat et Raawa du 018. Une page se tourne on en écrira d’autres.

Je remercie également ma famille qui malgré les milliers de kilomètres qui nous séparent m’a offerte son soutien inconditionnel.

Ma thèse ayant été rédigée avec des outils open source, je tiens à remercier tous ces contributeurs invisibles dont l’apport indirect a été crucial. Ce travail leur est dédié.



RÉSUMÉ

Cette thèse, composée de 4 chapitres, s'articule autour de deux grands thèmes : l'impact des relations laboratoires-médecins sur le système de santé et les implications de la concurrence entre les médicaments de marque (princeps) et leurs génériques en France. Le premier chapitre évalue l'influence des avantages et rémunérations versés par les laboratoires pharmaceutiques aux médecins sur les pratiques de prescriptions de ces derniers. Nous observons une influence forte des laboratoires : 1 euro supplémentaire investi dans la promotion des ventes auprès de l'ensemble des médecins libéraux d'une région pourrait rapporter un peu plus de 5,15 euros de ventes. La discussion qui s'ensuit conduit à interpréter cette relation comme révélatrice de pratiques commerciales plus « abusives » que « positives », i.e., non nécessairement tournées vers la délivrance de médicaments permettant des gains en santé.

Le deuxième chapitre étudie la stratégie de ciblage des médecins par l'industrie pharmaceutique. En effet, les résultats obtenus dans le premier chapitre laissent supposer que les médecins ne sont pas contactés de manière aléatoire. Il y a donc des profils de médecins qui intéresseraient plus les laboratoires que d'autres. Les résultats obtenus suite à l'estimation d'un modèle de biais de sélection montrent que les laboratoires ciblent les médecins ayant une grosse influence dans le système de santé. On retrouve dans le profil cible des médecins de sexe masculin, préférentiellement des professeurs exerçant au sein des Centres Hospitaliers Régionaux et Universitaires (CHRU) ou dans des centres spécialisés dans la lutte contre le cancer. Le fait d'exercer en centre-ville est aussi corrélé à des montants reçus plus élevés.

Le troisième chapitre aborde la question de la gestion du cycle de vie des princeps en analysant l'effet de la concurrence des génériques sur les parts de marché de ces derniers après l'expiration des brevets. Utilisant un modèle de durée, on a modélisé le temps écoulé (en mois) après l'arrivée de la concurrence générique pour la perte de 25%, 50% et 75% de parts de marché pour les princeps. Nos résultats montrent que le positionnement du princeps en termes de prix par rapport aux génériques, le nombre de concurrents générique ainsi que la réglementation jouent un rôle important dans le maintien ou non des parts de marché des princeps dans le temps.

Enfin dans le quatrième chapitre on analyse l'optimalité du prix des princeps dans le sens qu'il maximise leur profit. Dans le chapitre 3, on a observé d'une part une perte de parts de marché continu pour le princeps

suite à l'arrivée de la concurrence des génériques. Et d'autre part qu'une réduction du prix des princeps pouvait réduire la vitesse de la perte de parts de marché indiquant que les princeps devraient baisser leur prix pour faire face à la concurrence. Toutefois, ce n'est pas ce qui est observé, en réalité les princeps coûtent en moyenne 45% plus cher que leurs génériques 24 mois après le début de la concurrence. A l'aide d'une modélisation théorique, alliée à une modélisation empirique on a trouvé que dans la grande majorité des cas les prix des princeps sont optimaux et les laboratoires n'ont pas intérêt à baisser leurs prix et négocieront avec le CEPS le prix le plus élevé possible. Ces résultats ont des implications sur la réglementation du marché car la sécurité sociale sera obligé de rembourser des médicaments plus chers pendant que des alternatives moins chers existent. Une application systématique du TFR serait-elle la solution? Ce n'est pas évident car à long terme cela pourrait avoir des effets néfastes sur le marché des médicaments.



ABSTRACT

This four chapter thesis, revolves around two main themes : the impact of relations between physicians and pharmaceutical firms on the healthcare system and the implications of the competition between branded drugs and their generics in France. The first chapter assesses the influence of the gifts and remunerations paid by pharmaceutical firms to physicians on their dispensing practices. We find a strong influence coming from the pharmaceutical industry : 1 additional euro invested in sales promotion to all self-employed doctors in a region could bring in a little more than 5.15 euros in sales. The discussion leads to interpret this relationship as revealing more « abusive » than « positive » commercial practices, i.e., not necessarily oriented towards the delivery of drugs allowing health gains.

The second chapter studies the strategy of targeting physicians by the pharmaceutical industry. Indeed, the results obtained in the first chapter suggest that doctors are not contacted randomly. There are therefore profiles of doctors who would interest the pharmaceutical firms more than others. The results obtained following the estimation of a sample selection model show that pharmaceutical firms target physician with a great influence in the healthcare system. We find that pharmaceutical firms target male doctors, preferably professors working in Regional and University Hospitals (CHRU) or in health centers specialized in the fight against cancer. The fact that the physicians is practicing in the city center is also correlated with higher amounts from the pharmaceutical industry.

The third chapter addresses the question of the life cycle management of originators by analyzing the effect of generic competition on the market shares of the latter after the patents expiration. Using a duration model, we modeled the time elapsed (in months) after the arrival of generic competition for the loss of 25%, 50% and 75% of market share for originators. Our results show that the positioning of the originator in terms of price compared to generics, the number of generic competitors as well as the regulations play an important role in whether or not the market share of originators is maintained over time.

Finally in the fourth chapter we analyze the optimality of the price of originators in the sense that it maximizes their profit. In chapter 3, we observed on one hand a continuous loss of market share for the originator following the arrival of generic competition. And on the other hand that a reduction in the price of the originators could reduce the speed of the loss of market share indicating that the originators should lower their price to face the competition. However, this is not what is observed, in reality originators cost on average 40% more than their generics 24 months after the start of competition. Using a theoretical model, combined with

an empirical model, we found that in the vast majority of cases the prices of originators are optimal and the pharmaceutical firms have no interest in lowering their prices and will negotiate the price with the CEPS as high as possible. These findings have implications for market regulation as the national social security will have to reimburse more expensive drugs while cheaper alternatives exist. Would a systematic application of the TFR be the solution? This is not obvious because in the long run it could have harmful effects on the drug market.



Le chapitre : « *Je ne tromperai jamais leur confiance* » : *L'influence des laboratoires sur les prescriptions médicales en France* a été co-écrit avec **Etienne Farvaque** et **Anne-Laure Samson**. Ce chapitre a été l'objet d'une publication dans la Revue d'Economie Politique (REP) 132 (2) mars-avril 2022.

Le chapitre : *Curing is my business . . . and business is good : Which physicians do pharmaceutical companies pay in France? And how much?* a été co-écrit avec **Etienne Farvaque** et **Anne-Laure Samson**

Je suis le seul auteur des chapitres :

« *Princeps contre génériques : analyse du marché des médicaments en France après l'arrivée de la concurrence* »

et

« *Princeps contre génériques : stratégie de prix et implications pour la réglementation du marché des médicaments en France* »

Table des matières

REMERCIEMENTS	iii
TABLE DES MATIÈRES	iv
TABLE DES FIGURES	vi
LISTE DES TABLEAUX	o
I « JE NE TROMPERAI JAMAIS LEUR CONFIANCE » :	
L'INFLUENCE DES LABORATOIRES SUR LES PRESCRIPTIONS MÉDICALES EN FRANCE	8
1.1 Introduction	8
1.2 Revue de littérature	11
1.3 Collecte et traitement des données	15
1.3.1 Données mobilisées	15
1.3.2 Base de données finale et champ conservé	17
1.4 Statistiques descriptives	19
1.5 Spécification économétrique	23
1.6 Résultats	26
1.6.1 Résultats principaux	26
1.6.2 Explorations additionnelles	31
1.7 Discussion	33
1.8 Conclusion	35
INTRODUCTION GÉNÉRALE	8
2 CURING IS MY BUSINESS . . . AND BUSINESS IS GOOD : WHICH PHYSICIANS DO PHARMACEUTICAL COMPANIES PAY IN FRANCE? AND HOW MUCH?	37
2.1 Introduction	37

2.2	Data	41
2.2.1	Data extraction	41
2.2.2	Final sample	42
2.3	Descriptive statistics	43
2.4	Econometric Modeling	48
2.5	Results	50
2.6	Conclusion	58
3	PRINCEPS CONTRE GÉNÉRIQUES : ANALYSE DU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS EN FRANCE APRÈS L'ARRIVÉE DE LA CONCURRENCE	59
3.1	Introduction	59
3.2	Marché des médicaments et cadre réglementaire en France	62
3.2.1	Le cycle de vie du médicament	62
3.2.2	La commercialisation d'un médicament en France	64
3.2.3	La réglementation du marché des médicaments en France	64
3.3	Revue de littérature	67
3.4	Données et traitements	71
3.4.1	Médicam	71
3.4.2	Base de données des médicaments et des informations tarifaires (BDM-IT)	71
3.4.3	Traitement	72
3.5	Statistiques descriptives	76
3.5.1	Estimation de la survie avec l'estimateur de Kaplan-Meier	78
3.5.2	Dynamique du marché après l'arrivée de la concurrence	80
3.6	Modélisation	84
3.6.1	Spécification économétrique	85
3.6.2	Résultats	86
3.6.3	Estimations alternatives	90
3.7	Discussion	93
4	PRINCEPS CONTRE GÉNÉRIQUES : STRATÉGIE DE PRIX ET IMPLICATIONS POUR LA RÉGLE- MENTATION DU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS EN FRANCE	97

4.1	Introduction	97
4.2	Revue de littérature	100
4.3	Modélisation théorique	104
4.3.1	L'évolution de la demande	106
4.4	Données et modélisation empirique	110
4.4.1	Données et traitements	110
4.4.2	Modélisation empirique	110
4.5	Résultats	113
4.5.1	Estimation des paramètres et simulation du profit	113
4.5.2	Analyse de la fidélité des patients	115
4.6	Discussion	119
 CONCLUSION GÉNÉRALE		 125
 BIBLIOGRAPHIE		 133
 ANNEXE A ANNEXE DU CHAPITRE 1		 135
A.1	Processus de traitement	136
A.2	Distribution des paiements reçus par les médecins et du montants des ventes	137
A.3	Estimation du modèle (1) – significativité de la différence entre catégories de médecins	138
A.4	Estimations supplémentaires	140
 ANNEXE B ANNEXE DU CHAPITRE 2		 143
B.1	Probit models for the first step of the Heckman two-step model	145
B.2	Test of the selection variable	149
B.3	Quantile regressions	151
 ANNEXE C ANNEXE DU CHAPITRE 3		 171
C.1	Annexes	171
C.1.1	Modèle avec carré du nombre de concurrents	172
C.1.2	Modèle avec écart de prix	173
C.1.3	Modèle avec le carré de l'écart de prix	173
C.1.4	Modèle avec l'écart de prix par catégorie	174

C.1.5	Modèle avec le logarithme du rapport des prix	175
C.1.6	Modèle avec le logarithme du nombre moyen de concurrents génériques sur la période	176
C.1.7	Modèle avec le logarithme du rapport des prix et du nombre moyen de concurrents génériques sur la période	176
C.1.8	Modèle avec inclusion de la variable indicatrice des maladies chroniques	177
C.1.9	Modèle avec le seuil du chiffre d'affaires : les quartiles	178
C.1.10	Modèle avec le seuil du chiffre d'affaires : médiane	179
C.1.11	Modèle avec une variable indicatrice pour l'année 2012	180
C.1.12	Modèle avec l'échantillon 2013-2019	180

ANNEXE D ANNEXE DU CHAPITRE 4 183

D.1	Résultats des estimations de l'équation d'évolution des parts de marché	183
D.2	Optimalité du prix	190
D.3	Estimations alternatives alternatives des déterminants de β	194

Table des figures

1.1	Paiements reçus par les médecins et ventes de médicaments remboursables par région entre 2014-2018	22
1.2	Rendement de la promotion auprès des différents types de médecins, en fonction du quartile d'appartenance - Coefficients estimés du modèle 1-b)	30
2.1	Significance of the number of years of practicing (<i>Gifts vs Remunerations</i>)	56
2.2	Significance of the number of years of practicing (<i>GPs vs Specialists</i>)	57
3.1	Courbes de survie globale	79
3.2	Courbes de survie différenciées par le type de molécules	79
3.3	Variation des parts de marché annuelles des princeps après la perte de 50% des parts de marché	81
3.4	Variation des parts de marché après l'alignement des prix	83
3.5	Simulation de la survie pour 3 princeps avec des rapports de prix de 1, 0,7 et 0,5, les autres paramètres étant fixés aux mêmes valeurs.	89
4.1	Cycle de vie du médicament	104
4.2	Évolution de la demande provenant de la sous-population de patients non fidèles au princeps	108
4.3	Évolution de la distribution du ratio prix générique/ prix princeps avec la mise sous TFR	121
A.1	Procédure de traitement des données	136
B.1	Quantile comparison (Gifts) (Part 1)	155
B.2	Quantile comparison (Gifts) (Part 2)	156
B.3	Quantile comparison (Gifts) (Part 3)	157
B.4	Quantile comparison (Gifts) (Part 4)	158
B.5	Quantile comparison (Remunerations) (Part 1)	159
B.6	Quantile comparison (Remunerations) (Part 2)	160

B.7	Quantile comparison (Remunerations) (Part 3)	161
B.8	Quantile comparison (Remunerations) (Part 4)	162
B.9	Quantile comparison (GPs) (Part 1)	163
B.10	Quantile comparison (GPs) (Part 2)	164
B.11	Quantile comparison (GPs) (Part 3)	165
B.12	Quantile comparison (GPs) (Part 4)	166
B.13	Quantile comparison (Specialists) (Part 1)	167
B.14	Quantile comparison (Specialists) (Part 2)	168
B.15	Quantile comparison (Specialists) (Part 3)	169
B.16	Quantile comparison (Specialists) (Part 4)	170
C.1	Courbes de survie différenciées par le type de maladies	178
C.2	Courbes de survie différenciées par l'année d'arrivée de la concurrence (2012)	181
C.3	Courbes de survie différenciées suivant le type de molécule (échantillon 2013-2019)	182

Liste des tableaux

1.1	Récapitulatif des données collectées	17
1.2	Répartition des montants versés par les entreprises du secteur de la santé entre 2014 et 2018 suivant leur secteur d'activité	17
1.3	Répartition des montants versés par les laboratoires de médicaments humains entre 2014 et 2018 suivant la catégorie des bénéficiaires	18
1.4	Distribution des paiements reçus par les médecins et du montant des ventes de médica- ments remboursables entre 2014-2018	20
1.5	Paiements reçus par les médecins et du montant des ventes de médicaments remboursables entre 2014-2018	20
1.6	Résultats des estimations du modèle (1.1) pour les différentes catégories de médecins	27
2.1	Comparison between the initial sample from Transparence-Santé and the final merged sample	43
2.2	Breakdown of the amount received by physicians between 2014 and 2019	44
2.3	Distribution of main variables by type of physicians	45
2.4	Distribution of the main variables by type of health structure	47
2.5	Estimations by type of payments	51
2.6	Estimation by type of physician	52
3.1	Récapitulatif des données collectées	72
3.2	Répartition des événements suivant le nombre de molécules et de groupes	77
3.3	Répartition des événements suivant le nombre de molécules et de groupes et le type de mo- lécules	77
3.4	Estimations du modèle 3.1 pour les trois événements	87
3.5	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles	87
3.6	Ratio des risques pour le modèle 3.1	87
4.1	Résultats des estimations	113

4.2	Répartition du nombre de marchés où le prix est non optimal suivant la sous-période	114
4.3	Distribution de β	115
4.4	Résultats d'estimation du modèle 4.4	118
A.1	Distribution annuelle des montants et du nombre de boîtes de médicaments remboursables vendus entre 2014-2018	137
A.2	Distribution des montants et du nombre de boîtes de médicaments remboursables vendus entre 2014-2018, répartition par mode d'exercice	137
A.3	Distribution des montants et du nombre de boîtes de médicaments remboursables vendues entre 2014-2018, répartition par spécialité	137
A.4	Significativité de la différence entre médecins salariés et libéraux (modèle avec le logarithme du montant)	138
A.5	Significativité de la différence entre médecins salariés et libéraux (modèle avec le montant en quartiles)	138
A.6	Significativité de la différence entre les généralistes et spécialistes libéraux (modèle avec le logarithme du montant)	139
A.7	Significativité de la différence entre les généralistes et spécialistes libéraux (modèle avec le montant en quartiles)	139
A.8	Résultats des estimations du modèle (1.1) incluant les montants des paiements sous forme quadratique	140
A.9	Résultats des estimations du modèle (1-a), incluant le nombre moyen d'années de relations contractuelles avec les médecins sous forme dichotomique	140
A.10	Résultats des estimations du modèle (1-b), incluant le nombre moyen d'années de relations contractuelles avec les médecins sous forme dichotomique	141
A.12	Résultats des estimations du modèle (1.1), incluant le logarithme du montant des paie- ments reçus, retardé d'une année	141
A.11	Résultats des estimations du modèle (1.1), pour les différentes catégories de médecins, sans les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse	142
B.1	Variables in the final database	143
B.2	Distribution of the main variables by gender	143
B.3	Distribution of the main variables by type of employment	144

B.4	Distribution of the principal variables by type of cities	144
B.5	Probit (Gifts)	145
B.6	Probit (Remunerations)	146
B.7	Probit(GPs)	147
B.8	Probit (Specialists)	148
B.9	Correlation test for the selection variable (Gifts and Remunerations)	149
B.10	Correlation test for the selection variable (GPs and Specialists)	150
B.11	Quantile regressions (Gifts)	151
B.12	Quantile regressions (Remunerations)	152
B.13	Quantile regressions (General Practitioners)	153
B.14	Quantile regressions (Specialists)	154
C.1	Groupes exclus	171
C.2	Distribution des variables principales	171
C.3	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (carré du nombre de concurrents)	172
C.4	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (carré du nombre de concurrents)	172
C.5	Ratio des risques pour le modèle 3.1 (carré du nombre de concurrents)	172
C.6	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (écart de prix)	173
C.7	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (écart de prix)	173
C.8	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (carré de l'écart de prix)	173
C.9	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (carré de l'écart de prix)	174
C.10	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (écart de prix catégoriel)	174
C.11	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (écart de prix catégoriel)	174
C.12	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (écart de prix médiane)	175
C.13	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (écart de prix médiane)	175
C.14	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (logarithme rapport de prix)	175
C.15	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (logarithme rapport de prix)	175
C.16	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (logarithme du nombre moyen de concurrents génériques)	176

C.17	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (logarithme du nombre moyen de concurrents génériques)	176
C.18	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (logarithme du nombre moyen de concurrents génériques et du rapport de prix)	176
C.19	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (logarithme du nombre moyen de concurrents génériques et du rapport de prix)	177
C.20	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (avec prise en compte des maladies chroniques)	177
C.21	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (avec prise en compte des maladies chroniques)	177
C.22	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (prise en compte de la taille du marché (quartiles))	178
C.23	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (prise en compte de la taille du marché (quartiles))	179
C.24	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (prise en compte de la taille du marché (médiane))	179
C.25	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (prise en compte de la taille du marché (médiane))	179
C.26	Ratio des risques pour le modèle 3.1 (prise en compte de la taille du marché (médiane))	179
C.27	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (indicateur de concurrence avant et après 2012)	180
C.28	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (indicateur de concurrence avant et après 2012)	180
C.29	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (échantillon 2013-2019)	180
C.30	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (échantillon 2013-2019)	181
C.31	Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (échantillon 2013-2019 sans les molécules spéciales)	182
C.32	Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (échantillon 2013-2019 sans les molécules spéciales)	182
D.1	Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 1	184

D.2	Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 1 (suite)	185
D.3	Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 2	186
D.4	Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 2 (suite)	187
D.5	Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 3	188
D.6	Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 4	189
D.7	Optimalité du prix	190
D.8	Optimalité du prix (suite I)	191
D.9	Optimalité du prix (suite II)	192
D.10	Optimalité du prix (suite III)	193
D.11	Optimalité du prix (suite IV)	193
D.12	Estimations alternatives des déterminants de β	194

Introduction générale

*“Ce n’est pas de la bienveillance du boucher, du
brasseur ou du boulanger que nous attendons
notre dîner, mais plutôt du soin qu’ils apportent
à la recherche de leur propre intérêt. Nous ne
nous en remettons pas à leur humanité, mais à
leur égoïsme [...]”*

Adam Smith, 1776, *La Richesse des Nations*

Le développement d’un nouveau médicament prend en moyenne 10 ans (PhRMA, 2015) et coûte environ 2,6 milliards de dollars de 2013 selon DiMasi *et al.* (2016). Si ce processus est long et coûteux, il est surtout assez risqué du fait des faibles retours sur investissement pour certains médicaments (Grabowski et Vernon, 1990, 1994; Grabowski *et al.*, 2002) mais aussi car beaucoup de médicaments n’arrivent pas à la phase de commercialisation. En effet, le processus de développement des médicaments peut s’arrêter à n’importe quel moment. A ce titre, pour des médicaments en phase I, II et III entre 2015-2017, respectivement 7%, 15%, et 62% ont pu arriver sur le marché (Dowden et Munro, 2019). De plus, les coûts d’imitation sont plutôt faibles car une fois qu’une molécule est réputée efficace elle peut en général être facilement répliquée par les concurrents. Ainsi la gestion du cycle de vie du médicament revêt alors une importance capitale pour les laboratoires : il s’agit de maximiser le retour sur investissement du médicament sur tout son cycle de vie. Pour cela, il faut assurer la promotion de leurs médicaments ou développer plus généralement des stratégies de réaction à la concurrence de médicaments concurrents ou de génériques produits par d’autres laboratoires.

Du côté de la promotion du médicament, il faut composer avec une réglementation bien spécifique. En effet, en France, l’article L5122-6 du code de la santé publique interdit la publicité directe auprès des patients pour les médicaments ayant une présentation remboursable par la sécurité sociale. En revanche, la publicité

auprès des professionnels de santé, et notamment auprès des médecins, est autorisée. Or les médecins sont les principaux prescripteurs de médicaments : en raison de l'asymétrie d'information entre patients et médecins (notamment sur la connaissance de la maladie et du traitement à administrer), c'est à eux que revient le choix du médicament prescrit au patient. Dès lors, l'existence d'une relation directe entre laboratoires et médecins, via les activités de promotion soulève des questions : ces activités sont elles « positives », visant à informer et orienter les prescriptions des médecins vers les dernières innovations thérapeutiques qui présentent de véritables gains en santé ? Ou au contraire, sont elles plus « négatives », visant à influencer les prescriptions des médecins vers des formules ou molécules promues par le laboratoire, mais qui ne présentent pas nécessairement de gains en santé, et qui sont par ailleurs parfois plus coûteuses à la sécurité sociale.

En pratique, la promotion d'un médicament par les laboratoires auprès des médecins prend souvent la forme d'une contrepartie financière : financements pour la participation à des conférences, dons et cadeaux et des rémunérations pour des travaux de recherche. Ainsi, les laboratoires travaillant dans le domaine des médicaments à destination des humains ont dépensé en promotion 241 millions d'euros en 2014 et 837 millions en 2018, soit une multiplication par trois en quatre ans. L'influence qu'exerce ces relations financières sur les comportements de prescriptions des médecins a été largement étudié dans la littérature (Fickweiler *et al.*, 2017; Othman *et al.*, 2009; Windmeijer *et al.*, 2006; Carey *et al.*, 2017). En France, l'influence sur les comportements de prescriptions des médecins est d'autant plus préoccupant que la grande majorité des médicaments consommés sont remboursés en moyenne à 74% par la Sécurité sociale¹. Ce qui en fait un enjeu majeur en termes de politique publique et de maîtrise des dépenses de santé.

En ce qui concerne la concurrence des médicaments génériques, elle débute à la fin du brevet qui protégeait le médicament de marque ou *princeps*. Des brevets qui jouent un rôle incontournable dans le marché des médicaments comparé à d'autres secteurs (Mansfield *et al.*, 1981; Mansfield, 1986; Cohen *et al.*, 2000). Ceci rend tout aussi important leur expiration, car elle marque la fin du monopole des princeps et l'arrivée des génériques vendus à un prix plus faible. En France, les médicaments génériques et biosimilaires jouent un rôle important dans la politique de « maîtrise médicalisée » des dépenses de santé. D'après le bilan économique

1. DREES (2020), Les dépenses de santé en 2019-Résultats des comptes de la santé. Panoramas de la DREES.

pour 2021 du LEEM (Les Entreprises du Médicament), en France, plus d'une boîte de médicament sur trois est un générique, et le taux de substitution des princeps pour les médicaments génériques dans le répertoire des génériques est de 83%. Grâce à cette prépondérance des génériques le système de santé a pu réaliser des économies considérables soit 3,2 milliards sur la seule année 2018 et 27 milliards si l'on compte à partir de l'année 2000 (LEEM, 2021).

Depuis les années 90 a été mis en place une réglementation qui favorise l'expansion des génériques dans le but de réduire les dépenses de santé. Cette réglementation fait perdre aux princeps leur avantage de pionnier. Pour les laboratoires commercialisant les princeps, ceci soulève alors la question de la gestion du cycle de vie de leurs médicaments. Plusieurs travaux, comme Grabowski et Vernon (1992, 1996); Frank et Salkever (1992, 1997), ayant étudié l'effet de la concurrence des génériques sur les princeps ont mis en évidence le « *paradoxe de la concurrence des génériques* ». Le paradoxe des génériques étant le fait que contrairement aux prédictions de la théorie économique l'arrivée de la concurrence générique ne conduit pas à une baisse de prix des princeps qui dans certains cas ont connu une augmentation de leur prix. Toutefois, ces travaux retrouvent une chute des parts de marché des princeps du fait de la concurrence des génériques. En France, les prix des médicaments sont négociés avec le CEPS et révisés périodiquement à la baisse créant ainsi un cadre différent du marché américain sur lequel les travaux évoqués ont été réalisés. Ce paradoxe existe-t-il en France? Si oui quelles en sont les implications pour la sécurité sociale et les dépenses de santé?

L'influence des relations laboratoires-médecins est largement étudiée dans la littérature autour des questions éthiques et de santé publique et surtout dans le cas de pays autre que la France. Le fait que dans cette thèse nous nous concentrons sur le cas français avec une perspective économique constitue une première contribution. En effet, malgré les enjeux des questions soulevées par les relations entre laboratoires pharmaceutiques et les professionnels de santé notamment les médecins, cette question reste très peu étudiée en France. Les travaux sur le sujet, en France, sont surtout réalisés sur des données d'enquête auprès des médecins, contrairement à nous qui mettons à contribution des données administratives de grande ampleur et étudions de manière globale le phénomène. De plus à notre connaissance, l'étude du profil des médecins ciblés par les laboratoires n'a pas non plus été étudiée en France.

Cette thèse contribue aussi à l'étude du paradoxe de la concurrence des génériques. D'une part, nous contribuons, à la littérature sur le sujet, avec une modélisation théorique faisant usage d'une façon différente de segmenter le marché et de modéliser la dynamique des parts de marchés des princeps faisant face à la concurrence des génériques. Une modélisation qui est réalisée dans le contexte d'un marché moins libre que sur lequel les travaux précédents ont été réalisés. D'autre part, cette modélisation théorique est appuyée par une modélisation empirique qui nous permet de calculer le niveau de fidélité des patients et d'analyser ses déterminants. Par ailleurs, la question des déterminants de la durée écoulée avant la perte de certains parts de marché des princeps face à la concurrence des génériques, à notre connaissance, n'a pas non plus été étudiée dans le cas de la France.

Du fait de la réglementation, la configuration du marché est différente pour chaque pays, cette thèse est très spécifique car elle concerne le cas français. Toutefois, les questions qui y sont étudiées concernent tous les pays qui sont confrontés à ces mêmes questions et les méthodes utilisées moyennant quelques adaptations peuvent servir pour étudier le cas d'autres pays.

Cette thèse est composée de 4 chapitres. Les deux premiers chapitres portent sur les relations entre laboratoires pharmaceutiques et médecins. Ils sont essentiellement empiriques, et réalisés à partir de différentes sources de données administratives. Le chapitre 1 : « *Je ne tromperai jamais leur confiance* » : *L'influence des laboratoires sur les prescriptions médicales en France*² évalue l'influence des avantages et rémunérations versés par les laboratoires pharmaceutiques aux médecins sur les pratiques de délivrance de ces derniers. Pour cela, nous utilisons des données administratives agrégées au niveau régional couvrant la période 2014-2018, et notamment la base de données publique « *Transparence Santé* ».

L'estimation d'un modèle à effets fixes montre qu'en moyenne, au niveau régional, les médecins qui reçoivent des rémunérations de la part des laboratoires, prescrivent plus de médicaments commercialisés par les laboratoires avec lesquels ils ont des liens d'intérêt. Ce résultat peut être interprété de deux manières : 1) on est face

2. Ce chapitre a été l'objet d'une publication dans la Revue d'Économie Politique (REP) 132 (2) mars-avril 2022.

à une diffusion d'information médicale importante et on ne fait qu'observer l'expression de l'efficacité des molécules promues auprès des médecins 2) on est face à une pratique abusive qui influence les prescriptions vers les molécules promues par les laboratoires pas nécessairement plus utiles en termes de gain de santé. Les deux interprétations ne sont pas mutuellement exclusives, mais nos résultats montrent que la seconde l'emporte. En effet, nous observons que les laboratoires qui versent les paiements les plus élevés et qui ont des relations régulières avec les médecins, sont également ceux qui bénéficient des prescriptions les plus importantes par les praticiens.

Le chapitre 2 : « *Curing is my business . . . and business is good : Which physicians do pharmaceutical companies pay in France? And how much?* » analyse le montant des rémunérations et avantages reçus et la fréquence des relations avec l'industrie pharmaceutique des généralistes et des spécialistes. A partir des données Transparence santé, Annuaire-santé et Sudoc, l'estimation d'un modèle d'Heckman en deux étapes permet de prendre en compte la sélection de notre échantillon : les médecins ne sont pas tous en contact avec l'industrie pharmaceutique. Les résultats des estimations montrent que les laboratoires entretiennent des relations de plus longue durée avec les spécialistes qu'avec les généralistes. Les laboratoires ciblent, par ailleurs, les médecins ayant le plus d'influence dans le système de santé : ce sont le plus souvent des médecins de sexe masculin, préférentiellement des professeurs exerçant au sein des Centres Hospitaliers Régionaux et Universitaires (CHRU) ou dans des centres spécialisés dans la lutte contre le cancer. Le fait d'exercer en centre-ville est aussi corrélé à des montants plus élevés. Quand on relie ces résultats à ceux du chapitre 1 l'hypothèse de paiements pour influence l'emporterait sur l'hypothèse de paiements pour information. Sur le marché des médicaments où l'élasticité-prix de la demande est faible, en présence d'asymétrie d'information et de relation d'agence, et puisque l'état rembourse une grande partie du coût des traitements, les stratégies de ciblage des laboratoires présentent des enjeux importants de politique publique.

Les deux autres chapitres s'intéressent à la concurrence entre les médicaments de marque et leurs génériques. Le chapitre 3 : « *Princeps contre génériques : analyse du marché des médicaments en France après l'arrivée de la concurrence* » analyse la concurrence entre princeps et génériques après l'expiration des brevets. La formalisation permet d'analyser comment les parts de marché des médicaments de marque (princeps) sont

modifiées face à l'arrivée de la concurrence des génériques. A partir des données de Médicam et de la Base des médicaments et informations tarifaires (BDM-IT) et l'estimation d'un modèle de durée, nous avons étudié le temps écoulé (en mois) après l'arrivée de la concurrence générique avant la perte de 25%, 50% et 75% de parts de marché pour les princeps. Nos résultats montrent que le positionnement du prix des princeps par rapport aux génériques, le nombre de concurrents génériques ainsi que la réglementation jouent un grand rôle dans le maintien ou non des parts de marché des princeps. Toutefois, on observe que les laboratoires commercialisant les princeps gardent sur la durée un prix généralement 50% à 30% plus cher que le moins cher des génériques.

En effet, les princeps qui ont connu la concurrence des génériques entre 2010 et 2019 sont en moyenne 45% plus chers que leurs génériques après 24 mois de concurrence. Par ailleurs, nos résultats montrent qu'une réduction du prix des princeps conduirait à une perte de parts de marché plus lente, laissant sous-entendre qu'il existerait une substitution entre le prix et la vitesse à laquelle le princeps perd des parts de marché. Même si au début de la concurrence le prix plus élevé du princeps lui permet de conserver un chiffre d'affaires élevé, ce dernier s'amenuise à mesure que les génériques gagnent des parts de marché. De plus aligner les prix avec ceux des génériques quand ceux-ci se sont déjà bien implantés sur le marché ne permet pas de regagner des parts de marché. Ceci indiquerait pour les princeps, qu'il est financièrement plus avantageux de diminuer rapidement ses prix quand la concurrence générique arrive. Alors est-ce un choix optimal pour les princeps de garder leurs prix plus élevés que les génériques ?

C'est la question à laquelle répond le chapitre 4 : « *Princeps contre génériques : stratégie de prix et implications pour la réglementation du marché des médicaments en France* » qui analyse dans quelle mesure la décision pour les laboratoires commercialisant les princeps de garder un prix plus élevé que leurs génériques plusieurs mois après le début de la concurrence maximise leurs profits. Ces laboratoires seraient-ils myopes et n'anticiperaient-ils pas bien les effets de la concurrence des génériques ?.

Au regard du nombre de princeps qui conserve un prix plus élevé que leurs génériques même après 24 mois de concurrence, la plupart des princeps semblent avoir fixés des prix optimaux : le paradoxe de la concurrence des génériques existerait donc aussi en France. Cette situation peut fortement impacter les comptes de

la Sécurité sociale qui devra rembourser des médicaments plus chers alors que des alternatives moins chères existent. Une modélisation théorique permet d'expliquer la dynamique des parts de marché des princeps dans le temps et aussi de simuler le niveau de profit suivant le prix du princeps. Nos résultats montrent que les prix des princeps, plus élevés que leurs génériques, dans la grande majorité des cas conduisent à une maximisation des profits et sont donc ainsi optimaux ce qui a pour conséquence de peser lourdement sur l'équilibre des comptes de la Sécurité Sociale. Ainsi, une application systématique du Tarif forfaitaire de Responsabilité (TFR) serait une solution. Cependant, ses effets à long terme sur le marché des médicaments peuvent entraîner une réduction de la concurrence des génériques et fragiliser l'approvisionnement en médicament car l'offre sur ces molécules serait réduite. Il faudra voir si des mesures comme le tiers payant contre génériques ou le fait de justifier la mention non substituable par les médecins ne seraient pas plus efficace.



1

« Je ne tromperai jamais leur confiance » :

L'influence des laboratoires sur les prescriptions médicales en France

1.1 INTRODUCTION

Chaque sondage sur la question confirme que les français accordent un niveau de confiance très élevé à leurs médecins. La relation patient-médecin est donc cruciale, et sa remise en question pourrait avoir des conséquences importantes sur le système de santé. Un élément important de cette relation de confiance, présent dans le serment d'Hippocrate et repris dans le titre de cet article, est que le patient puisse considérer que les prescriptions qui lui sont délivrées le sont pour de bonnes raisons, médicales, et non, par exemple, pour entretenir une relation commerciale. Cette dernière pourrait provenir d'une relation entre le prescripteur-médecin et le fournisseur de médicaments, c'est-à-dire le laboratoire pharmaceutique produisant la molécule prescrite.

Les dérives de cette relation sont notamment mises en évidence par l'épidémie d'opioïdes aux États-Unis. Certains États américains poursuivent des firmes pharmaceutiques qu'ils accusent de favoriser la dépendance aux opioïdes par des pratiques de ventes agressives, non appropriées, voire irresponsables (voir, par exemple [DeWeerd \(2019\)](#)). Ces poursuites contre des firmes aussi bien établies que Purdue Pharma, Teva, ou Johnson & Johnson risquent de laisser des traces de suspicion dans la relation entre patients et médecins aux États-Unis. Surtout, ces événements révèlent que l'influence des considérations commerciales dans la délivrance de médicaments va au-delà de la simple « mise en connaissance » du produit, et peut conduire à des surprescriptions, voire à de mauvaises prescriptions.

En France, les prescriptions pharmaceutiques, qui sont tout ou en partie remboursées par l'Assurance Maladie, pèsent lourdement sur les comptes de la Sécurité Sociale. En 2019, les dépenses pharmaceutiques représentaient 1,5% du PIB et 15% des dépenses totales de santé. 74% de ces dépenses sont remboursées par l'Assurance Maladie, 12% par les complémentaires santé, 2% par l'État et 12% restent à la charge des patients ([DREES, 2020](#)).

En raison de l'asymétrie d'information existant entre patients et médecins (dans la plupart des cas, les patients n'ont pas les compétences nécessaires pour diagnostiquer leur maladie et connaître le traitement approprié), les décisions de prescriptions sont prises par les médecins. Ces derniers n'ont que peu d'incitations à prescrire les traitements les moins coûteux. Seule la ROSP (Rémunération sur Objectifs de Santé Publique), introduite en 2012, accorde une rémunération forfaitaire supplémentaire aux médecins qui atteignent (notamment) des objectifs cibles en matière de taux de prescriptions de médicaments génériques¹ dans certaines aires thérapeutiques, mais le montant de cette prime est faible. Ils n'ont pas non plus d'incitations à prescrire les traitements les plus efficaces. Cette quasi absence d'incitation jointe à la solvabilisation de la demande de médicaments grâce à la couverture maladie, conduit à ce que les comportements de prescription des médecins soient relativement inélastiques au prix des médicaments. Par ailleurs, alors que les prix des médicaments sont fixés au niveau national, par concertation entre l'industrie pharmaceutique et le gouvernement, les déci-

1. Les médicaments génériques sont des médicaments dont la composition qualitative et quantitative en principes actifs est identique à ceux d'une marque (le médicament « princeps ») et dont le brevet est tombé dans le domaine public (définition de l'ANSM, Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

deurs publics n'ont ensuite presque aucun contrôle sur le volume de prescriptions des médecins et donc sur les dépenses totales de médicaments. Cela peut conduire à une sur-prescription de médicaments, des prescriptions insuffisantes de médicaments génériques ou à la prescription de médicaments qui n'apportent pas nécessairement de gains en santé.

Quel est le rôle de l'industrie pharmaceutique dans les comportements de prescription des médecins ? En France, la réglementation en vigueur interdit la publicité directe auprès du public, suivant l'article L5122-6 du code de la santé publique : « *La publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'aucune de ses différentes présentations ne soit remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie [...]* ». Le résultat plutôt logique de cette limitation est que la publicité pour les médicaments est essentiellement dirigée vers les médecins ou les institutions susceptibles d'influencer leurs comportements. La publicité prend alors différentes formes comme le financement pour la participation à des conférences, des dons et des cadeaux. A ce titre, les laboratoires travaillant dans le domaine des médicaments à destination des humains ont dépensé en promotion 241 millions d'euros en 2014 et 837 millions en 2018, soit une multiplication par trois en quatre ans ².

L'ampleur de ces relations entre professionnels de santé et industrie pharmaceutique, et l'influence de la promotion sur les comportements de prescription des médecins, constitue de ce fait un enjeu majeur en termes de politique publique et de régulation des dépenses de santé. Dans cet article, nous analysons cette relation entre laboratoires pharmaceutiques, médecins et prescriptions pour la France. Nos données longitudinales couvrent la période 2014-2018, sont désagrégées au niveau régional, et proviennent de plusieurs sources officielles (notamment la base de données publique « *Transparence Santé* ») combinées afin de mettre en lumière cette question, essentielle, de santé publique.

L'estimation d'un modèle à effets fixes, qui contrôle des caractéristiques spécifiques aux laboratoires, mais également des caractéristiques régionales structurelles, nous permet d'analyser l'impact des avantages et rémunérations versés par les laboratoires pharmaceutiques aux professionnels de la santé sur leurs pratiques de

2. Source : Base de données *Transparence-Santé*

délivrance. Nous analysons si, en moyenne au niveau régional, les médecins qui reçoivent des rémunérations de la part des laboratoires, prescrivent plus de médicaments commercialisés par les laboratoires avec lesquels ils ont des liens d'intérêt. Nos résultats montrent que tel est bien le cas.

Une telle relation peut être interprétée de différentes manières. Elle peut être la simple expression de l'efficacité des molécules que les producteurs amènent à la connaissance des praticiens. La pratique « commerciale » serait alors positive, et viserait simplement à diffuser une information médicale importante. La délivrance serait la pure expression des bienfaits des produits dont la publicité est assurée par les laboratoires. Mais la relation peut également être interprétée comme révélatrice de pratiques commerciales « abusives », au sens où les prescriptions seraient biaisées vers les formules ou molécules promues par les laboratoires, et non nécessairement vers celles qui seraient les plus utiles en termes de santé.

Malheureusement, nos résultats montrent que les laboratoires qui versent les paiements les plus élevés et qui ont des relations contractuelles régulières avec les médecins, sont également ceux qui bénéficient des prescriptions les plus importantes par les praticiens. Ce qui tend à favoriser la seconde interprétation, celle la moins favorable au maintien de la confiance envers les prescripteurs, dont le comportement serait trop influencé par les laboratoires pharmaceutiques. L'enjeu est donc important, tant pour le contrôle des dépenses de santé, et le bon traitement des patients, que pour la profession médicale elle-même.

La section suivante présente la littérature relative à la question analysée. Les sections 1.3 et 1.4 décrivent les données et fournissent quelques statistiques descriptives. La section 1.5 présente la stratégie empirique utilisée. Les résultats des estimations ainsi que des explorations supplémentaires sont présentés en section 1.6. Les résultats sont discutés dans la section 1.7. Enfin, la dernière section conclut.

1.2 REVUE DE LITTÉRATURE

Le rôle d'intermédiaire joué par les médecins les place au cœur du système de soins, en faisant d'eux les décideurs des médicaments prescrits et donc achetés. Cette particularité du marché des médicaments modifie la façon dont les opérations de marketing se déroulent : ce ne sont plus les consommateurs (patients) qu'il

faut influencer mais les professionnels de santé (Fugh-Berman et Ahari, 2007). L'analyse des relations entre laboratoires pharmaceutiques et professionnels de santé, et ses effets sur les comportements de prescriptions des médecins est donc un enjeu particulièrement important en matière de maîtrise des dépenses de santé (Sharma *et al.*, 2018).

L'analyse de la relation entre laboratoires pharmaceutiques et médecins a déjà fait l'objet de plusieurs travaux (voir Kremer *et al.* (2008) ou Dave (2013) pour une synthèse de la littérature existante). Ces travaux ont surtout été menés en santé publique, autour des questions d'éthique et des conflits d'intérêts entre laboratoires pharmaceutiques et médecins dans le choix des médicaments prescrits aux patients. A titre d'exemple, Green *et al.* (2012) montrent que les cadeaux de l'industrie pharmaceutique aux médecins sont susceptibles de miner la confiance du patient vis-à-vis de son médecin et Hwong *et al.* (2017) révèlent une perception de malhonnêteté de la part du praticien lorsque le paiement est révélé, qui peut s'avérer préjudiciable à la relation entre patients et médecins : une perte de confiance peut conduire à une non adhésion du patient au traitement. Fickweiler *et al.* (2017), à partir d'une revue de littérature couvrant la période 1992-2016, montrent que les paiements versés aux médecins par les laboratoires peuvent affecter leur comportement de prescription, conduisant à des prescriptions irrationnellement élevées de médicaments provenant des laboratoires qui ont financé ces médecins. L'interaction entre les laboratoires et les médecins n'est pas nécessairement directe : les journaux médicaux dans lesquels les laboratoires font de la publicité, les travaux de recherche financés par les laboratoires sont aussi d'autres canaux d'influence indirects.

Othman *et al.* (2009), grâce à une revue systématique des travaux portant sur les publicités dans les journaux médicaux dans 26 pays, montrent que ces publicités peuvent modifier les comportements de prescription des médecins. Or, les informations publiées dans ces journaux médicaux ne permettent pas de juger de l'efficacité des traitements promus par rapport aux autres. Dans beaucoup de cas, la promotion des laboratoires auprès des médecins prend la forme de petits dons d'objets, de repas et de participations à des conférences. Se pose donc une autre question, celle du montant minimal susceptible d'influencer les comportements du médecin. Sur ce point, Sah et Fugh-Berman (2013) soulèvent la question de l'aspect psychologique des campagnes de promotion des médicaments auprès des médecins. Ils soulignent le fait que même des cadeaux aux

montants très faibles peuvent influencer le jugement des médecins et les pousser à prescrire un médicament au lieu d'un autre.

Les différents travaux précités utilisent pour la plupart des données d'enquête. C'est notamment le cas des 78 travaux de la revue systématique de [Fickweiler et al. \(2017\)](#). Cela conduit nécessairement à douter de la fiabilité des résultats obtenus sur ces études, ne serait-ce que parce que les données déclaratives peuvent créer un biais de sous-estimation. Toutefois, [Sharma et al. \(2018\)](#) et [Wood et al. \(2017\)](#), à partir de données administratives (Open Payments et Medicare) confirment que les activités de promotion des médicaments des laboratoires auprès des médecins les conduisent à prescrire non seulement plus de médicaments de ces laboratoires mais aussi des médicaments plus coûteux. Les travaux mentionnés jusqu'à présent se situent dans la littérature en santé publique. D'autres travaux, très récents pour la plupart, réalisés en économie de la santé conduisent à des conclusions semblables. A titre d'exemple, [Windmeijer et al. \(2006\)](#), [Datta et Dave \(2017\)](#), [Carey et al. \(2017\)](#) et [Grennan et al. \(2018\)](#) analysent les effets des campagnes de promotions des laboratoires auprès des médecins et les paiements versés aux médecins. Ces travaux concluent tous que les paiements ou cadeaux (nourriture, échantillons de médicaments,...) influencent fortement les comportements de prescriptions des médecins.

Les travaux précités ont, pour l'essentiel, été réalisés sur des données américaines. Pour ce qui est de la France, peu de travaux ont abordé le sujet de l'influence des contacts entre laboratoires et médecins sur les comportements de prescriptions de ces derniers, bien que ces contacts soient très fréquents. Sur ce point, [Montastruc et al. \(2014\)](#), à partir d'une enquête auprès des résidents de six facultés de médecine après l'affaire du Médiateur, estimaient à un toutes les deux semaines les contacts entre les résidents et les laboratoires pharmaceutiques. Un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales ([Bras et al., 2007](#)) souligne d'ailleurs le fait que l'industrie pharmaceutique est un acteur prédominant dans le dispositif d'information des médecins, même si ces derniers ne se jugent pas influencés. [Greffion et Breda \(2015\)](#), de leur côté, montrent à travers une enquête un lien fort entre l'intensité du travail des visiteurs médicaux et les prescriptions des médecins, qui prend la forme d'une incitation à prescrire des médicaments plus chers et plus récents.

L'article le plus proche du nôtre est celui de [Goupil et al. \(2019\)](#), qui, à partir de données administratives françaises³ de 2016, mettent en évidence un lien entre les montants perçus par les médecins généralistes et le coût et l'efficacité de leurs prescriptions médicamenteuses. Ils montrent que les médecins ayant reçu des cadeaux de la part de l'industrie pharmaceutique prescrivent en moyenne moins de médicaments génériques, plus de vasodilatateurs ou encore de benzodiazépines aux personnes âgées de plus de 65 ans, et ont des prescriptions plus coûteuses que les médecins n'ayant pas reçu de cadeaux. Notre étude se différencie de la leur dans la mesure où ils ne considèrent que l'année 2016, alors que la notre porte sur la période 2014-2018. Par ailleurs, ils disposent de données individuelles, alors que nous n'avons que des données agrégées, régionales. Mais, dans leurs données, les informations sur le nom du laboratoire ayant versé les paiements au médecin ainsi que sur le laboratoire produisant le médicament prescrit par le médecin ne sont pas conservées ; ils relient donc uniquement le montant total des paiements reçus par les médecins à leurs prescriptions totales, sans tenir compte des liens d'intérêt spécifiques avec chaque laboratoire. Notre analyse est donc plus fine puisque nous analysons l'impact de la relation financière qui lie un groupe de médecins à un laboratoire et estimons l'impact du montant total des paiements reçus de la part d'un laboratoire sur les prescriptions de médicaments de ce même laboratoire. Les auteurs analysent plusieurs classes de médicaments. De notre côté, nous analysons l'ensemble des prescriptions, et distinguons les médecins en fonction de leur spécialité (généraliste ou spécialiste) ou de leur type d'exercice (libéral ou salarié). En effet, on le verra ci-dessous, les dépenses réalisées par les laboratoires varient fortement entre ces catégories de praticiens.

Cette rapide revue de la littérature montre que notre travail se démarque des travaux existants pour trois raisons. Tout d'abord, même si la corrélation entre promotion des industriels et comportements de prescription des médecins a été largement étudiée dans la littérature en santé publique (dans de nombreux pays), peu de travaux ont été réalisés en économie. En outre, l'effet causal de la promotion sur les comportements de prescription des médecins n'a pas encore été évalué en France, et ce, malgré son influence majeure sur l'efficacité du système de santé. Ici, notre analyse longitudinale nous permet d'apprécier la dynamique des comportements, mais également de mener une analyse économétrique robuste faisant appel aux techniques d'économétrie des données de panel afin de purger notre analyse de biais liés à la présence d'hétérogénéités

3. Il s'agit d'un appariement entre les données « Transparence-Santé » utilisées dans cet article et les données du Système National des Données de Santé (SNDS).

inobservées et de s'approcher de l'estimation d'un effet causal. Enfin, l'utilisation de données exhaustives et administratives, collectées de façon systématique, garantit la fiabilité de nos résultats, sur un sujet où la sous-déclaration des montants reçus/versés est susceptible de fortement affecter les données d'enquête.

1.3 COLLECTE ET TRAITEMENT DES DONNÉES

Cette étude a nécessité d'apparier de nombreuses sources de données de grande ampleur. Par souci de lisibilité, nous ne décrivons ici que brièvement les données mobilisées et les retraitements effectués. Pour plus de détails, le lecteur intéressé pourra se référer au document de travail en ligne ([Farvaque *et al.*, 2020](#)).

1.3.1 DONNÉES MOBILISÉES

La principale source de données est la base de données publique « *Transparence-Santé* ». Créée en 2012 suite au scandale du Médiateur, elle permet de retracer les potentiels liens d'intérêts entre tous les professionnels de santé exerçant en France et les entreprises travaillant dans le domaine de la santé. Elle fournit en effet l'ensemble des avantages et rémunérations reçus par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, masseurs kinésithérapeutes,...) de la part des industries pharmaceutiques principalement. Les informations contenues dans cette base sont issues de déclarations réalisées par les entreprises, qui sont responsables de l'exactitude des données publiées ⁴.

Sont référencées, dès lors que leur montant dépasse 10 euros TTC, l'ensemble des conventions (rémunérations liées à une activité de recherche, des essais cliniques sur un produit de santé, la participation à un congrès scientifique, une formation), des avantages ou « cadeaux » (dons de matériel, repas, frais de transport et d'hébergement), et les rémunérations versées en contrepartie de la réalisation d'un travail ou d'une prestation. La fréquence de rafraîchissement de cette base de données est journalière. Dans cet article, les données portent sur les années 2014 à 2018 et la collecte des données a été arrêtée le 23 Août 2019. Cette source de données a été appariée aux données de l'« *Annuaire-Santé* » grâce au numéro RPPS (Répertoire Partagé des Professionnels de Santé) commun aux deux bases, permettant de connaître la spécialité (géné-

4. Aucun contrôle des données n'est effectué par les autorités publiques. Il appartient aux professionnels de santé de demander une rectification si les montants enregistrés sont incorrects. En pratique, certains montants apparaissant sur le site pourraient effectivement être inexacts, en raison d'erreurs de saisie ou de conversion de devises étrangères, comme l'indique par exemple l'article paru dans *Le Monde* du 12/10/2017, « *Les ratés de la base de données transparence santé* ». Nous n'avons aucun moyen de connaître l'ampleur de ces erreurs, ou de procéder à leur correction. Cependant, rappelons que cet article ne s'intéresse pas aux montants reçus par les médecins, mais à ceux versés par les laboratoires. Cela réduit donc l'influence des erreurs potentielles sur nos résultats et interprétations.

raliste ou spécialiste) et le mode d'exercice (salarié ou libéral) de chaque médecin présent dans la base de données « Transparence-Santé ».

Afin de mettre en relation les paiements reçus par les professionnels de santé de la part de chaque laboratoire avec leurs prescriptions, nous avons mobilisé la base de données « Open Medic »⁵ de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Ces données, extraites du Système National des Données de Santé (SNDS), contiennent des informations sur le nombre total de boîtes de médicaments remboursables prescrites par les médecins et achetés en pharmacie de ville⁶, agrégés par classe ATC et codes CIP du médicament⁷. Pour obtenir les montants vendus, ces volumes de boîtes ont été multipliés par le prix public de chaque médicament, disponible auprès de la CNAM.

L'appariement à une base de données supplémentaire (« la base de données publique des médicaments ») a enfin permis de relier chaque médicament au laboratoire qui le commercialise. Ces données sur les montants délivrés et vendus ne sont cependant pas individuelles, définies au niveau des médecins, comme c'est le cas des données Transparence Santé : nous ne pouvons donc pas mettre en relation les montants de boîtes vendues par chaque professionnel et les paiements qu'il a reçus. Notre analyse est donc une analyse agrégée : pour chaque laboratoire, région et année, nous calculons le montant total des boîtes de médicaments commercialisées par chaque laboratoire et prescrites par chaque type de médecin (généraliste, spécialiste, libéral ou salarié)⁸. Dans la base « Transparence-Santé », les paiements versés par chaque laboratoire ont également été agrégés par année, région et type de médecin.

5. <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>

6. Notons qu'il s'agit des boîtes effectivement achetées en pharmacie de ville et qui ont fait l'objet d'une demande de remboursement. Les médicaments prescrits par les médecins mais qui n'ont pas été achetés par les patients ne sont pas comptabilisés ce qui peut donc conduire à une sous-estimation du réel effet de la promotion sur les comportements de prescription des médecins.

7. La classification ATC est utilisée pour catégoriser les médicaments selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. Les codes CIP, ou « Codes identifiants de présentation », sont des codes permettant d'identifier le médicament, par une série de 13 chiffres référant notamment le nom du médicament, son dosage, son conditionnement et la contenance du conditionnement.

8. Pour l'agrégation au niveau régional, les données de la Corse sont systématiquement agrégées à celles de la région Provence-Alpes Cote d'Azur, car ces deux régions ne peuvent pas être distinguées dans les données d'OpenMedic.

Tableau 1.1 – Récapitulatif des données collectées

Base de données	Données mobilisées
Transparence-Santé	<ul style="list-style-type: none"> • Montant des avantages et rémunérations versés à chaque médecin et chaque établissement de santé • Nom des laboratoires ayant effectué chacun de ces versements • Numéro RPPS du médecin
Annuaire-Santé	<ul style="list-style-type: none"> • Numéro RPPS du médecin • Mode d'exercice (libéral ou salariat) et spécialité (généraliste ou spécialiste) du médecin
CNAM Open-Medic Base de données publique des médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de boîtes de médicaments remboursables vendues • Prix des médicaments • Nom du laboratoire producteur de chacun des médicaments • Mode d'exercice (libéral ou salariat) et spécialité (généraliste ou spécialiste) du prescripteur • Code CIP₁₃ du médicament

1.3.2 BASE DE DONNÉES FINALE ET CHAMP CONSERVÉ

Ce travail n'utilise pas l'intégralité des données initialement présentes dans la base de données « Transparence Santé ». Tout d'abord, nous ne mobilisons que les paiements reçus dans le cadre des « avantages » et « rémunérations », et non ceux reçus dans le cadre des « conventions ». En effet, comme certains avantages et rémunérations sont accordés dans le cadre de conventions, comptabiliser les conventions reviendrait à comptabiliser à deux reprises le montant des avantages et rémunérations. Nous définissons donc le montant total reçu par un acteur de la santé comme la somme des avantages et rémunérations reçus.

Tableau 1.2 – Répartition des montants versés par les entreprises du secteur de la santé entre 2014 et 2018 suivant leur secteur d'activité

Secteur d'activité	Montant (Millions d'euros)	%
Médicaments humains	2696,42	84,42
Dispositifs médicaux	342,47	10,72
Autres	100,40	3,14
Prestataires associés	54,86	1,72
Total	3194,15	100

Source : auteurs, d'après Transparence-Santé

Entre 2014 et 2018, les entreprises du secteur de la santé ont versé environ 3,2 milliards d'euros aux acteurs de la santé (tableau 1.2). Dans ce travail, nous ne prenons en compte que les paiements versés par les laboratoires fabriquant des médicaments humains, qui représentent 2,7 milliards d'euros (soit 84% du total des paiements). En effet, seuls ces laboratoires vendent des médicaments remboursables, dont les volumes des boîtes vendues, leurs prix et donc les montants des ventes, sont observés dans les données de la CNAM. Les bénéficiaires des paiements versés par les laboratoires commercialisant les médicaments humains sont très

variés (tableau 1.3) et les principaux sont des fondations, sociétés savantes ou organismes de conseils (41,8% des paiements reçus). Nous ne considérons cependant comme bénéficiaires que les professionnels de santé (soit 25% du total des versements effectués), et non les organismes, sociétés savantes ou la presse professionnelle. Parmi ces professionnels de santé, l'analyse est restreinte aux seuls médecins (soit 89% des versements effectués aux professionnels de santé - voir le tableau 1.3).

Tableau 1.3 – Répartition des montants versés par les laboratoires de médicaments humains entre 2014 et 2018 suivant la catégorie des bénéficiaires

Catégorie	Montant (Millions d'euros)	%
Académies, Fondations, sociétés savantes, organismes de conseils	1 127,79	41,83
Professionnel de santé	668,69	24,8
	Médecins	598,20 89,45%
Presse et média	234,45	8,69
Établissement de santé	230,64	8,55
Association professionnel de santé	205,45	7,62
Personnes morales assurant la formation initiale ou continue des professionnels de santé	180,10	6,68
Autres	49,30	1,83
Total	2696,42	100

Source : auteurs, d'après Transparence-Santé

Au total, sur les cinq années de l'étude, nous conservons uniquement les avantages et rémunérations versés aux médecins (spécialistes ou généralistes) par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments humains remboursables, soit un montant total de 598 millions d'euros, qui représente « seulement » 19% du total des montants versés par l'industrie pharmaceutique (3 194 millions d'euros). Les retraitements ensuite effectués à partir de ces données, la perte d'observations qui en résulte, et le format de la base de données utilisée dans cette étude sont décrits en annexe (Figure A.1) et synthétisés dans le paragraphe suivant.

La base de données Transparence-Santé ainsi sélectionnée a été appariée à « Annuaire-Santé » afin d'observer certaines caractéristiques des médecins (telles que leur spécialité et leur mode d'exercice). L'appariement des deux bases n'a cependant pu être réalisé que sur 88% des médecins de la base Transparence Santé, pour qui l'identifiant professionnel était renseigné. Avec cet appariement, les avantages et rémunérations versés aux médecins par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments humains remboursables représentent maintenant un montant total de 558 millions d'euros, sur les 598 millions d'euros initiaux. Le biais entraîné par cette perte d'observations est de faible ampleur car notre analyse porte sur les laboratoires et non sur les médecins. Perdre quelques médecins de l'analyse conduit principalement à une sous-estimation

du montant des avantages et rémunérations versés par les laboratoires : nos résultats souffrent donc d'un biais de sous-estimation. Ensuite, les laboratoires ayant versé des financements, mais qui ne commercialisaient que des médicaments non soumis au remboursement, ont été supprimés. En effet, pour eux, nous ne pouvons pas mettre en regard les paiements versés avec les prescriptions des médecins, délivrées en pharmacie. Au total, la base de données résultant de la fusion couvre un montant total de 525 millions d'euros d'avantages et de rémunérations, versés aux médecins par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments humains remboursables. Elle regroupe par région, année et laboratoire, le montant total perçu par les médecins en avantages et rémunérations en fonction de leur mode d'exercice (libéral ou salarié) et de leur spécialité (spécialiste ou généraliste)⁹.

1.4 STATISTIQUES DESCRIPTIVES

Nous l'avons vu, les laboratoires pharmaceutiques ont versé, sur la période, 525 millions d'euros aux médecins exerçant en France. Les distributions des paiements moyens versés par laboratoires et par région aux médecins, ainsi que les montants des ventes de médicaments remboursables sont très étendues comme en témoignent les variances ainsi que les autres paramètres présentés dans le tableau 1.4. Ces distributions très étendues ne sont pas dues à des variations annuelles¹⁰, mais plutôt à i) de très grandes disparités dans les montants dépensés « entre les laboratoires » ; ii) des disparités importantes de caractéristiques entre régions (en termes de population et de densité médicale notamment) conduisant à des disparités importantes en termes de nombre de boîtes de médicaments vendues et donc également de ventes totales de médicaments. Ces distributions très étendues se retrouvent également par sous-échantillon, en fonction du mode d'exercice (salariés et libéraux, tableau A.2 en annexe) ou de la spécialité (généralistes et spécialistes, tableau A.3 en annexe). Pour tenir compte de cette grande variance dans les distributions, le logarithme des montants versés ainsi que le logarithme du montant des ventes seront utilisés dans l'analyse économétrique.

On peut s'attendre à ce qu'un médecin salarié n'ait pas les mêmes comportements en matière de prescriptions qu'un médecin libéral, de même qu'un médecin spécialiste n'a pas la même patientèle et ne prescrit

9. En raison de la disponibilité des données, la distinction entre généralistes et spécialistes n'est possible que pour les médecins libéraux, et non pour les médecins salariés.

10. Le tableau A.1 des distributions annuelles, présenté en annexe, montrent que les montants reçus sont très similaires, en moyenne et en distribution, entre les années.

Tableau 1.4 – Distribution des paiements reçus par les médecins et du montant des ventes de médicaments remboursables entre 2014-2018

	N. obs.	Min.	Moyenne	Médiane	Max.	Écart-type	Kurtosis	Skewness
Montant* (euros)	5 307	10	94 439	30 048	2 339 638	183 038	33,21	4,77
log(montant)*	5 307	2,30	9,92	10,31	14,66	2,23	0,44	-0,81
Montant des ventes de médicaments (prix TTC en euros)	10 840	17,38	9 848 235	885 046	429 472 126	28 809 634	44,72	5,8
log(Montant des ventes)	10 840	2,85	13,52	13,7	19,87	2,73	0,05	-0,38
Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre un laboratoire et un médecin [†]	1 283	1	1,61	1,57	3,1	0,42	-0,75	0,32

Source : auteurs, d'après *Transparence-Santé* et *Open Medic*

* Les montants nuls indiquant que le laboratoire n'a pas versé de paiements aux médecins dans la région ne sont pas pris en compte dans cette distribution

[†] le nombre moyen d'années de relations contractuelles entre un laboratoire et un médecin représente le nombre d'années moyen sur la période qu'un laboratoire a entretenu une relation avec un médecin dans une région.

donc probablement pas les mêmes types de traitements qu'un médecin généraliste. Il est donc probable que ces différentes sous-populations de médecins soient ciblées différemment par les laboratoires. C'est en tout cas ce que laisse penser l'expérience américaine : [Fugh-Berman et Ahari \(2007\)](#), par exemple, décrivent les différentes stratégies utilisées par les laboratoires, et la manière dont les représentants médicaux adaptent leurs techniques de ventes et discours au type de médecin visité.

Si l'on décompose l'analyse entre libéraux et salariés (tableau 1.5), il est frappant de constater que près de 60% des paiements sont versés aux salariés (298 millions d'euros sur les 525 millions d'euros totaux). Il peut sembler paradoxal que les laboratoires accordent plus de financements aux médecins salariés, sans que cela se traduise apparemment par des montants de prescriptions plus élevés (34 523 millions d'euros pour les salariés contre 72 231 millions d'euros pour les libéraux). Ceci s'explique au moins en partie par le fait que les salariés exercent leur activité essentiellement en établissement de santé (hôpital, centre de santé), or les ventes de médicaments effectuées dans ce cadre ne sont pas comptabilisées dans nos données ¹¹.

Tableau 1.5 – Paiements reçus par les médecins et du montant des ventes de médicaments remboursables entre 2014-2018

Mode d'exercice	Paiements reçus (Millions d'euros)	Ventes (Millions d'euros)
Salariés	298,30	34 523,44
Libéraux	227,39	72 231,43
<i>Généralistes</i>	<i>59,01</i>	<i>54 992,08</i>
<i>Spécialistes</i>	<i>168,39</i>	<i>17 239,35</i>
Total	525,69	106 754,87

Source : auteurs, d'après *Transparence-Santé*, *OpenMedic* et la Base de données publique des médicaments

Le même paradoxe apparent peut être relevé pour les médecins libéraux, lorsque l'on analyse les différences entre généralistes et spécialistes (tableau 1.5) : les spécialistes reçoivent près des trois-quarts des paiements versés par les laboratoires, mais ils ne contribuent qu'à hauteur d'un peu moins de 25% des ventes. Cette

¹¹. Dans nos données, il apparaît que les prescriptions des médecins libéraux sont deux fois plus élevées que celles des salariés. Si les médecins libéraux ou mixtes sont légèrement plus nombreux que les salariés (en 2018, ils représentaient 53% des médecins en activité- (CNOM, 2018)), cela ne peut, seul, expliquer l'écart constaté.

fois, il n'y a pas de sous-estimation des ventes. Alors comment expliquer que les laboratoires accordent en priorité des financements aux médecins qui contribuent le moins à leur chiffre d'affaire? Nous avancerons différentes hypothèses dans la section 6.

Nous avons intégré dans nos données une variable indiquant le nombre moyen d'années de relations contractuelles entre un laboratoire et un praticien ¹². Elle permet de révéler l'intensité de la relation entre les deux parties. Sur l'ensemble de la période d'observation, les relations contractuelles entre un laboratoire et un médecin sont en moyenne de 1,6 ans, et au maximum de 3 ans (tableau 1.4). Cela confirme la nécessité de considérer cette variable dans l'analyse, comme l'ont d'ailleurs montré [Datta et Dave \(2017\)](#) ou [Fickweiler et al. \(2017\)](#).

Enfin, la figure 1 met en évidence la corrélation qui existe, au niveau régional, entre les paiements versés par les laboratoires aux médecins, et les ventes de médicaments.

De façon très nette, quelle que soit la catégorie de médecins considérée, et au-delà des paradoxes apparents notés ci-dessus, il existe une corrélation positive très nette entre ces deux variables : plus les paiements reçus par les médecins d'une région sont élevés, plus ils prescrivent de médicaments (et donc plus les ventes sont élevées). De façon intéressante, ces graphiques mettent en évidence 3 grands groupes de régions : l'Île-de-France fait figure d'exception avec des paiements extrêmement élevés reçus par les médecins salariés et les spécialistes libéraux; puis toutes les régions du sud et du nord-est, avec des paiements reçus par les médecins et des montants de médicaments délivrés dans la moyenne haute; enfin les régions de l'ouest de la France, avec des paiements reçus par les médecins et des montants de médicaments délivrés plutôt faibles.

Hormis pour le cas spécifique de l'Île-de-France, avec de grands centres hospitaliers qui regroupent un nombre important de « *leaders d'opinion* » qui peuvent développer des liens avec les industries, il est possible de relier ces écarts régionaux aux caractéristiques de l'offre de soins et de la demande de soins qui y prévalent.

Ainsi, les régions du Sud et du Nord Est sont marquées par une demande de soins plus élevée (en raison

12. Plus précisément, cette variable est construite de la façon suivante à partir de nos données : les informations de la base Transparence Santé nous permettent de calculer le nombre total d'années pendant lesquelles un laboratoire et un médecin ont des relations financières sur la période 2014-2018. On en déduit, pour chaque laboratoire, le nombre moyen d'années de ses relations contractuelles avec les médecins.

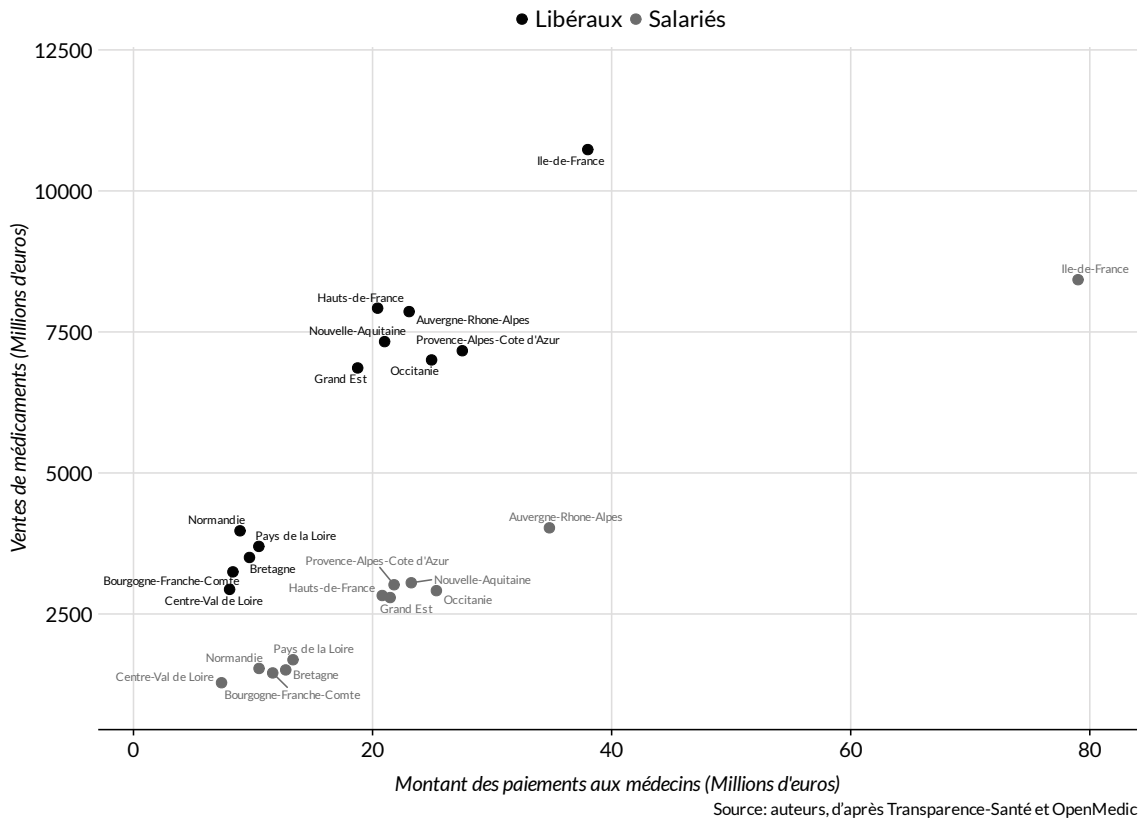


Figure 1.1 – Paiements reçus par les médecins et ventes de médicaments remboursables par région entre 2014-2018 d'une plus forte prévalence des maladies chroniques, et d'un vieillissement plus marqué de la population) mais également par des densités de médecins plus élevées (Delattre et Samson, 2012), ce qui peut être mis en

relation avec les ventes plus élevées de médicaments. Toutefois, ces graphiques ne mettent en évidence que des corrélations, sans contrôler pour la taille de la population de chaque région, du nombre de médecins, ni des différences régionales en matière de demande de soins et d'état de santé, par exemple. En outre, il est impossible de déduire de ces graphiques une quelconque relation de causalité. C'est donc l'objet de la stratégie empirique employée, et décrite à la section suivante.

1.5 SPÉCIFICATION ÉCONOMÉTRIQUE

Notre analyse économétrique mobilise la dimension longitudinale des données, où trois dimensions sont présentes : le laboratoire i est observé dans chacune des régions j aux différentes années t . Nous modélisons l'impact du montant dépensé par un laboratoire i dans une région j à la date t sur les montants de médicaments remboursables commercialisés par ce laboratoire, qui ont été prescrits et vendus dans la région j à la date t . Pour cela, nous estimons le modèle à effets fixes suivant :

$$y_{ijt} = X'_{ijt}\gamma + Z'_{ij}\theta + W'_{jt}\varphi + \alpha_i + \beta_j + \lambda_t + \varepsilon_{ijt} \quad (1.1)$$

avec $i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, 12, t = 2014, \dots, 2018$,

où

y_{ijt} est le logarithme du montant des médicaments remboursables commercialisés par le laboratoire i , vendu dans la région j à l'année t . Plutôt que le nombre de boîtes de médicaments vendues, nous choisissons de modéliser leur montant, non directement observé dans nos données, mais reconstruit à partir des données sur le nombre de boîtes de médicaments vendues et les prix de chacun des médicaments. Cette variable nous semble en effet plus pertinente pour évaluer l'impact de la promotion en termes de dépenses pour l'Assurance Maladie ¹³.

La matrice X regroupe des variables explicatives qui varient par laboratoire, région et année et qui traduisent l'ampleur des relations entre les laboratoires pharmaceutiques et les médecins. Il inclut des variables relatives

13. Notons que nous pourrions considérer une autre définition de la variable dépendante, et notamment en analysant non pas le montant des ventes de médicaments, mais ce même montant par habitant, ou par médecin. Nous pourrions également faire de même pour le montant des paiements versés. Nos résultats sont insensibles à la redéfinition de la variable dépendante ou de la variable d'intérêt principale. Ce résultat est mécanique : la population et le nombre de médecins sont quasi constants sur la période 2014-2018 ; ils sont donc déjà pris en compte dans les effets fixes régionaux et temporels que nous décrivons ci-après.

aux montants des paiements versés par les laboratoires aux médecins. Deux formes fonctionnelles différentes sont utilisées, qui conduisent à deux estimations différentes :

- le modèle a) inclut indicatrice qui vaut 1 si le laboratoire a versé des financements dans la région j à l'année t et 0 sinon; puis le logarithme du montant versé par le laboratoire i aux médecins de la région j à l'année t , croisé avec la variable dichotomique précédente ¹⁴;
- le modèle b) inclut une variable catégorielle (discrétisée) qui traduit le positionnement du laboratoire par rapport à l'ampleur des paiements effectués par l'ensemble des laboratoires dans chaque région à chaque année : le laboratoire ne verse pas de paiement dans cette région, le laboratoire a versé des paiements d'un montant inférieur au 1er quartile des paiements versés par l'ensemble des laboratoires dans la région, compris entre le 1er quartile et le 3ème quartile ou supérieurs au 3ème quartile. Ces variables ont été créées à partir de l'analyse des distributions de montants versés par l'ensemble des laboratoires intervenant auprès des médecins d'une région à une année donnée.

Différencier ces deux modèles permet de mieux préciser l'influence des laboratoires pharmaceutiques, et notamment de vérifier si ce qui compte est la présence même d'une relation ou plutôt la valeur qui y est attachée. C'est un moyen de vérifier si deux des résultats de la littérature existante sont également présents en France : d'une part, celui montrant que ce qui compte est la relation elle-même, pas son montant (Sah et Fugh-Berman, 2013), d'autre part celui révélant des pratiques différentes des prescripteurs percevant le plus de financement des laboratoires (Grennan *et al.*, 2018).

La matrice Z regroupe des variables explicatives qui varient par laboratoire et région. Il inclut notamment le nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire i et les médecins de la région j , sur la période 2014-2018.

La matrice W regroupe des variables explicatives qui varient par région et année. Il inclut, selon le modèle considéré, le pourcentage de salariés, de libéraux, de généralistes ou spécialistes de la région ayant perçu des paiements de la part d'un ou plusieurs laboratoires à une année donnée.

α_i est un effet fixe laboratoire qui regroupe l'ensemble des caractéristiques inobservées constantes dans le temps et spécifiques à chaque laboratoire, telles que la stratégie marketing et publicitaire.

14. Ainsi, cette variable interagit prend la valeur zéro si le laboratoire n'a pas financé de médecins dans la région et prend comme valeur le logarithme du montant s'il a financé des médecins dans la région j à l'année t .

β_j est un effet fixe région qui capture l'ensemble des variables spécifiques à une région, telles que l'état de santé, la demande de soins ou la richesse de la population régionale.

λ_t est un effet fixe temporel, qui capture l'ensemble des chocs macroéconomiques spécifiques à une année donnée ayant pu influencer les montants des médicaments délivrés, tels qu'une épidémie (de grippe ou de gastro-entérite, par exemple) ou une politique de déremboursement de certains types de médicaments.

ε_{ijt} est le terme d'erreur idiosyncratique, supposé non corrélé aux variables explicatives du modèle et qui capture un choc temporel, subi par chaque laboratoire, à une année donnée et dans une région donnée.

Ce modèle ne contient pas de variables de contrôle supplémentaires, telles que des variables spécifiques à chaque année et région. En effet, la période temporelle étudiée étant assez courte, les effets fixes introduits captent l'intégralité des différences régionales. Dès lors, quand on inclut la structure par âge de la population de chaque région à chaque année (la part des moins de 20 ans ou des plus de 60 ans), ou la prévalence des maladies chroniques, celles-ci sont non significatives. Il en est de même pour la structure par âge et sexe de la population des médecins. Nos estimations sont donc menées sans variables contextuelles supplémentaires.

La dimension longitudinale des données nous permet d'introduire un grand nombre d'effets fixes, qui sont nécessaires pour identifier de façon non biaisée et convergente les coefficients de notre modèle. En effet, sans ces effets fixes, les coefficients obtenus par moindres carrés ordinaires sur des données « empilées » seraient biaisés : les caractéristiques intrinsèques des laboratoires sont probablement corrélées à certaines variables explicatives du modèle, et notamment aux montants versés aux professionnels de santé. La stratégie marketing des laboratoires (présente dans le α_i) peut les conduire à verser des montants plus ou moins élevés, à plus ou moins développer les relations sur le long terme, à cibler des médecins de certaines régions. Autrement dit, les coefficients du modèle (1.1) estimé par MCO sur données empilées seraient biaisés et non convergents.

Nous privilégions donc l'estimation du modèle qui est un modèle à effets fixes laboratoire, région et année. Dans ce cas, α_i est un effet fixe, donc non aléatoire et non présent dans la perturbation, ce qui permet de neutraliser sa corrélation potentielle avec les variables explicatives du modèle. Notons par ailleurs que les écarts-types des estimations sont des écarts-types robustes à l'hétéroscédasticité et à l'auto-corrélation des

perturbations.

Seul le terme d'erreur ε_{ijt} reste potentiellement corrélé aux variables explicatives du modèle. Un choc temporel, spécifique à un laboratoire, dans une région précise à une année donnée, pourrait être corrélé aux montants versés aux médecins de cette région à cette année spécifique. Ainsi, un laboratoire pourrait faire face, à partir d'une année donnée, à la concurrence d'un autre laboratoire qui se met à commercialiser un médicament concurrent, qui lui est substituable, ce qui influencerait sa stratégie marketing et donc les rémunérations versées aux médecins. Nous supposons que ce n'est pas le cas étant donné la profondeur temporelle faible de notre échantillon et n'instrumentons donc pas notre variable d'intérêt, les montants versés par les laboratoires pharmaceutiques.

1.6 RÉSULTATS

1.6.1 RÉSULTATS PRINCIPAUX

Le tableau 1.6 présente les résultats de l'estimation du modèle (1.1). Le modèle est estimé sur les différentes catégories de praticiens : les médecins salariés (colonnes 1a et 1b), les médecins libéraux (colonnes 2a et 2b), les spécialistes libéraux (colonnes 3a et 3b) et les généralistes libéraux (colonnes 4a et 4b). Les colonnes a) et b) diffèrent par la façon dont la variable de « paiements aux médecins » est introduite. Les colonnes a) se réfèrent à l'estimation du modèle (1.1) dans lequel est estimé l'impact sur ses ventes des paiements versés par un laboratoire i dans la région j à la date t , et ce quel que soit le montant des paiements. Dans les colonnes b), on différencie selon le montant versé, afin de mesurer l'impact du niveau des montants sur les prescriptions de médicaments.

Les résultats des estimations indiquent que, lorsqu'un laboratoire verse 1% de rémunérations supplémentaires aux médecins d'une région, le montant des prescriptions de médicaments de ce même laboratoire, établies par les médecins, augmente, toutes choses restant égales par ailleurs, de 0,019% à 0,033%. L'effet des paiements perçus est sensiblement le même pour les différentes catégories de praticiens, les coefficients étant

Tableau 1.6 – Résultats des estimations du modèle (1.1) pour les différentes catégories de médecins

	Logarithme du montant des ventes							
	Salariés		Libéraux		Généralistes		Spécialistes	
	1a	1b	2a	2b	3a	3b	4a	4b
Le laboratoire finance des médecins dans la région (Oui=1)	-0.00853 (0.07133)		-0.11116** (0.05371)		0.03824 (0.04332)		-0.12362* (0.06639)	
Logarithme du montant versé par le laboratoire dans la région	0.02356** (0.00942)		0.03345*** (0.00735)		0.01877*** (0.00687)		0.02078** (0.00947)	
Quartile des montants (Classe de référence : 0%–25%)								
Le laboratoire ne verse aucun montant		-0.12506*** (0.03104)		-0.06984*** (0.02649)			-0.12536*** (0.02530)	0.01728 (0.03069)
Le laboratoire se trouve dans l'écart interquartile (25% – 75%)		0.06230** (0.03144)		0.07162** (0.03095)			0.02827 (0.02791)	0.07487** (0.03609)
Le laboratoire se trouve dans la tranche supérieure à 75% des montants		0.08725* (0.04822)		0.22190*** (0.03573)			0.09032** (0.03507)	0.22264*** (0.04123)
Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)	0.05649** (0.02378)	0.06272*** (0.02368)	0.05214*** (0.01973)	0.05409*** (0.01999)	0.06752*** (0.01959)	0.06796*** (0.01969)	0.03016 (0.02616)	0.03192 (0.02600)
Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région	-0.03236 (0.03385)	-0.03238 (0.03395)	0.20499*** (0.02674)	0.20728*** (0.02686)	0.00478 (0.02036)	0.00480 (0.02037)	0.21168*** (0.03166)	0.20722*** (0.03153)
Pourcentage de médecins salariés touchés par les paiements dans la région	0.02065*** (0.00729)	0.02069*** (0.00728)						
Pourcentage de médecins libéraux touchés par les paiements dans la région			-0.00116 (0.00354)	-0.00141 (0.00354)				
Pourcentage de généralistes libéraux touchés par les paiements dans la région					-0.00053 (0.00275)	-0.00052 (0.00275)		
Pourcentage de spécialistes libéraux touchés par les paiements dans la région							0.00162 (0.00492)	0.00155 (0.00491)
Constante	10.26400*** (0.46796)	10.41419*** (0.46689)	12.41034*** (0.21108)	12.55414*** (0.20968)	12.34004*** (0.14229)	12.50369*** (0.14064)	10.24179*** (0.44131)	10.25989*** (0.44039)
Effets fixes région	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Effets fixes laboratoires	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Effets fixes année	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Observations	10,399	10,399	10,439	10,439	10,386	10,386	9,555	9,555
R ²	0.93919	0.93918	0.94002	0.94005	0.93826	0.93825	0.93309	0.93319
Adjusted R ²	0.93783	0.93781	0.93872	0.93874	0.93691	0.93690	0.93155	0.93165
Residual Std. Error	0.69174 (df = 10170)	0.69185 (df = 10169)	0.66711 (df = 10216)	0.66700 (df = 10215)	0.66805 (df = 10164)	0.66814 (df = 10163)	0.71578 (df = 9340)	0.71527 (df = 9339)
F Statistic	688.95370*** (df = 228; 10170)	685.73080*** (df = 229; 10169)	721.24890*** (df = 222; 10216)	718.27260*** (df = 223; 10215)	698.88540*** (df = 221; 10164)	695.54170*** (df = 222; 10163)	608.60030*** (df = 214; 9340)	606.70760*** (df = 215; 9339)

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

non significativement différents entre généralistes et spécialistes, ou entre libéraux et salariés ¹⁵. Le « rendement » de la promotion pharmaceutique est donc le même, mais l'effet pour les dépenses de la sécurité sociale est différent car les montants des médicaments prescrits par les différents types de médecins et donc vendus sont initialement très différents. Ainsi, 1% de rémunérations supplémentaires versées aux médecins libéraux (soit en moyenne 450 euros supplémentaires versés) conduit à une augmentation moyenne des ventes de 2 319 euros : pour le laboratoire, investir 1 euro supplémentaire dans la promotion des ventes auprès de l'ensemble des médecins libéraux d'une région pourrait lui rapporter un peu plus de 5,15 euros de ventes. Parmi les libéraux, ce sont les généralistes qui « rapportent » le plus, puisque les résultats montrent que 1% de rémunérations supplémentaires versées aux généralistes libéraux (soit en moyenne 155 euros supplémentaires versés) conduit à une augmentation moyenne des ventes de 993 euros (1 euro supplémentaire rapporte alors 6,41 euros).

Ce retour sur investissement élevé permet de comprendre pourquoi les laboratoires pharmaceutiques maintiennent leurs activités de promotion auprès de ces médecins. En revanche, le retour sur investissement est beaucoup plus faible pour les salariés, ainsi que pour les spécialistes libéraux : entre 1,1 et 1,4 euros. Le fait que les laboratoires maintiennent une activité de promotion auprès de ces praticiens, malgré la différence de rendement apparente, peut recevoir au moins trois explications, qui peuvent d'ailleurs être complémentaires. La première est que la promotion sert aussi (et normalement principalement) à la diffusion de l'information sur les nouvelles techniques, matériels ou molécules. La seconde est que ces praticiens se situent, dans le parcours de soins des patients, en position de pouvoir faire des recommandations, qui seront ensuite mises en œuvre (par exemple, dans le cas d'un traitement à renouvellement régulier ordonné par un spécialiste) par les généralistes. La troisième est que les spécialistes, du fait de leur rôle dans la chaîne médicale, sont plus courtisés par les laboratoires, avec par conséquent des effets globaux pouvant cacher des effets croisés négatifs (l'effet de la convention nouée avec un laboratoire x étant réduit par l'effet de la relation avec y, phénomène qui s'observerait moins chez les généralistes).

15. Ces estimations sont présentées dans les tableaux A.4 à A.7. La méthodologie employée est la suivante. Les régressions qui visent à comparer l'effet des montants reçus chez les salariés par rapport aux libéraux ont été effectuées en empilant libéraux et salariés, et en interagissant toutes les variables explicatives, y compris les effets fixes, par une indicatrice « libéral ». Le coefficient de la variable « log(montant) * libéral » nous permet de tester la significativité de la différence entre libéraux et salariés. La même procédure a été effectuée pour tester la significativité de la différence entre généralistes et spécialistes.

Au total, les résultats montrent une influence forte des laboratoires pharmaceutiques sur les prescriptions des médecins : plus les laboratoires dépensent en promotion auprès des médecins, plus les prescriptions de médicaments effectuées par les médecins pour leur laboratoire – et donc les ventes de médicaments - sont élevées, et ce avec des effets relativement importants.

Les colonnes b) présentent un résultat qui va dans le même sens. La catégorie de référence est la catégorie : « *le laboratoire verse en moyenne peu de paiements aux médecins de la région* », i.e., les paiements qu'il verse se situent dans le premier quartile de la distribution des paiements versés par l'ensemble des laboratoires aux médecins de la région.

Tout d'abord, les laboratoires qui cesseraient de verser des paiements aux médecins salariés et aux médecins généralistes libéraux d'une région, auraient des ventes d'un montant significativement inférieur à celles des laboratoires qui versent des paiements, même faibles : -12% (resp. -7%) quand ils cessent de verser des paiements aux médecins salariés (resp. libéraux) par rapport aux laboratoires du premier quartile de la distribution des paiements. Parmi les libéraux, cet effet est surtout notable auprès des généralistes (-12%), mais il est non significatif chez les spécialistes. Pour ces derniers, le passage à une faible promotion a le même impact que l'arrêt de la promotion.

Parallèlement, de façon générale, l'augmentation des paiements est associée à une hausse significative des ventes des laboratoires : ceux qui versent des paiements compris entre le 1er et le 3ème quartile des paiements versés augmentent significativement leurs ventes par rapport à ceux du 1er quartile (+6% pour les salariés, +7% pour les libéraux) et, chez les libéraux, l'effet est encore plus élevé pour ceux qui versent les paiements les plus élevés aux médecins d'une région (supérieurs au troisième quartile des paiements) : +22% des ventes grâce à la promotion auprès des spécialistes et +9% auprès des généralistes par rapport à des laboratoires qui effectueraient une promotion de faible ampleur. Ces différents coefficients sont significativement différents de ceux de la tranche précédente¹⁶, à la différence de ce qu'on observe chez les salariés.

16. Pour chaque type de médecin, un test de Wald d'égalité des coefficients a été effectué.

Au total, quelle que soit la spécialité et le mode d'exercice, le rendement de la promotion est croissant : les paiements des montants les plus élevés que les laboratoires pharmaceutiques fournissent aux médecins ont le plus fort impact sur les pratiques de prescriptions des médecins. Lorsqu'un laboratoire décide d'augmenter ses dépenses de promotion auprès des médecins, de façon à se positionner parmi les laboratoires qui financent les plus les médecins, il bénéficie de prescriptions et donc de ventes d'un montant beaucoup plus élevé.

Toutefois, comme le montre la figure 1.2, ce rendement de la promotion est croissant mais concave auprès des salariés, alors qu'il est croissant et convexe auprès des libéraux, et en particulier des spécialistes libéraux. Plus précisément, les coefficients estimés montrent que l'efficacité de la promotion auprès des libéraux (à la fois généralistes et spécialistes) est d'autant plus élevée que les montants dépensés sont élevés, alors, que chez les salariés, le surcroît d'efficacité de la promotion est plutôt visible pour les montants de promotion intermédiaires.

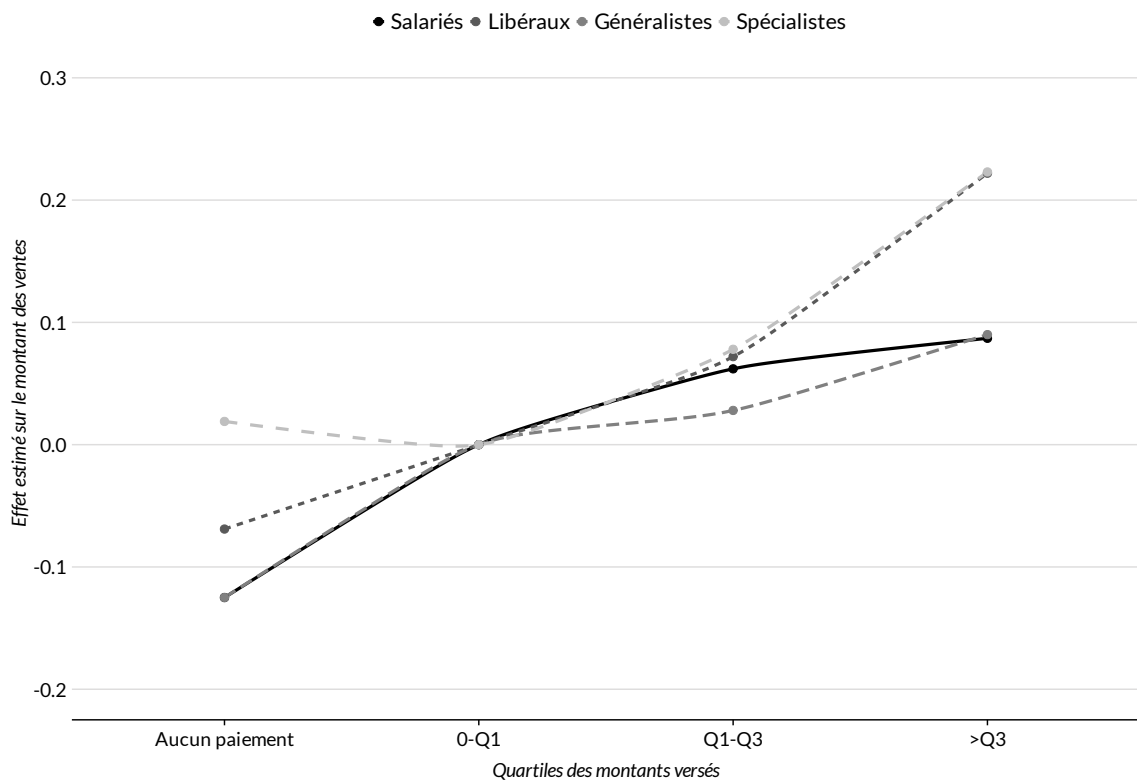


Figure 1.2 – Rendement de la promotion auprès des différents types de médecins, en fonction du quartile d'appartenance - Coefficients estimés du modèle 1-b)

Quelle que soit la spécification considérée (colonne a ou b), une autre variable revêt une importance particulière pour décrire la relation entre les médecins et les laboratoires pharmaceutiques : la fréquence des conventions nouées entre un laboratoire et un praticien. Rappelons que si le nombre moyen d'années de relations contractuelles entre les médecins et les laboratoires pharmaceutiques vaut 2, cela signifie que les laboratoires financent en moyenne les médecins d'une région durant deux années (sur les cinq années disponibles pour l'analyse ¹⁷). Cette variable traduit donc la fréquence ou l'intensité de la relation entre laboratoires et médecins. Les résultats montrent qu'une fréquence plus élevée influence positivement les montants de médicaments vendus chez les médecins libéraux (+20%), et en particulier chez les spécialistes : une convention nouée avec les spécialistes d'une région une année supplémentaire augmente les ventes des laboratoires de 20% à 22% (colonne a ou b)). Cet effet n'est observé ni chez les médecins salariés, ni chez les généralistes. Autrement dit, l'influence de la promotion sera d'autant plus élevée pour les spécialistes libéraux que la relation s'est construite sur la durée. Chez les salariés ou les médecins généralistes libéraux, une relation ponctuelle ou de courte durée influencera autant les ventes qu'une relation construite sur plusieurs années.

1.6.2 EXPLORATIONS ADDITIONNELLES

Étant donnée l'influence de la distribution des paiements que nos résultats mettent en évidence, nous avons testé la possibilité d'une autre forme fonctionnelle, en incluant les montants versés aux praticiens sous forme quadratique. Comme le montrent les estimations fournies en annexe (tableau A.8), l'inclusion de cette non-linéarité fait apparaître un maximum pour les libéraux (colonne 2), et en particulier pour les médecins spécialistes (colonne 4), pour qui le montant des paiements au carré est négatif et significatif. Ce maximum se situerait à environ 47 500 euros pour l'ensemble des libéraux et à 150 000 euros pour les spécialistes, soit, respectivement, au 88ème et 98ème percentile de la distribution des paiements reçus par l'ensemble des libéraux et des spécialistes. Autrement dit, le montant maximum au-delà duquel recevoir des paiements supplémentaires impacte négativement les montants des ventes est très élevé, proche du maximum observé dans nos données. On peut en conclure que l'effet des paiements sur les ventes est bien globalement croissant, et en particulier pour les médecins spécialistes libéraux. Cela confirme les résultats centraux de notre analyse, se-

17. Nous ne pouvons calculer le nombre moyen de relations contractuelles que sur une période maximale de 5 ans. De ce fait, cette variable est censurée à gauche (les relations entre un laboratoire et un médecin peuvent avoir débuté avant 2014) et à droite (elles peuvent perdurer au-delà de 2018). Par ailleurs, les médecins observés étant, pour la plupart, installés avant 2014, on ne peut exclure que le nombre de ces relations reflète l'historique des relations déjà établies entre un laboratoire et un médecin.

lon lesquels le rendement de la promotion est croissant, et de plus en plus élevé avec les montants perçus.

De même, concernant la variable relative à l'intensité des relations nouées entre praticiens et laboratoires, nous avons testé une potentielle non linéarité, et notamment si un effet plus important pouvait être associé à une valeur de fréquence supérieure à la moyenne (soit la valeur 2 dans notre échantillon). Le principal résultat, obtenu sur les médecins spécialistes libéraux, n'est pas sensiblement affecté par la transformation de la variable, ce qui témoigne de sa robustesse (tableaux A.9 et A.10 en annexe). Pour les laboratoires effectuant leur promotion auprès des spécialistes libéraux, une relation d'une durée supérieure ou égale à 2 ans conduit à une augmentation des ventes de 11 à 12%. Pour les généralistes, l'impact d'une relation supérieure à 2 ans devient négatif mais très faiblement significatif (tableau A.9) voire non significatif (tableau A.10) selon la spécification considérée. Ce résultat peut laisser penser que le rendement des relations clientélistes est décroissant dans le cas spécifique des médecins généralistes.

Ensuite, les données de la Corse étant confondues dans les sources utilisées avec celles de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, nous proposons une estimation sans les observations de l'ensemble des départements concernés (tableau A.11 en annexe), afin de vérifier si les estimations initiales sont sensibles à leur prise en compte. Il s'avère que, là encore, cette modification de l'échantillon ne change pas nos résultats.

Nous avons également intégré la possibilité que les effets des relations entre laboratoires et praticiens puissent être décalés dans le temps (tableau A.12 en annexe), un paiement à l'année t pouvant avoir un effet plus tardivement, à l'année $t + 1$. Cette modélisation couvre également la possibilité que, puisque nous n'observons que des données annuelles, certaines conventions puissent être nouées en fin d'année, ou être pluriannuelles et n'avoir un effet que sur les ventes de l'année suivante. Ici encore, l'essentiel de nos résultats est conservé. Les coefficients estimés sont très stables, traduisant une forte inertie des comportements.

1.7 DISCUSSION

Quelle interprétation donner à nos résultats? Tout d'abord, la relation obtenue peut être la simple expression de l'efficacité des molécules que les producteurs amènent à la connaissance des praticiens. La pratique « commerciale » serait alors positive, et viserait simplement à diffuser une information médicale importante. La délivrance serait alors la pure expression des bienfaits des produits dont la publicité est assurée par les laboratoires. Mais la relation estimée peut également être interprétée comme révélatrice de pratiques commerciales « abusives », au sens où les prescriptions seraient biaisées vers les formules ou molécules promues par les laboratoires, et non nécessairement vers celles qui seraient les plus utiles en termes de gains en santé.

Le fait que les laboratoires qui dépensent le plus bénéficient des prescriptions les plus importantes de la part des médecins tend cependant à soutenir l'interprétation en termes de soutien abusif aux produits médicaux. De plus, le « retour sur investissement » est d'autant plus important que la relation entre les laboratoires et les médecins est récurrente, comme le montrent le signe et la significativité de la variable associée au nombre moyen d'années de relations contractuelles entre les laboratoires et les médecins spécialistes libéraux. Cela signifie bien que ce n'est pas lors de l'invention d'une nouvelle molécule, ou lors d'une action de communication isolée, que les prescriptions sont les plus élevées : c'est bien sur la durée, semble-t-il, que se construisent les relations entre médecins et laboratoires. Ces deux constats tendraient donc à privilégier la seconde interprétation, celle d'une influence corruptrice des laboratoires sur les prescripteurs.

On peut en effet parler d'influence corruptrice, la corruption étant définie comme un accord par lequel un agent reçoit un paiement en échange d'une décision favorable sur une question spécifique et, comme pour tout accord, dans lequel le partage des gains dépend de la répartition du pouvoir de négociation des parties concernées, les libéralités étant d'autant plus élevées que l'influenceur dispose d'un grand pouvoir (Capasso et Santoro, 2018). Les analyses de Grennan *et al.* (2018) ou celles de Goupil *et al.* (2019) avaient déjà montré à quel point les influences peuvent être fortes (respectivement, dans le cas américain et sur certaines catégories de médicaments pour la France). Nos résultats confirment et généralisent ceux de ces études.

En d'autres termes, l'influence des laboratoires sur les prescripteurs ressemble à de la recherche de rente, au sens de [Mueller \(2003\)](#) par exemple. On sait que la mesure des pertes sociales engendrées par de la recherche de rente est extrêmement complexe et sujette à bien des obstacles, ne serait-ce que parce l'analyse s'est souvent concentrée sur la recherche de rentes publiques ou sur l'influence exercée sur des représentants de la force publique (politiciens, législateurs, ou fonctionnaires - cf., entre autres, [Del Rosal \(2011\)](#), [Laband et Sophocleus \(2019\)](#)). Les relations analysées ici entrent plutôt dans la catégorie de la recherche de rentes entre agents privés, et si leur mise en évidence est un pas dans la bonne direction, leur mesure n'en est pas plus simple : quelle est en effet la perte sociale associée aux effets révélés par notre analyse ?

Si, comme cela a été montré par [Sharma et al. \(2018\)](#), la relation financière entre médecins et industrie pharmaceutique est associée à une augmentation de la probabilité de prescrire des médicaments de marque coûteux dont le bénéfice médical est incertain, alors les coûts sociaux peuvent être élevés. [Shrank et al. \(2019\)](#) tentent ainsi de mesurer l'importance des pertes et « gâchis » dans le système médical américain. Ces pertes représenteraient jusqu'à 25% du total des dépenses de santé aux États-Unis. Les auteurs montrent notamment que les pertes liées à des sur-traitements ou à l'administration de soins de faible valeur médicale (catégorie dans laquelle on peut considérer la prescription de molécules à faible pouvoir médical) seraient la troisième plus importante source de pertes, représentant 10% des pertes du système. L'enjeu est donc de taille.

Les réflexions menées au sein des professions médicales pour lutter contre de telles dérives ont abouti, aux États-Unis, à la mise en œuvre de règles d'acceptation des cadeaux et versements des laboratoires, mais sans que cela soit suffisant, car l'influence ne dépend pas fondamentalement de la taille du cadeau (cf. [Katz et al. \(2010\)](#)) - ce que tend d'ailleurs à révéler, dans notre analyse, la significativité de la variable liée au nombre d'années de relations contractuelles entre laboratoires et prescripteurs. En outre, les règles en vigueur semblent ne pas encore avoir été intégrées par les professions médicales, comme le laisse penser l'étude de [Korenstein \(2010\)](#). Une explication peut être que les praticiens considèrent, de bonne foi et probablement avec raison, les possibilités de formation financées par l'industrie comme un service nécessaire à l'exercice de leur métier ([O'Connor et al., 2016](#)). Néanmoins, à minima, on peut rejoindre [Sharma et al. \(2018\)](#) pour proposer que les patients, en tant que consommateurs de soins de santé, puissent exiger de leurs médecins une transparence

sur les paiements reçus de l'industrie pharmaceutique.

1.8 CONCLUSION

Notre analyse met en évidence une forte influence des laboratoires pharmaceutiques dans les prescriptions des médecins : plus les laboratoires dépensent en communication auprès des médecins, plus les prescriptions de médicaments effectuées par les médecins pour leur laboratoire sont élevées. Les résultats obtenus sur deux variables supplémentaires nous permettent par ailleurs d'interpréter ce résultat comme résultant moins d'actions de formation, d'information, envers les médecins que de pratiques de promotion plus « abusives », soit vers des médicaments dont l'efficacité en matière de gain en santé n'est pas nécessairement reconnu, soit vers des prescriptions en excès par rapport aux besoins réels des patients.

Ce résultat est d'autant plus troublant que les liens entre les prescripteurs que sont les médecins et les fournisseurs que sont les laboratoires pharmaceutiques jouent un rôle fondamental dans l'évolution des dépenses de santé. Les règles en vigueur ont pour objectif de régler les conflits d'intérêt induits par la relation entre fournisseur et prescripteur, mais les anecdotes et scandales à répétition, ainsi que le dérapage continu des dépenses de santé et la hausse du coût des médicaments laissent à penser que les biais existants ne sont pas tous réglés. Ainsi, la frontière entre les actions de formation organisées par les laboratoires à destination des médecins et les prescriptions de ces derniers est probablement poreuse. Ne serait-ce que pour des raisons désormais bien établies par la psychologie comportementale ou l'économie comportementale, qui montrent qu'un « don » perçu tend à influencer le comportement du receveur. Aujourd'hui, où la consommation de soins et de biens médicaux est financée à 77% par la Sécurité Sociale, ces résultats posent question sur la soutenabilité des dépenses de santé, si une grande partie des prescriptions est issue d'une pure action de marketing pas nécessairement justifiée par des gains en santé.

Quelques approfondissements de cette analyse sont nécessaires. En particulier, nous supposons un effet homogène de la hausse et de la baisse des rémunérations perçues par les médecins sur les activités de prescriptions. Or, il serait intéressant de tester la symétrie des effets à la hausse et à la baisse : les médecins diminuent-ils leurs prescriptions de médicaments commercialisés par ce laboratoire lorsqu'ils reçoivent moins de rémuné-

rations? Les augmentent-ils lorsqu'ils reçoivent plus de rémunérations? Mais, pour cela, il serait nécessaire de disposer d'une durée d'observation plus longue. Par ailleurs, il serait intéressant d'analyser si l'obligation de déclaration des montants versés suite à la création de la base de données « Transparence-Santé » a influencé les montants versés aux médecins. L'expérience américaine en la matière est, pour l'heure, quelque peu décevante (Guo *et al.*, 2017).



2

Curing is my business . . . and business is good : Which physicians do pharmaceutical companies pay in France? And how much?

2.1 INTRODUCTION

There is a recent and growing empirical literature on the relations between pharmaceutical industries and physicians' behavior, especially in the public health literature, around questions of ethics and conflicts of interest between pharmaceutical companies and doctors. [Green *et al.* \(2012\)](#), for example, show that gifts from the pharmaceutical industry to physicians are likely to undermine patient confidence in their physician. [Hwong *et al.* \(2017\)](#) reveal a perception of dishonesty when the payment is revealed. Overall, a loss of trust can lead to the patient not adhering to a treatment. [Fickweiler *et al.* \(2017\)](#), based on a review of the literature covering the period 1992-2016, show that payments made to physicians by pharmaceutical firms can affect their prescribing behavior, leading to unjustified high prescriptions of drugs from the pharmaceu-

tical firms that funded these doctors.

The interaction between pharmaceutical firms and physicians is not necessarily direct : the medical journals in which the pharmaceutical firms advertise, the research work funded by the pharmaceutical industry are also other indirect channels of influence. [Othman *et al.* \(2009\)](#), rely on a systematic review of work on advertising in medical journals in 26 countries, and show that these advertisements can modify the prescribing behavior of physicians. Most existing studies are in the field of public health, and few are in economics – the exceptions being [Windmeijer *et al.* \(2006\)](#); [Datta et Dave \(2017\)](#); [Carey *et al.* \(2017\)](#); [Grennan *et al.* \(2018\)](#) who analyze the effects of promotional campaigns and payments to physicians and all conclude that payments or gifts have an influence on doctors' prescriptions.

In France, [Montastruc *et al.* \(2014\)](#) found that trainees have a contact every two weeks with the industry. [Greffion et Breda \(2015\)](#) found that the contacts between physicians and Pharmaceutical Sales Representatives (PSRs) give them incentives to prescribe more expensive and more and newer drugs. [Goupil *et al.* \(2019\)](#) on their side found that physicians who received gifts from the from the pharmaceutical industry prescribe fewer generic drugs on average, more vasodilators or benzodiazepines to people over 65 years old. Besides that, they have more expensive prescriptions than physicians who did not receive gifts. In an earlier work ([Farvaque *et al.*, 2022](#)), we found that 1 additional euro invested in sales promotion to all self-employed doctors in a French region could bring in a little more than 5.15 euros in sales. The effect is more marked for general practitioners with a yield of 6.41 euros of sales for 1 additional euro in payments.

Overall, the literature shows that payments made by the pharmaceutical industry to physicians have an influence on their prescribing behavior. But what are the characteristics of physicians who receive payments from the pharmaceutical industry? Is there any form of targeting from the pharmaceutical firms?

There are very few studies on this question. [Alkhateeb *et al.* \(2009b\)](#), using survey data on 671 physicians in Iowa (USA), find that peer influence, age, gender, and type of specialty strongly influence the probability for physicians to be contacted for e-detailing by a pharmaceutical firm. Pharmaceutical firms are likely to

target young male primary care physicians, and physicians referred to by their peers. Using the same sample, [Alkhateeb et al. \(2009a\)](#) find that primary care physicians and high-volume prescribers are more likely to be contacted by pharmaceutical sales representatives (PSRs). Moreover, physicians practicing in small offices, in urban areas and not affiliated to a university were likely to see PSRs more frequently. [Inoue et al. \(2019\)](#) on their side found that industry payments to physicians were highly concentrated among a small number of physicians. These physicians are essentially male, have a longer time in clinical practice, graduated from a top-ranked US medical school and have specific specialties.

The fact that [Inoue et al. \(2019\)](#) found that the top 5% of physicians accounted for 91% of industry payments lead to thinking about the influence of Key Opinion Leaders (KOLs). These KOLs are physicians with great exposure and great influence on their peers. For instance, [Jureidini et McHenry \(2009\)](#) analyze how the industry and KOLs have left clinicians in a state of confusion about the safety and usefulness of antidepressants for the treatment of depression in children and adolescents through publication bias, poor methodology, and selective reporting. [Nair et al. \(2010\)](#) found that the average opinion leader influences about 1.56 physicians. And social interactions alone can provide an additional 5% increase in prescription revenue for the pharmaceutical firm. While a top opinion leader with a social multiplier of 1.35 can bring 35% increase in prescription.

This paper draws upon newly merged administrative datasets to study the relationship between pharmaceutical firms and physicians in France. Payments received (and the interactions that accompany them) may facilitate the transfer of valuable information to and from physicians. However, they may also influence physicians' treatment decisions in favor of the firms that pay them. In other words, there are two hypotheses ("*payment to deliver information*" and "*payments-as-influence*") that have to be disentangled. Given that, in France, the amounts of pharmaceutical prescriptions are, partly or fully, reimbursed by the National Health Insurance (NHI), any behavior of pharmaceutical firms in favor of increasing prescriptions made by doctors directly impacts national health accounts. The issue is thus economically relevant as much as ethically important.

Therefore, in this study, we intend to assert which of the two hypothesis prevails in France, asking what are the characteristics of physicians who are contacted by firms and who receive payments. Do pharmaceutical industries randomly contact physicians? Or do they choose to give payments to physicians with specific « profiles » (by which we mean their experience, specialization, gender, region in which they practice, relations to any opinion leader, etc.)? The answer to this question will help us to shed light on whether pharmaceutical firms' behavior is more compatible with the “payments-as-influence” hypothesis or with a “payments to deliver information” one.

In the literature, most studies are based on survey data, which may cast doubts on the reliability and generality of the results. In our case, our entire work is based on the “Transparence-Santé” database, an exhaustive, administrative, and therefore reliable dataset, as well as on additional data from the National Health Insurance and SUDOC (« central PhD thesis file »). Moreover, our data allow us to obtain a measure, for physicians, of the likelihood of receiving payments, of their intensity (amounts received) and of the regularity of the relations with the firms (number of contacts with the different firms over the period). This allows us to explore the intensive margin of the trade that pharmaceutical firms make with the physicians.

The estimation of a selection model over the 2014-2019 period shows that payments are widespread and important, and reveals that pharmaceutical firms do not contact physicians randomly, but that payments are related to physicians' “profiles”. Our results are thus more compatible with the “payments-as-influence” hypothesis. In particular, doctors working in hospitals, working in universities, and with a higher level of experience, are more intensely contacted and paid. This is associated with a distribution of payments that is largely skewed to the right, meaning that some physicians receive much more than others. These features point to a strategy by pharmaceutical firms of targeting doctors with an important role in the community, or “opinion leaders”, with all the abuses that may come with this position (Jureidini, 2012).

The paper is structured as follows. Section 2.2 describes the three databases used in the analysis. Section 2.3 presents some descriptive statistics. The econometric specification is presented in section 2.4 and results in section 2.5. The final section concludes.

2.2 DATA

2.2.1 DATA EXTRACTION

This chapter uses data that come from three main administrative sources : *Transparence-Santé*, *Sudoc* and the database of health professionals.

Transparence-Santé, the main database, was created in 2012 in order to shed light on the magnitude of the financial relationships between health professionals and the pharmaceutical industry. These data list all daily payments made by all pharmaceutical firms to French health professionals. Pharmaceutical companies have the legal obligation to declare, in this database, all the benefits and remunerations (personal gifts, reimbursement of meals and of inscription to conferences, training, . . .) offered to health professionals as soon as they exceed €10. Data are recorded by the pharmaceutical firms; it is the responsibility of the healthcare professional to request a correction if the amount declared is incorrect.

Three kinds of financial relationships are recorded : 1) gifts given to health professionals without any work in return (such as reimbursement of fees for a conference, meals and accommodation etc...); 2) remunerations for work done by the health professional with the pharmaceutical firm ; and 3) conventions, which are mainly research contracts that lead to gifts and remunerations. In this chapter, we focus on the financial relationships between pharmaceutical firms and physicians only. We focus on the amounts of gifts and remunerations¹ received by physicians from pharmaceutical firms who commercialize human drugs in the French metropolitan area, during years 2015 to 2019. These are panel data : physicians are observed over a maximum of 5 years if they receive payments every year. This database also contains information on the physician's specialization, municipality of practice, healthcare professional id (RPPS²) and her name.

Using the RPPS id, this extracted sample is then merged with another administrative database, provided by the National Health Insurance : the « *Annuaire Santé* » database. This merging allows us to get information such as the municipality of practice, specialization, gender, type of practice (self-employed, salaried, both;

1. Conventions were not used in order to avoid double count, because gifts and remunerations can be linked to a convention. Thus using the convention amount at the same time with gifts and remunerations will result in double count.

2. *Shared Health's Professionals Directory* (*Repertoire Partagé des Professionnels de Santé*) it is an unique id for accredited physician who are able to practice in France.

practice at hospital or in a private clinic, ...), etc. The redundancy of information about the name, municipality, and specialization are used to correct mistakes in the merged database.

Finally, using the full name of the physicians, these two databases are also merged with the « Sudoc » database, the central PhD thesis files. This database was created using web-scraping techniques, in order to get data about the physicians' date and university of graduation. Those data enable us to calculate the number of years of practice (measure of experience), but also to identify potential links between practitioners (e.g., physicians with the same advisor). It was only possible to merge physicians with an exact matching name in each database. Moreover, physicians who are retired, those with less than one year or more than 40 years of experience are removed from the final sample.

2.2.2 FINAL SAMPLE

The merging of *Transparence Santé* and *Annuaire Santé* with the Sudoc database caused a huge loss of observations³ because only physicians with a unique name could be matched. In order to test whether our analysis may suffer from a selection bias, due to the use of a potential non random sample of physicians, table 2.1 compares the characteristics of the full sample of physicians (in *Transparence Santé*) and the sub-sample of physicians who were merged with Sudoc database. Characteristics (in terms of gender, type of practice, specialty) are very similar; the distributions of the amounts received by the physicians are also very close. The final sample contains 66,620 physicians (for 234 443 observations) who received about €23 1.4M between 2015 and 2019.

Finally, the empirical strategy needs to take into account selection into payments (i.e., all practicing physicians do not receive payments). Using the *Annuaire Santé* Database, we extracted all physicians who never received payments (ie. who do not appear in the *Transparence Santé* database): 20 162 physicians who never received a gift or remuneration from a pharmaceutical firm between 2015 and 2019 were added to the final data, for a total number of 86,422 physicians bringing the full database used for the econometric analysis to 493 822 observations.

3. We were able to match 43% of the observations initially present in the database.

Additional data from the statistical institutes DREES and INSEE are also added in the final sample. These data bring information about the characteristics of the municipalities, department and region of the physicians. A summary of all variables available in the final sample is reported in table B.1 in the appendix.

Table 2.1 – Comparison between the initial sample from Transparence-Santé and the final merged sample

Variable	Modalities	% in the initial database	% in the final database
Type of physician	General practitioner	40.67	43.37
	Specialist	59.33	56.63
Professor position	No	99.22	99.09
	Yes	0.78	0.91
Gender	Male	53.27	58.33
	Female	46.73	41.67
Type of employment	Self-employed	45.91	48.61
	Both	14.05	13.35
	Employed	40.04	38.05
Professional category	Civilian physicians	99.54	99.33
	Military	0.39	0.58
	Both/Transition	0.07	0.09
Log(amount)	Min	2.303	2.303
	1st quartile	4.007	4.043
	Median	4.956	5.050
	Mean	5.271	5.339
	3rd quartile	6.529	6.605
	Max	12.208	12.208
	Standard deviation	1.668	1.670

Source : Author's calculation

2.3 DESCRIPTIVE STATISTICS

Our final sample contains 66 620 physicians who received either a gift or a remuneration from the pharmaceutical industry between 2015 and 2019. About 56% of these physicians are specialists and the remaining 44% are general practitioners. Over the period 2015-2019, they receive a total of €231.4M of which 76.6% (€177.25M) are gifts.

Specialists are the ones who receive the bulk of this amount : €192.39M (83%). Gifts account for about 74% of this total amount and remunerations for the remaining 26%. General practitioners receive a total of €39.11M, with gifts accounting for 88%. Hence, as can be seen in tables 2.2 and 2.3, specialists are more numerous than general practitioners, receive more than their counterparts, and a larger share of their payments consists in remunerations. These differences between the type of payments (remuneration versus gifts) and the total amount received advocate for a profiling both by the type of payments and by types of physicians

(generalists versus specialists). We will address that in the econometric modeling part in section 2.4 below.

Table 2.2 – Breakdown of the amount received by physicians between 2014 and 2019

Type of physician	Nbr.	Gifts	Remunerations	Total
General practitioner	28 734	34.70	4.41	39.11
Specialist	37 526	142.55	49.74	192.29
Total	66 260	177.25	54.15	231.4
Number of observations : 234 443				
<i>Source : Author's calculation from the final sample</i>				

Beyond the amounts received by each physician, the total number of contacts between each physician and each firm also indicate the frequency of the links between them. For a given amount of money received annually, a high frequency of contacts with a firm indicates that the physician has strong and frequent links with the company, hence receives probably more regular promotion and information about treatments made by this firm. Even if the amount of money is small, as pointed by [Sah et Fugh-Berman \(2013\)](#), it can influence the prescribing pattern of the physicians.

Overall, our profiling analysis is interested in several variables : 1) the amounts of payments received by the physician from all firms; 2) the number of their contacts with all pharmaceutical firms, as well as 3) the number of firms they have been in contact with; and 4) the average duration of their contacts with all firms within the period. The first two will be the dependent variables in the following analysis, while the other two are considered as control variables, as they are less in the control of the physician than of the firms. Table 2.3 shows that there are significant differences between the way a general practitioner and a specialist are targeted by the firms, based not only on how much they receive but also on how often they are contacted, by how many firms and the duration of those contacts.

When we consider the total amount received in a year by either a general practitioner or a specialist, we can see some similarities in the distributions. For instance, looking at either the values of the 75% quantile or the maximum amount obtained, we can conclude that both distributions are skewed to the left. A conclusion which is reinforced by the fact that the mean of the distribution is greater than the median value and even the

Table 2.3 – Distribution of main variables by type of physicians

Type of physician	Variable	Min	Q ₂₅	Mean	Median	Q ₇₅	Max	SD
General practitioner	Amount received (euros)	10	57	448.12	135.0	428.00	171227	1488.00
	Number of contacts in one year	1	1	6.44	3.0	7.00	144	9.11
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.46	2.0	4.00	33	3.60
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.65	1.5	2.00	6	0.74
Specialist	Amount received (euros)	10	62	1559.17	281.0	1352.00	206979	4533.83
	Number of contacts in one year	1	2	8.48	4.0	10.00	237	11.90
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.28	2.0	4.00	32	2.79
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.74	1.5	2.11	6	0.78
Number of physicians : 66 260; Number of observations : 234 443								
<i>Source : Author's calculation from the final sample</i>								

75th percentile⁴. It is also worth mentioning that the distribution of the amount received is highly dispersed which advocates for the use of its logarithm in order to reduce the dispersion. However, if the shape of the distribution has the same allure for the two categories of doctors, the levels are very different at the top of the distribution : on average, specialists receive about 3.5 times more money, and have 31% more contacts per year, than general practitioners. More precisely, if the median specialist gets 108% more than a general practitioner, the difference is larger when we look at the mean (248% more), while the maximum amount is only 209% higher for the specialists. As a consequence, the dispersion is also larger for the specialists than for the general practitioners.

When we consider the total amount received in a year by either a general practitioner or a specialist, we can see some similarities in the distributions. For instance, looking at either the values of the 75% quantile or the maximum amount obtained, we can conclude that both of the distributions are leaning to the left. A conclusion which is reinforced by the fact that the mean of the distribution is greater than the median value and even the 75th percentile. It is also worth mentioning that the distribution of the amount received is highly dispersed which advocates for the use of its logarithm in order to reduce the dispersion. However, if the shape of the distribution has the same allure for the two categories of doctors, the levels are very different at the top of the distribution : on average, specialists receive about 3.5 times more money, and have 31% more contacts per year, than general practitioners. More precisely, if the median specialist gets 108% more than a general practitioner, the difference is larger when we look at the mean (248% more), while the maximum amount is only 209% higher for the specialists. As a consequence, the dispersion is also larger for

4. The highly dispersed distribution advocates for quantile regressions. However the estimation of a quantile regression model did not shows a big difference from the mean regression based on the OLS method. The results of the quantile regression can be found in the appendix.

the specialists than for the general practitioners.

If the decision to receive from and be in touch with a pharmaceutical firm represent the extensive margin, the amounts obtained represent the intensive margin, we can also look at the extensive margin, i.e., the number of pharmaceutical firms with which a doctor has formal (contractual) or informal (gifts) relations. The distributions of the number of firms with which they are in contact within a year, as well as the average number of years they stay in contact with a particular firm within the period are quite similar. If the maximum number (32 or 33) can be explained by the number of players in the pharmaceutical industry, the fact that the 75% quantile, the median and the mean are equal for both types of practitioners indicates a similar distribution. Where there is a difference between the two categories of population is for the number of contacts in any given year : the specialists are more contacted than the general practitioners (1.3 times more the median or the average specialist, this multiplier reaching 1.6 times more for the maximum level of contacts). The difference between general practitioners and specialists may be explained by the fact that they have different kind of patients and prescribe different treatments. As mentioned by [Fugh-Berman et Ahari \(2007\)](#), medical visitors have different strategies and adapt them with the type of physicians and the drug they are trying to sell. This way of targeting physicians is also true for self-employed and salaried physicians.

Table B.3 in the appendix shows that salaried physicians received on average about 2 times more money than self-employed ones in one year. The fact that the physician is salaried - which means that he is practicing in a health institution, has a great importance for a pharmaceutical firm because we observe that, when a physician has a mixed activity (both salaried and self-employed), he receives on average twice more money. If salaried physicians are more targeted by the pharmaceutical industry, not all salaried physicians are targeted equally. More precisely, as table 2.4 reveals, by presenting a breakdown by type of health institution, salaried physicians in regional and university hospitals (RUH) are the most targeted by almost every metrics. These physicians received in average 2 to 4 times more money and are contacted 52% to 61% more than the others physicians in one year. The fact that they are the most targeted is probably not that surprising. These institutions are the beating heart of the French health system, being : 1) where the majority of specialists, and professors, practices; 2) responsible for the practice side of the formation of young physicians, 3) usually

where patients with long term illness are treated. Also, they literally control the hospital market for medicines. In fact, in France there are two markets for medicines with two different regulations : the hospital market and the city pharmacy market. In the city, pharmacy market prices are fixed by the Health Product Economic Council [Conseil Economique des produits de santé], while, in the hospital market, prices are the result of a contest between different firms and the winner takes it all. Thus, influencing physicians in a particular RUH can help win a large market. This is even more important that some earlier papers, such as Gallini *et al.* (2013), have identified links between the prescription behavior in those hospitals and the prescription behavior in the communities surrounding them.

Table 2.4 – Distribution of the main variables by type of health structure

Type of health structure	Variable	Min	Q25	Mean	Median	Q75	Max	SD
Regional and University Hospitals	Amount received (euros)	10	69	2490.41	431.0	2012.00	206979	6692.71
	Number of contacts in one year	1	2	10.53	5.0	13.00	237	15.16
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.48	2.0	5.00	27	2.94
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.71	1.5	2.08	6	0.75
Other public hospitals	Amount received (euros)	10	56	820.63	145.0	790.00	71917	2163.71
	Number of contacts in one year	1	1	6.52	3.0	8.00	153	8.87
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	2.98	2.0	4.00	32	2.65
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.63	1.5	2.00	6	0.71
Private hospitals with public accreditation	Amount received (euros)	10	60	973.12	199.0	988.50	149562	2615.12
	Number of contacts in one year	1	1	6.86	3.0	8.00	128	9.11
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.02	2.0	4.00	21	2.62
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.73	1.5	2.00	6	0.82
Group or individual office	Amount received (euros)	10	60	577.83	179.0	566.00	76413	1452.78
	Number of contacts in one year	1	2	7.26	4.0	9.00	135	9.63
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.70	2.0	5.00	33	3.63
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.77	1.6	2.20	6	0.78
Others	Amount received (euros)	10	57	1061.31	160.0	788.00	116212	3610.28
	Number of contacts in one year	1	1	6.92	3.0	8.00	185	10.18
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.07	2.0	4.00	29	2.97
	Average duration with one firm over the period (2014-2019)	1	1	1.62	1.4	2.00	6	0.77
Number of physicians : 66 260; Number of observations : 234 443								

Source : Author's calculation from the final sample

Differences can be also found when we compare the distributions by gender and location (table B.2 in appendix). On average, male physicians receive about 60% more money and have 27% more contacts in one year than their female counterparts. Physicians practicing in the city center and suburban areas receive more than 2 times more money and have 12% to 24% more contacts in one year than their counterparts practicing in a rural area. These differences between the type of area raise the question about the uniformity of the health practice within the country. Even if the information provided by the pharmaceutical firm is done for marketing purpose, it also conveys to physicians the newest therapeutic practices. Rural areas, which are less targeted, will be left behind in term of more advanced practices.

As we can see the targeting of a physician depends on many variables and the descriptive statistics can help to

shed light on the profile of the most targeted physicians. However, this kind of analysis does not tell which variable is the most important or how each variable impacts the amounts received or the number of contacts within a year. The empirical strategy developed in the next section aims at answering those questions.

2.4 ECONOMETRIC MODELING

In order to analyze physicians' profile in terms of payments received or number of contacts, we must take into account that not all physicians receive payments. Recall that physicians who receive payments are identified with the *Transparence Santé* database ; all physicians who do not receive payments are those recorded in the *Annuaire Santé* database but not in *Transparence Santé*. Physicians do not receive payments either because they have not been contacted by firms or because they refuse to be contacted. The reason for not receiving payments is however not observed. Hence, we face a potential sample selection bias, that we test – and correct – using a Heckman two step procedure (Heckman, 1979) applied to the case of panel data using the procedure described by Wooldridge (2002, pp 571-590).

Our model are the following. To estimate the main determinants of the amount of payments, we use an Heckman two-step procedure. We create a dummy variable δ_{ijt} taking the value 1 if the physician i in the municipality j at the year t received a least a gift or a remuneration and 0 otherwise. The first step consist in the estimation of 5 probit models (one for each year) and the calculation of the inverse mills ratio for each probit model $\lambda_{ijt} = \frac{\Phi_{ijt}}{1-\Phi_{ijt}}$. Φ is the cumulative distribution function of the standard normal distribution. The inverse mills ratios for each year are multiplied by the time dummies D_t for each year $\gamma_{ijt} = \lambda_{ijt} \times D_t$ and then are added in the main equation (the second step). More precisely, the model is the following :

$$\Pr(\delta_{ijt}|X) = X'_{ijt}\alpha + \mu_{ijt}; \quad \mu|X \sim N(0, 1) \quad (2.1)$$

$$\lambda_{ijt} = \frac{\Phi_{ijt}}{1 - \Phi_{ijt}}; \quad \gamma_{ijt} = \lambda_{ijt} \times D_t$$

$$y_{ijt}^* = Z'_i\beta + W'_{it}\beta + V'_j\theta + \gamma_{ijt} + \lambda_t + \nu_j + \varepsilon_{ijt} \quad (2.2)$$

with $i = 1, \dots, n$, $j = 1, \dots, m$, $t = 2015, \dots, 2019$

In the probit equation (2.1), X contains the physician's: experience, gender, type of health institution where the physician practices, type of practice (self-employed versus salaried or both), type of urban area, professor position or not. X also includes the global density of physician in the department where the physician is practicing, border status for the department or not and the percentage of people with a long-term disease (inducing that they are covered for the drugs they have to take by the health system at no cost) in the department. This last variable is the exclusion variable, that explains the probability to be contacted and to refuse payments, but not the amounts of payments once in relation with the firm. Indeed, firms are more likely to contact physicians who practice in an area where there is a higher demand for health care and treatments, due to more chronic conditions.

In the second equation (2.2), y_{ijt}^* is the logarithm of the amount received by the physician (amounts of gifts or remunerations or the sum of both) we estimate a pooled OLS model. Z variables contain characteristics of the physician, that are constant over time, such as the type of practice, or gender. W gathers variables which vary by physician and year such as the number of years of experience. V contains characteristics of the municipality where the physician practices such as the type of area (urban, rural). The specification also includes time fixed effects and regional fixed effects.

When the explained variable is the number of contacts between a physician and the different firms, we estimate a negative binomial regression. The values taken by this explained variable include 0, when the physician does not have any contact with any firm. Hence, the mills ratio do not need to be included in this equation. Given the structure of the data, we could choose to estimate a panel data model, with physicians fixed effects, taking into account unobserved heterogeneity. However, this would prevent us from estimating the impact of physicians' time-constant variables, which are the only physician-specific characteristics (apart from experience and level of density) that we have at our disposal. Hence, our model is probably subject to potential endogeneity biases. For example, physicians' choice of location (in a rural or urban area, or in a specific region) is likely to be correlated with their style of practice, ethics or other unobserved characteristics, that may also be correlated with her likelihood to receive payments. Hence, we do not make any causal interpretation

of our results, but consider them as descriptive in order to better understand the profile of physicians targeted by the firms. Moreover, it must be noticed that our control variables do not contain variables defined at the firm level. Indeed, those variables, that could be the profit, or company turnover, are difficult to obtain because of the existence of different subsidiaries for each company, because of the firm mergers over the period.

2.5 RESULTS

Estimates of equation (2.2) are presented in tables 2.5 and 2.6. In both tables, the first 2 columns provide estimates for the total amount of payments received and the last 2 columns for the number of contacts, either according to the type of payment (table 2.5) or to the physician's specialty (table 2.6). These tables include the estimates of the annual inverse mills ratios, obtained from the estimation of the selection equation (2.1), the results of which being presented in the Appendix (tables B.5 to B.8). The inverse Mills ratios are all significant. This means that there is a selection bias : the sample of physicians receiving payments is not random and those in contact with the firms have specific characteristics that make them differ from the general population of physicians. This justifies our choice of the two dependent variables, that is of focusing on the intensive margin of the trade between firms and physicians rather than on the extensive margin (the decision to enter in a relation).

From table 2.5, it first appears that professors get significantly more than their colleagues. Gender plays a role, as female physicians get significantly less than their male counterparts. Moreover, specialists obtain more than general practitioners. Also, salaried physicians receive more than those who practice as self-employed workers, as well as those who work in an individual practice office. Interestingly, physicians working in cancer-dedicated clinics obtain more from the industry. These results are verified for both gifts and remunerations. A sharp difference between gifts and remunerations is however revealed for the physicians working in a hospital dedicated (fully or partially) to teaching and research. In this case, physicians obtain more gifts, but less remunerations.

For what concerns the control variables, we verify that the coefficient associated with the isolated cities or

Table 2.5 – Estimations by type of payments

	<i>Dependent variable:</i>			
	<i>log(Amount)</i>		<i>Number of contacts</i>	
	<i>Gifts</i>	<i>Remunerations</i>	<i>Gifts</i>	<i>Remunerations</i>
<i>Professor position (ref. value : No)</i>				
<i>Yes</i>	0.62036*** (0.05855)	0.76392*** (0.06288)	0.2538*** (0.02211)	0.36300*** (0.04393)
<i>Physician's gender (ref. value : Male)</i>				
<i>Female</i>	-0.04831*** (0.00881)	-0.32626*** (0.02526)	-0.01257** (0.00510)	-0.30815*** (0.02122)
<i>Density of physicians in the department</i>	0.00034*** (0.00005)	0.00062*** (0.00009)	-0.00011*** (0.00002)	0.00046*** (0.00009)
<i>Type of physician (ref. value : General practitioner)</i>				
<i>Specialist</i>	0.37499*** (0.01207)	0.69723*** (0.04901)	0.12846*** (0.00540)	0.68674*** (0.02805)
<i>Type of employment (ref. value : self-employed)</i>				
<i>Both</i>	0.00339 (0.01499)	0.01873 (0.03503)	0.06809*** (0.00906)	0.11652*** (0.04169)
<i>Salaried</i>	0.05841*** (0.01602)	0.07322** (0.03472)	0.20545*** (0.00930)	0.20177*** (0.04088)
<i>Type of health institution (ref value : RUH)</i>				
<i>Other public health institutions</i>	-0.29392*** (0.01762)	-0.62151*** (0.04603)	-0.19436*** (0.00804)	-0.46259*** (0.02981)
<i>Group practice office</i>	-0.35761*** (0.02025)	-0.70177*** (0.05575)	-0.07013*** (0.01124)	-0.28391*** (0.05013)
<i>Individual practice office</i>	-0.25144*** (0.02284)	-0.73901*** (0.06357)	-0.08436*** (0.01143)	-0.45271*** (0.05269)
<i>Cancer research center</i>	0.50231*** (0.05886)	0.35992*** (0.05281)	0.38739*** (0.02081)	0.28870*** (0.05427)
<i>Teaching and research</i>	0.31594* (0.16508)	-0.51030*** (0.16832)	-0.44688*** (0.10258)	-0.70800*** (0.22892)
<i>Private health institution with public accreditation</i>	-0.25265*** (0.02225)	-0.52753*** (0.05143)	-0.19933*** (0.01051)	-0.52719*** (0.04054)
<i>Corporate practice office</i>	-0.25585*** (0.02486)	-0.55242*** (0.05900)	-0.15086*** (0.01348)	-0.44883*** (0.05372)
<i>Without activity</i>	-0.24010*** (0.02869)	-0.80999*** (0.10157)	-0.11021*** (0.01572)	-0.59478*** (0.08170)
<i>Others</i>	0.16516*** (0.05476)	-0.81277*** (0.09420)	-0.49850*** (0.01357)	-0.73771*** (0.05925)
<i>Border department (ref. value : No)</i>				
<i>Yes</i>	0.00643 (0.01217)	0.01686 (0.02627)	-0.02214*** (0.00726)	0.09835*** (0.03210)
<i>Average duration of a relationship with one firm</i>	0.57664*** (0.00750)	0.32293*** (0.01484)	1.74324*** (0.00193)	2.18628*** (0.01083)
<i>% of physician concerned by industry's payments in the department</i>	-0.33846*** (0.11740)	-0.00786 (0.28785)	0.73292*** (0.07586)	0.58831* (0.33841)
<i>Type of urban area (ref. value : City Center)</i>				
<i>Suburban area</i>	-0.00168 (0.01047)	-0.03101 (0.02171)	-0.01554*** (0.00565)	0.03946 (0.02412)
<i>Isolated city</i>	-0.04810*** (0.01553)	-0.18259*** (0.05993)	-0.06364*** (0.01007)	-0.22234*** (0.05716)
<i>Rural area</i>	-0.09046*** (0.01355)	-0.18956*** (0.06239)	-0.04774*** (0.01028)	0.03993 (0.07678)
<i>Herfindahl-Hirschmann concentration index of physician's payments</i>	-2.11463*** (0.01286)	-2.35356*** (0.03264)	0.10377*** (0.00583)	2.40527*** (0.03068)
<i>Inverse mills ratio : 2015</i>	-0.96881*** (0.08268)	0.83549*** (0.11241)		
<i>Inverse mills ratio : 2016</i>	-0.97913*** (0.08276)	0.58096*** (0.10312)		
<i>Inverse mills ratio : 2017</i>	-0.95958*** (0.08472)	0.79667*** (0.09436)		
<i>Inverse mills ratio : 2018</i>	-0.89746*** (0.07899)	0.95850*** (0.09193)		
<i>Inverse mills ratio : 2019</i>	-0.91687*** (0.07591)	0.89379*** (0.09093)		
<i>Constant</i>	6.33075*** (0.09122)	6.44642*** (0.30782)	-2.37825*** (0.04941)	-6.36853*** (0.22549)
<i>Regional fixed effects</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Year fixed effects</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Dummies years of practice</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Robust standard deviation</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Observations</i>	233,312	21,661	493,822	493,822
<i>R²</i>	0.36129	0.50350		
<i>Adjusted R²</i>	0.36107	0.50162		
<i>Log Likelihood</i>			-714,824.00000	-59,363.30000
<i>β</i>			1.05412*** (0.00331)	0.69100*** (0.00676)
<i>Alkaike Inf. Crit.</i>			1,429,804.00000	118,882.60000
<i>F Statistic</i>	1,608.90400*** (df = 82; 233229)	266.85860*** (df = 82; 21578)		

Note:

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Table 2.6 – Estimation by type of physician

	<i>Dependent variable :</i>			
	log(total amount)		number of contacts	
	GP	Specialist	GP	Specialist
Professor position (ref. value : No)				
<i>Yes</i>	1.75988*** (0.25357)	0.73221*** (0.06392)	0.49685*** (0.11219)	0.34702*** (0.02311)
Physician's gender (ref. value : Male)				
<i>Female</i>	-0.06784*** (0.01075)	-0.11239*** (0.01321)	-0.01455** (0.00741)	-0.00918 (0.00688)
Density of GPs/Specialists in the department	0.00066** (0.00028)	0.00052*** (0.00009)	-0.00086*** (0.00016)	-0.00016*** (0.00004)
Type of employment (ref. value : self-employed)				
<i>Both</i>	0.04182** (0.01942)	-0.06635*** (0.02374)	0.00962 (0.01305)	0.12671*** (0.01247)
<i>Salaried</i>	0.03171 (0.02544)	0.03462 (0.02256)	0.12744*** (0.01625)	0.26640*** (0.01205)
Type of health institution (ref. value : RUH)				
<i>Other public health institutions</i>	-0.26574*** (0.03081)	-0.39491*** (0.02271)	-0.07190*** (0.01673)	-0.20688*** (0.00925)
<i>Group practice office</i>	-0.31549*** (0.03086)	-0.47240*** (0.03051)	-0.01421 (0.01856)	-0.05737*** (0.01585)
<i>Individual practice office</i>	-0.25058*** (0.03222)	-0.33227*** (0.03812)	-0.02113 (0.01896)	-0.15592*** (0.01610)
<i>Cancer research center</i>	0.63997*** (0.15268)	0.49482*** (0.06407)	0.79209*** (0.05837)	0.34804*** (0.02263)
<i>Teaching and research</i>	-0.64938*** (0.17741)	1.23526*** (0.26290)	-0.62392*** (0.11826)	-0.34143** (0.13329)
<i>Private health institution with public accreditation</i>	-0.33250*** (0.03880)	-0.37063*** (0.02838)	-0.09787*** (0.02295)	-0.18313*** (0.01244)
<i>Corporate practice office</i>	-0.18209*** (0.03994)	-0.39919*** (0.03811)	-0.08810*** (0.02606)	-0.12290*** (0.01628)
<i>Without activity</i>	-0.35141*** (0.03542)	-0.26430*** (0.04534)	-0.02626 (0.02370)	-0.11120*** (0.02179)
<i>Others</i>	-0.19217*** (0.06138)	0.13664 (0.09019)	-0.38829*** (0.02060)	-0.50493*** (0.02058)
Border department (ref. value : No) <i>Yes</i>	-0.02168 (0.01453)	0.04048** (0.01909)	-0.02479** (0.00989)	-0.02140** (0.01032)
Average duration of a relationship with one firm	0.42822*** (0.00989)	0.70259*** (0.01093)	1.79137*** (0.00282)	1.68542*** (0.00261)
% of GP/Specialist concerned by industry's payments in the department	-0.32527*** (0.11015)	-0.40573** (0.16553)	0.50946*** (0.08113)	0.36650*** (0.09477)
Type of Urban area				
<i>Suburban area</i>	-0.04950*** (0.01103)	0.05874*** (0.02007)	0.01555* (0.00803)	-0.05578*** (0.00778)
<i>Isolated city</i>	-0.09347*** (0.01524)	0.06486 (0.04206)	-0.05533*** (0.01127)	-0.13024*** (0.02085)
<i>Rural area</i>	-0.09493*** (0.01436)	0.12791** (0.06081)	-0.07454*** (0.01064)	-0.05357 (0.03849)
Herfindahl-Hirschmann concentration index of physician's payments	-2.28797*** (0.01504)	-2.10815*** (0.02181)	-0.08448*** (0.00805)	0.23744*** (0.00828)
Inverse mills ratio : 2015	-0.31918*** (0.09257)	-1.02153*** (0.13010)		
Inverse mills ratio : 2016	-0.36868*** (0.09300)	-1.13749*** (0.13367)		
Inverse mills ratio : 2017	-0.29419*** (0.09917)	-1.15930*** (0.13423)		
Inverse mills ratio : 2018	-0.14123 (0.09943)	-1.07183*** (0.13170)		
Inverse mills ratio : 2019	-0.08618 (0.10031)	-1.16534*** (0.12467)		
Constant	6.41064*** (0.10402)	6.65637*** (0.13975)	-2.00131*** (0.06046)	-2.20145*** (0.06918)
<i>Regional fixed effects</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Year fixed effects</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Dummies years of practice</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Robust standard deviation</i>	✓	✓	✓	✓
Observations	93,763	140,680	218,540	275,282
R ²	0.50774	0.30388		
Adjusted R ²	0.50731	0.30348		
Log Likelihood			-272,661.30000	-446,513.40000
β			1.25412*** (0.00657)	0.97907*** (0.00386)
Akaike Inf. Crit.			545,476.60000	893,180.70000
F Statistic	1,192,90800*** (df = 81; 93681)	757,73500*** (df = 81; 140598)		

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

rural areas are significant and negative, compared to city centers, revealing that pharmaceutical firms put more efforts in dense areas compared to “medical deserts”. The percentage of physicians which receive gifts reduces the amount obtained by the others. Also, interestingly, physicians working in a border area (and France has several border areas with other European countries with different health systems) do not obtain more than their colleagues in more central areas. This may be due to the fact that the European market is still fragmented. It would of course be interesting to obtain the same type of data for the other countries that border France, to verify if the effort is asymmetric (firms targeting more the physicians working out of France than on the other side of the border), but this lies out of the scope of the present study.

All in all, the results in table 2.5 deliver a profile of the physician that pharmaceutical firms tend to target : male, specialist, salaried more than self-employed, working in a cancer-dedicated or at least in a private clinic, located in a dense area. This cannot be considered as a proof, but at least it creates a body of evidence in favor of the “payments-as-influence” hypothesis (rather than of the “payments to deliver information” one). The results for the number of contacts confirm this portrait, with a few differences. First, physicians working in a health institution that also provides teaching and research have fewer contacts than, for example, those working in cancer-related institutions. Also, for the number of contacts, the location at the border of France is important : this reduces the number of contacts associated with gifts, but increases those associated with a remuneration. This may mean that those physicians are more targeted by pharmaceutical firms, which could be due to an influence going beyond the border, and thus a higher degree of importance for the pharmaceutical firms. Another important difference is that the Herfindahl-Hirschmann concentration index of physicians has a positive relation with the number of contacts, while the coefficient is negative for the two types of amounts received. This reveals that, once they have accepted the relation, pharmaceutical firms concentrate their efforts on the same physicians.

Table 2.6 complements this first set of results by comparing the amounts received by general practitioners (GPs) to those obtained by specialists. Here again, the coefficient attached to the quality of professor is positive and strongly significant. However, the value of the coefficient is superior for GPs than for specialists. This would again tend to confirm the “payments-as-influence” hypothesis, as Professors in general medicine

have a larger scope, in terms of ailment, and thus of treatments, than the specialists. The hypothesis of influence payments is confirmed also by the fact that women GPs suffer from a lower disadvantage than the specialists. To be clearer, the coefficient attached to the dummy “woman” is negative, but closer to zero for GPs than for specialists. Interestingly, the specialists working in a hospital dedicated (fully or partially) to teaching and research get more than their GPs counterpart, as the coefficient for the former is positive, while it is negative for the latter.

In the set of control variables, it is confirmed that doctors working in denser areas obtain more than the others. However, GPs working in a rural area obtain less from the pharmaceutical firms, but the opposite is true for specialists. This may be related to the fact that specialists may be stronger opinion leaders than GPs, inducing the PSRs to get to them, wherever they are located. Here, we also control for the intensity of contacts with the firms (another dimension of the intensive margin). It appears that the average number of contacts is significant for both categories of doctors, but is largely superior for specialists than for the general practitioners. Here, the percentage of doctors that get a gift negatively affects the amount obtained, and this stands for the two categories.

Again, to sum up our results, it appears that pharmaceutical firms target more male doctors than female, that specialists obtain more than general practitioners, and that the former are more often in touch with the firms. This is even truer if they work in a private clinic, not dedicated to teaching and research. That they have a professor degree reinforces this advantage. Hence, again, our results tend to favor the “payments-as-influence” hypothesis, rather than the informational channel that the profession claims to be underlying the communication efforts by pharmaceutical firms.

Going to the number of contacts (the right-side of Table 2.6), the orientation of the results is maintained. Nevertheless, here too there are some differences between the two sides of the table. One of them is related to the border area : there may be a disadvantage of working in a border area, in terms of contacts (while only specialists were obtaining a bonus for remunerations). Not surprisingly, the density of physicians in a given geographic location (here, the French administrative division of the “département” is considered) reduces

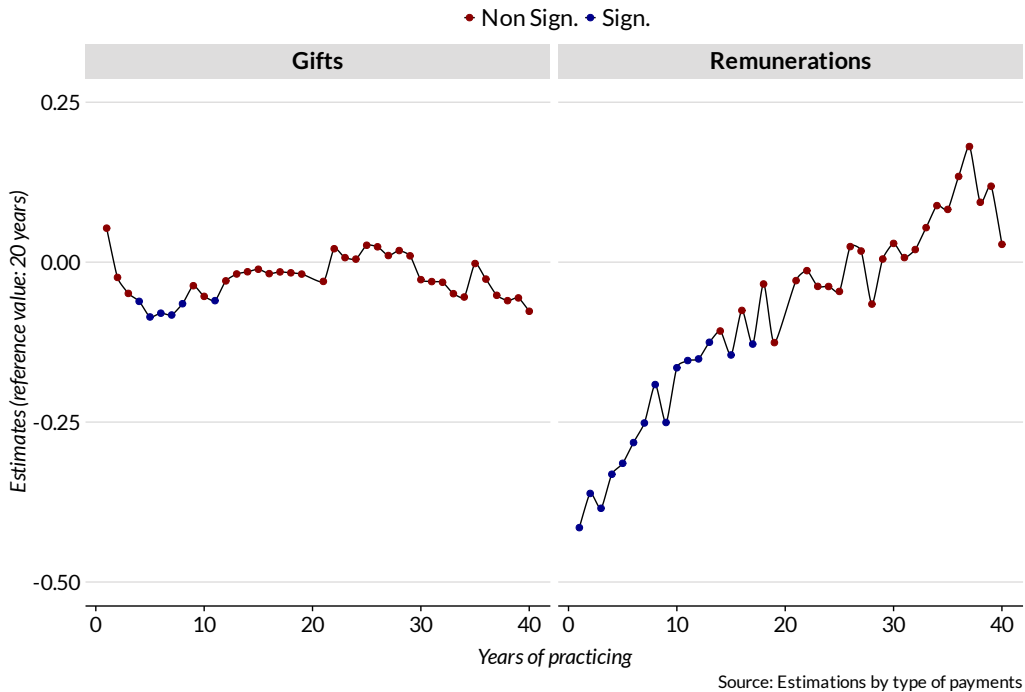
the number of contacts. This may seem to contradict the fact that there is a positive association between the number of contacts and the percentage of physicians receiving a payment. In our view, this is not a paradox, but a further hint at another side of the “payment-as-influence” hypothesis, one related with the behavior of the physicians themselves. If the PSRs may be tempted to reduce the contacts in areas that are densely populated (that is, characterized by a greater density of physicians), which can be interpreted as a (negative) supply side effect, the fact that other physicians get in touch with the firms has a positive impact on the number of contacts of a given physician reveals an induced demand effect.

This set of conclusions is reinforced when looking at the profile of experience of the doctors that pharmaceutical firms tend to contact, or implicitly cajole by offering them gifts and advantages.

Figure 2.1 displays the coefficients attached to the number of years of practice of doctors from table 2.5 with a reference value of 20 years of practice. In a nutshell, the color indicates the significance of the coefficients compared to the reference (blue for yes and red for no). As can be seen in Figure 2.1, for the gifts, the estimates oscillate around zero, and the profile is relatively flat, although the slope tends to become negative after 30 years of practice (that is, when retirement nears). The right-hand part of Figure 1 shows that the profile is sharply different for remunerations : here, the slope is strongly positive from the start, except that the very last years before retirement shows a large drop. Hence, the more experienced a doctor, the more he gets from the pharmaceutical firms. Things are different for contacts : for gifts, there is a high level of contacts in the early years, dropping fast, and reaching a plateau after the first ten years of practice. For remunerations, the early years are strongly significant and negative (compared the reference value of 20 years).

Figure 2.2 produces the same information, but for the estimates from Table 2.6, i.e., comparing general practitioners to specialists. The profile for the former has a specific shape : before 20 years of experience, the coefficients increase relatively regularly. They reach a plateau after that 20-year threshold. On the right-hand side of the figure, the coefficients for the specialists’ experience are displayed. The profile here is also of a positive slope before 20 years of experience, then of a kind of plateau, but shorter-lived and much more volatile than for the general practitioners. Then, the final years (after 30 years of practice) show a strongly negative slope. For the number of contacts, the allure of the scatterplot is very similar to the one for gifts for both categories (i.e., a high number of contacts, dropping fast and reaching a plateau around the first ten years

Effect of the experience on the amount received



Effect of the experience on the number of contacts

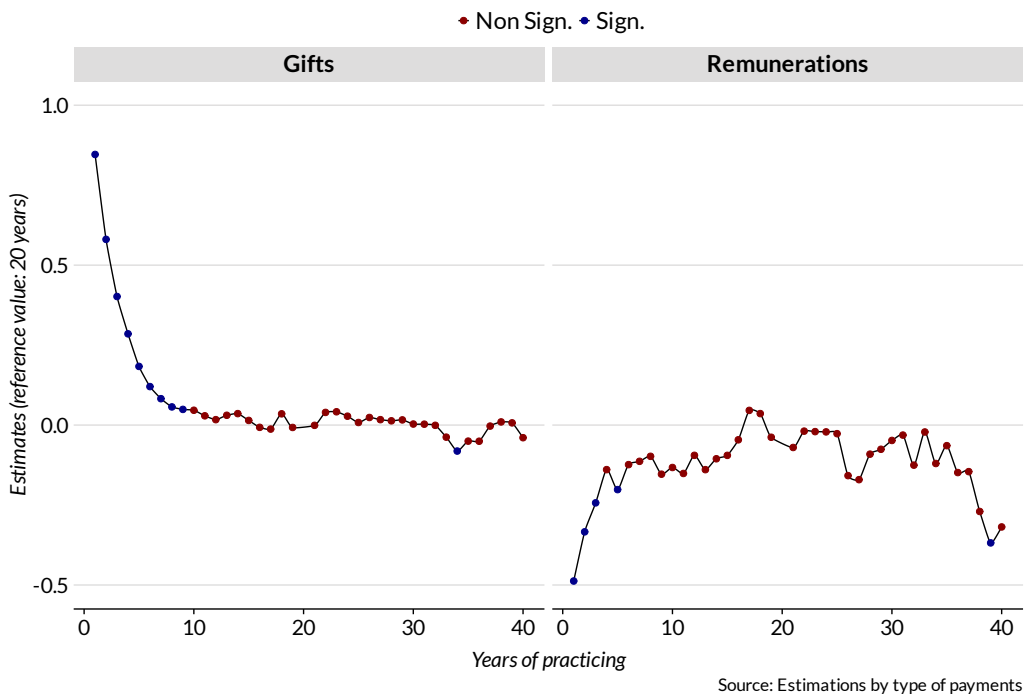
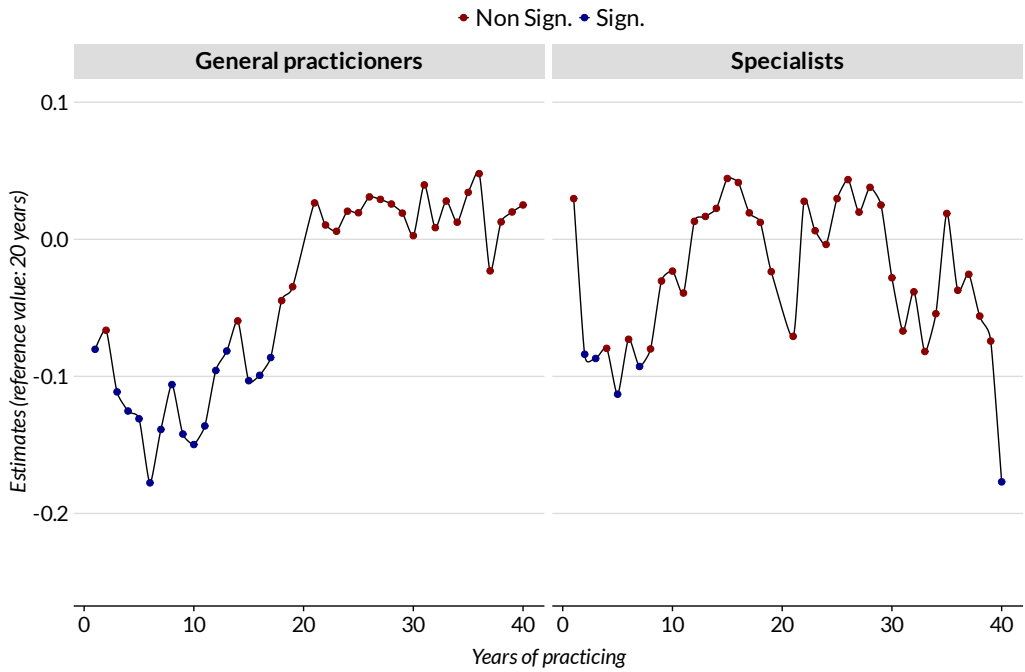


Figure 2.1 – Significance of the number of years of practicing (*Gifts vs Remunerations*)

Effect of the experience on the amount received



Effect of the experience on the number of contacts

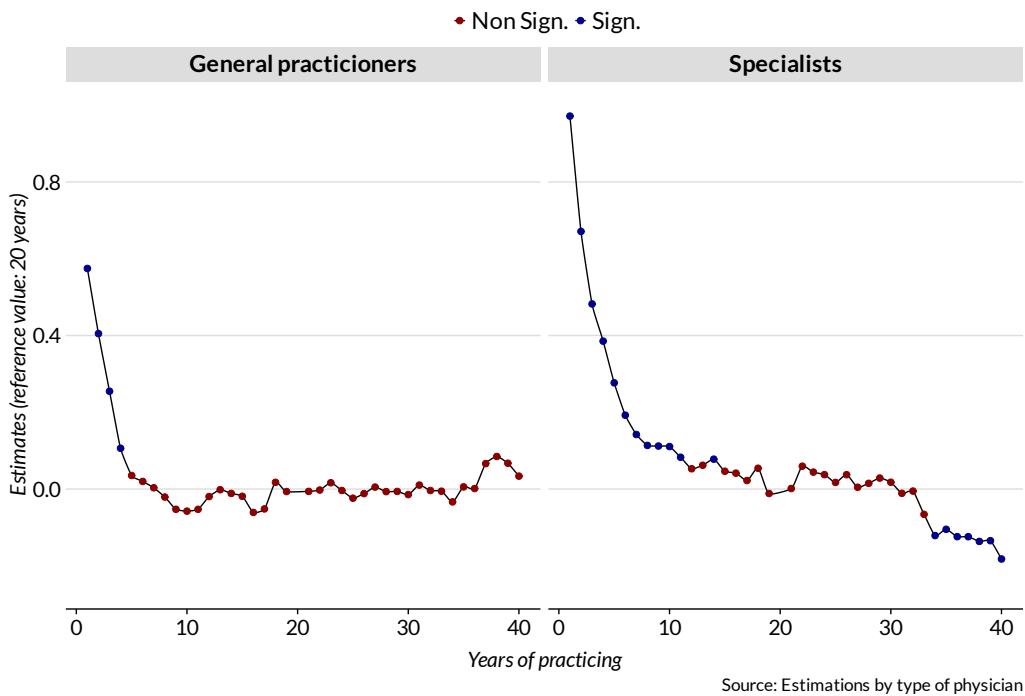


Figure 2.2 – Significance of the number of years of practicing (GPs vs Specialists)

of practice). However, for specialists, the plot reveals a different pattern. First, the very first years receive a much larger coefficient, and the drop is much more regular. These experience-begets-advantages profiles - up to the years before retirement looms - are largely compatible with a view of pharmaceutical firms targeting experts and physicians that benefit from an aura, given to them by their specialist status, and / or by their level of experience (and thus, the credibility that patients may entrust them with). The possibility that more experienced doctors and specialist ones are opinion leaders that may favor the delivery of some drugs compared to others is thus strengthened by the analysis of these results.

Again, we are left to conclude that pharmaceutical firms do not target randomly the doctors to which they provide gifts and remunerations, but that the hypothesis of “payments-as-influence” is better backed by the data than the more benign one of “payments-as-information”. If this conclusion can only reassure the executives and shareholders of the pharmaceutical firms, it nevertheless raises important ethical issues, especially when the taxpayer backs the health system, as in France.

2.6 CONCLUSION

Our results reveal that pharmaceutical firms do not provide advices to doctors in a fully altruistic way, but that they target the ones who have the more influence in the health system. This “payments-as-influence” strategy may sound perfectly right for a firm searching to maximize its profits. However, when the profits are extracted from the taxpayer in a market with very low degree of price elasticity and a large degree of asymmetry in information between the consumer, the supplier, and the matchmaker, the strategy becomes a policy relevant issue, and not only an ethical one.



3

Princeps contre génériques : analyse du marché des médicaments en France après l'arrivée de la concurrence

3.1 INTRODUCTION

Les médicaments sont des biens ayant des enjeux sociaux et économiques très élevés. Du point de vue social, il faut favoriser l'accès aux médicaments au plus grand nombre de personnes possibles et du point de vue économique, il faut que les laboratoires puissent récupérer les montants investis dans la recherche et le développement de leurs médicaments et continuer à investir. Le prix des médicaments est alors un élément crucial sur lequel il faut agir pour concilier ces deux objectifs. Pour arriver à cet objectif, en France, les prix des médicaments sont fixés suite à des négociations entre les laboratoires et le Conseil Économique des Produits de Santé (CEPS). De plus, quand les médicaments originaux appelés « princeps » (ou médicaments de marque ou encore spécialité de référence) ont leur brevets qui arrivent à terme, la réglementation entre en

jeu pour promouvoir l'utilisation des « médicaments génériques » qui, eux, sont vendus moins cher que le princeps. Ces médicaments génériques sont des médicaments qui utilisent la même molécule active que le princeps et sont reconnus pour avoir les mêmes effets qu'eux.

La promotion des génériques constitue un des piliers de la politique de maîtrise des dépenses de santé. Ceux-ci ont connu un essor assez impressionnant, depuis la deuxième moitié des années 90, en France. En effet, d'après le bilan économique pour 2021 du LEEM (Les Entreprises du Médicament), en France, plus d'une boîte de médicament sur trois est un générique, et le taux de substitution des princeps pour les médicaments génériques dans le répertoire des génériques est de 83%. Cette prépondérance des génériques a permis au système de santé de réaliser des économies considérables soit 3,2 milliards sur la seule année 2018 et 27 milliards si l'on compte à partir de l'année 2000 (LEEM, 2021). Ce succès des génériques est principalement dû à une réglementation qui leur est extrêmement favorable.

En effet, depuis 1996, année à laquelle le médicament générique a été officiellement défini en France, tout un dispositif légal a été construit pour favoriser le développement des médicaments génériques avec des étapes toujours plus décisives. Parmi ces grandes étapes, on a : la mise en place du répertoire des génériques en 1998 qui servira de référence pour la substitution des médicaments par les pharmaciens qui en ont obtenu la possibilité en 1999, l'instauration du tarif forfaitaire de référence en 2003, les programmes d'incitations des pharmaciens à faire la substitution des princeps pour les génériques à partir de 2006, les programmes d'incitations des médecins comme le Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles (CAPI) en 2009 et ensuite la Rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) à partir de 2012, le tiers payant contre génériques en 2012 et en dernier lieu la justification de la mention non substituable des médicaments par les médecins en 2020. Toutes ces mesures ont contribué à faire progresser l'adoption des génériques et ont occasionné au passage le recul des princeps dont les brevets sont arrivés à terme.

Ceci pose alors, pour les laboratoires qui commercialisent les princeps, la question de la gestion du cycle de vie de leurs médicaments. Comment le marché réagit-il à l'arrivée de la concurrence directe des génériques ? Plusieurs travaux ont étudié l'effet de la concurrence des génériques sur les princeps et ont mis en évidence

le « *paradoxe de la concurrence des génériques* », c'est le cas de Grabowski et Vernon (1992, 1996); Frank et Salkever (1992, 1997); Suh *et al.* (2000); Vandonos et Kanavos (2013) parmi d'autres. Le paradoxe de la concurrence des génériques étant le fait que contrairement aux prédictions de la théorie économique l'arrivée de la concurrence générique ne conduit pas à une baisse de prix des princeps qui dans certains cas ont connu une augmentation de leur prix. Toutefois, ces travaux retrouvent une chute des parts de marché des princeps du fait de la concurrence des génériques.

En France l'étude de la réaction des prix des médicaments originaux face à la concurrence des génériques n'a pas le même intérêt comparé au marché américain qui est généralement le marché analysé dans la littérature. Car contrairement aux États-Unis où le marché est libre en France les prix sont négociés, fixés et régulièrement revus à la baisse par le Comité économique des produits de santé (CEPS). De plus, la réglementation favorise les médicaments qui sont les moins chers ce qui fait que si les princeps doivent faire face à une rude concurrence de la part des génériques, ils doivent baisser leur prix car la réglementation réduit considérablement leur avantage de pionnier comme cela a été décrit par Schmalensee (1982).

Ce travail se concentre sur l'effet de la concurrence des génériques sur les parts de marché des princeps. Il diffère cependant de ce qui existe déjà dans la littérature par les questions étudiées et l'approche méthodologique utilisée. De plus dans ce travail, nous nous concentrons sur un pays en particulier, la France, avec un système de santé particulier et une réglementation bien spécifique. Bien que la concurrence entre génériques et princeps est un composant fondamental dans la politique de maîtrise des dépenses de santé comme le témoigne la réglementation qui a été mis en place pour l'encadrer, à notre connaissance, aucun autre travail de ce type n'a été réalisé en France. Contrairement aux travaux mentionnés plus haut nous n'étudions pas la dynamique du prix des princeps quand ils font face à la concurrence mais plutôt la dynamique des parts de marché du princeps sous l'effet de la concurrence et analysons les facteurs pouvant accélérer ou ralentir leur perte de parts de marché. Les données utilisées couvrent la période allant de janvier 2010 à décembre 2019 soit 120 mois et proviennent de deux sources administratives : Médicam et la base de données des médicaments. A l'aide de l'estimation d'un modèle de durée nous avons modélisé le temps écoulé (en mois) après l'arrivée de la concurrence générique pour la perte de 25%, 50% et 75% de parts de marché pour les princeps.

Nos résultats montrent que le positionnement du prix des princeps par rapport aux génériques, le nombre de concurrents génériques ainsi que la réglementation jouent un grand rôle dans le maintien ou non des parts de marché des princeps.

La section suivante présente le marché des médicaments ainsi que le cadre réglementaire en France, la section 3.3, quant à elle, présente la littérature en rapport à la question étudiée. La section 3.4 décrit les données ainsi que les traitements opérés tandis que la section 3.5 fournit une analyse descriptive. La section 3.6 présente la modélisation empirique utilisée, les résultats des estimations ainsi que des explorations supplémentaires. Une discussion réalisée dans la section 3.7 clôt le chapitre.

3.2 MARCHÉ DES MÉDICAMENTS ET CADRE RÉGLEMENTAIRE EN FRANCE

3.2.1 LE CYCLE DE VIE DU MÉDICAMENT

Pour bien appréhender les enjeux du marché des médicaments, il faut remonter à la genèse même du médicament. Le développement et la commercialisation d'un nouveau médicament est un long processus qui s'étale sur plusieurs années. Un processus typique suit les étapes suivantes (PhRMA, 2015; Josselin et Le Maux, 2017) : 1) **la phase pré-clinique** qui permet d'identifier les molécules prometteuses qui seront testées en laboratoire sur des animaux. Cette phase doit permettre d'identifier la potentielle efficacité et le niveau de nocivité des molécules. 2) **la phase I** : suite à des résultats prometteurs lors de la phase pré-clinique le laboratoire obtient une autorisation pour procéder à des essais cliniques. Ces essais sont effectués sur un petit groupe d'humains sains (une centaine ou moins) pour établir la sécurité des molécules quand elles sont utilisées sur des êtres humains. Cette phase permet d'étudier les interactions entre l'organisme humain et les molécules et d'évaluer la tolérance, la toxicité et l'activité des molécules dans l'organisme. 3) **la phase II** : les molécules qui ont survécu à la phase I sont maintenant testées sur des personnes atteintes des pathologies visées, généralement les tests sont effectués sur 100 à 500 personnes. Cette phase doit permettre de confirmer l'efficacité des molécules, déterminer la dose optimale, les effets secondaires et croisés avec d'autres molécules. Ce stade a une très grande importance économique, car il permet aussi de se comparer aux molécules déjà existantes sur le marché pour voir si la nouvelle molécule est viable du point de vue économique. 4) **la phase III** : c'est la phase la plus coûteuse, elle doit permettre de statuer définitivement sur l'efficacité et la sécurité

des molécules. Elle permet aussi d'établir les modalités de prescription, d'utilisation et de conservation des médicaments. Ces essais sont effectués sur 1000 à 5000 patients, voire plus dans certains cas. Si tout s'est bien déroulé après la phase III, le laboratoire obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les molécules. Les AMM sont strictes et concernent la forme galénique (pilules, seringues, etc..) des médicaments, la forme spécifique de la pathologie concernée¹ et le dosage spécifique. 5) **la phase IV ou phase post-approbation** : cette phase concerne l'évaluation de long terme des médicaments. Elle permet de suivre un plus grand ensemble de patients et d'augmenter les connaissances sur l'efficacité ainsi que les effets secondaires des médicaments maintenant qu'ils sont autorisés et utilisés pour traiter des patients. Cette phase rassemble aussi les essais que le laboratoire doit conduire pour la validation des médicaments pour une autre pathologie ou une population cible autre que la population initialement prévue dans l'AMM.

En moyenne, le développement et la mise sur le marché d'un nouveau médicament prend environ 10 ans (PhRMA, 2015) et coûte au laboratoire 2,6 milliards de dollars de 2013 selon DiMasi *et al.* (2016). Toutefois, le développement d'un nouveau médicament reste assez risqué, du fait de faibles retours sur investissement pour certains médicaments (Grabowski et Vernon, 1990, 1994; Grabowski *et al.*, 2002) mais aussi car beaucoup de médicaments n'arrivent pas à la phase de commercialisation. En effet, entre 2015-2017, respectivement 7%, 15%, et 62% des médicaments respectivement en phase I, II et III ont pu arriver sur le marché (Dowden et Munro, 2019). De plus, les coûts d'imitation sont plutôt faibles car une fois qu'une molécule est réputée efficace elle peut en général être facilement répliquée par les concurrents, ce qui donne un rôle incontournable aux brevets dans ce secteur d'activité comme le montre les travaux de Mansfield *et al.* (1981), Mansfield (1986), Cohen *et al.* (2000)². Le rôle très important des brevets dans l'industrie pharmaceutique rend tout aussi important la fin de la protection qu'elles offrent, car elle marque la fin du monopole détenu par le laboratoire produisant le médicament original et annonce par la même occasion l'arrivée de la concurrence des médicaments génériques.

1. Dans certains cas, la molécule peut s'adresser à plusieurs pathologies ou à une ligne de traitement spécifique au sein d'une pathologie. Dans ce cas, l'AMM spécifiera toutes les conditions d'utilisation pour chaque pathologie.

2. Voir Scherer (2000) et Scott Morton et Kyle (2011) pour une description du marché des médicaments ainsi que les différentes tendances observées dans l'organisation de l'industrie pharmaceutique en général.

3.2.2 LA COMMERCIALISATION D'UN MÉDICAMENT EN FRANCE

Le processus de développement des médicaments pour les États-Unis est bien décrit dans les travaux de [Scott Morton et Kyle \(2011\)](#) et [Scherer \(2000\)](#). Dans le cas de la France, il y a quelques particularités. En effet, il y a deux voies pour commercialiser un médicament en France : 1) la première est d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) française auprès de l'Agence nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 2) la seconde est d'obtenir une AMM européenne auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui sera valide dans l'Union Européenne donc en France. Une fois l'AMM obtenue par l'un de ces moyens, le laboratoire peut commercialiser et faire la promotion de ses médicaments en France.

Néanmoins, si le médicament peut être commercialisé, le laboratoire a intérêt à faire valider ses médicaments pour le remboursement par la sécurité sociale. Pour cela, il doit obtenir une évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS) qui va déterminer le niveau de Service médical rendu (SMR) et d'Amélioration du service médical rendu (ASMR) des médicaments. L'avis de la HAS sera alors repris d'une part par le Comité économique des produits de santé (CEPS), pour négocier le prix du médicament en France avec le laboratoire. A défaut, le CEPS fixe le prix tout seul sur la base notamment du niveau d'ASMR, du prix des autres médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger. D'autre part, l'Union nationale des caisses d'assurance-maladie (UNCAM) va définir, de son côté, le taux de remboursement sur la base du service médical rendu et de la gravité de l'affection concernée.

3.2.3 LA RÉGLEMENTATION DU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS EN FRANCE

La maîtrise des dépenses de santé est un enjeu majeur de politique publique en France. Cette politique met un fort accent sur le contrôle des prix des médicaments qui sont régulièrement renégociés à la baisse et la promotion des médicaments génériques qui sont vendus à des prix plus faibles que les médicaments originaux dit « princeps ». On doit remonter au milieu des années 90 pour voir apparaître les premières mesures visant à inciter à l'adoption des médicaments génériques. Au fil des années, plusieurs mesures ont été adoptées pour inciter à prescrire, dispenser et utiliser les génériques dans l'objectif de faire baisser les coûts des soins. Dans cette section, nous présentons les mesures concernant les différents acteurs c'est-à-dire : les laboratoires, les

pharmaciens, les médecins ou encore les patients.

- **Les pharmaciens** : Ils représentent un maillon important dans la politique de maîtrise des dépenses de santé. Depuis le décret du 11 juin 1999, les pharmaciens d'officine ont la possibilité de substituer un médicament princeps pour ses génériques sous certaines conditions. Toutefois les médecins peuvent exclure la substitution en apposant la mention « non substituable » sur l'ordonnance. Pour éviter les cas de mention « non substituable » non justifiée des médecins qui empêcheraient le pharmacien de procéder à la substitution, la loi de financement de la sécurité sociale de 2019 (LFSS 2019) ainsi qu'un arrêté ministériel paru au JO du 19 Novembre 2019 ont défini 3 cas pouvant empêcher la substitution : 1) les médicaments à marge thérapeutique étroite, lorsque le patient est stabilisé; 2) certaines situations en pédiatrie, lorsque la forme galénique du princeps n'a pas d'équivalent parmi les génériques appartenant au même groupe; 3) une contre-indication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire.

La mention « non substituable » doit être justifiée pour chaque médicament prescrit et pour chaque situation médicale concernée. Dans le but d'encourager la substitution par les pharmaciens deux conventions ont été signées (2006 puis 2012) par l'Union des caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) et plusieurs regroupements de pharmaciens dans le but de fixer différents objectifs parmi lesquels on retrouve celui d'arriver à un niveau de substitution de 90% en moyenne. Ces conventions donnent lieu à des incitations financières pour les pharmaciens quand ils atteignent les objectifs fixés.

Avant 2015, les marges sur les produits pharmaceutiques étaient contrôlées et dépendaient du prix du médicament. Les génériques étant vendus à un prix plus faible, cela impliquait donc des marges plus faibles pour le pharmacien. Afin d'éviter que cette différence entre les marges ne conduise les pharmaciens à dispenser le plus de princeps possible et compromettre ainsi la substitution, les marges commerciales étaient calculées sur les prix des princeps. Ainsi, les marges deviennent égales et le pharmacien n'avait plus d'incitation à fournir le princeps parce que cela lui rapporterait beaucoup plus. A partir de 2015, la rémunération des pharmaciens a changé pour un tarif fixe appelé *honoraires de dispensation*. Cela ne change rien au niveau des incitations, les honoraires de dispensation étant fixés pour

les boîtes de médicaments et le princeps et ses génériques pour une même présentation ont la même contenance. Ainsi, que le pharmacien dispense le générique ou le princeps, il percevra les mêmes honoraires.

- **Les médecins** : depuis le 1^{er} janvier 2015, ils sont encouragés à établir leur prescription en dénomination commune internationale (DCI) qui spécifie le principe actif des médicaments. De plus, dans le but d'inciter la prescription directe des génériques par les médecins, ils reçoivent des incitations financières par le biais de la rémunération sur objectif de santé publique (ROSP établi en 2012 puis revu en 2016) quand ils prescrivent des médicaments dans le répertoire des génériques.
- **Les patients** : ils sont incités à accepter les génériques à l'aide de deux dispositifs : le « Tarif Forfaitaire de responsabilité (TFR) » et le « Tiers payant contre génériques ».
 - Introduit par la loi de financement de la sécurité sociale de 2003, le TFR fait office de tarif de référence pour le remboursement de certains médicaments. Il permet de prendre en charge des médicaments reconnus équivalents en termes d'efficacité (génériques et princeps) en utilisant un tarif unique. Il est calculé à partir du prix des médicaments génériques les moins chers. Ainsi, pour un médicament ayant un TFR fixé à 5 euros, si le patient accepte le générique il sera remboursé comme d'habitude. S'il refuse et exige le princeps qui coûte par exemple 7 euros, il sera remboursé sur la base du TFR soit 5 euros. Ainsi, si le taux de remboursement du médicament était de 65%, il bénéficiera d'un remboursement de $5\text{€} \times 0,65 = 3,25\text{€}$ et non de $7\text{€} \times 0,65 = 4,55\text{€}$. Ainsi, le reste à la charge du patient sera de 1,75€ s'il accepte le générique ou 3,75€ s'il le refuse. Donc, plus le tarif du princeps sera éloigné du TFR, plus le reste à la charge du patient sera élevé.
 - Introduit en 2012, le tiers payant contre génériques est l'application du dispositif « tiers payant » permettant au patient de bénéficier immédiatement du remboursement sans avoir à avancer la totalité des frais pourvu qu'il accepte la substitution pour des médicaments génériques. L'objectif de ce dispositif est d'ajouter une complication administrative pour les patients refusant la substitution de leurs médicaments par les pharmaciens. Ainsi, si le patient refuse la substitution, il ne bénéficiera pas du tiers payant ni même de la transmission électronique de sa feuille de soins. Il devra alors avancer la totalité des frais et le pharmacien lui fera une feuille de soins papier qu'il devra adresser accompagnée

du double de l'ordonnance, à sa caisse d'assurance maladie pour se faire rembourser. Ce qui engendrera un délai de remboursement plus long et le montant qui lui sera remboursé pourra être, dans certains cas, minoré. Toutefois, il y a trois cas où le patient pourra bénéficier du « tiers payant » s'il n'accepte pas la substitution pour le générique : 1) une mention non substituable justifiée sur l'ordonnance; 2) le groupe générique concerné est sous tarif forfaitaire de responsabilité (TFR); 3) le prix du médicament générique est supérieur ou égal au prix du princeps.

- **Les laboratoires** : Dans le but d'accélérer l'arrivée des génériques, plusieurs mesures administratives ont été mises en place : 1) L'introduction de l'AMM globale qui signifie que les AMM successivement accordées dans l'UE pour de nouvelles indications thérapeutiques, voies d'administrations ou dosages font parties d'une seule et même AMM et ne bénéficient pas d'une extension de la durée du brevet; 2) L'accès aux données contenues dans le dossier d'AMM du princeps avant la fin du brevet ce qui permet aux laboratoires voulant fabriquer un générique de se préparer et de déposer un dossier d'AMM bien avant la fin des brevets. Ces laboratoires auront donc une AMM à disposition lorsque le brevet du princeps arrivera à expiration et seront donc prêts à commercialiser le générique dans les délais les plus courts possibles.

Ces différentes mesures ont pour objectif de favoriser l'expansion des génériques et par l'occasion réduire les prix des médicaments et donc les dépenses de santé liées à ceux-ci. Ces mesures ont eu les effets escomptés. En effet la CNAM a rapporté des économies atteignant 7 milliards³ d'euros entre 2010 et 2014 grâce à l'expansion des génériques. De plus, les nouvelles mesures comme la justification de la mention « non substituable » entrée en vigueur au 1er janvier 2020 doivent pousser encore plus loin ces économies.

3.3 REVUE DE LITTÉRATURE

L'arrivée des génériques marque le début d'une concurrence directe pour les princeps, une concurrence qui se fait essentiellement par les prix. Toutefois, même si les génériques sont considérés comme étant équivalents⁴ aux princeps, ces derniers bénéficient de l'avantage du pionnier comme décrit par Schmalensee (1982)

3. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/enjeux-autour-du-medicament-generique#Enjeux-economiques-et-societaux>

4. On parle de bioéquivalence car il y a souvent des différences d'excipients entre les génériques et le princeps. La bioéquivalence entre le princeps et son générique étant le fait que la quantité de principe actif disponible (atteignant la circulation sanguine) et la vitesse à laquelle celui-ci atteint la circulation sanguine sont identiques. Tous deux se comportent de la même manière dans l'organisme du patient en termes d'absorption, de distribution et d'élimination (Glossaire du Ministère des Solidarités et de la Santé).

ou encore [Conrad \(1983\)](#). Cet avantage permet aux pionniers, les princeps dans notre cas, de garder des prix et des parts de marché élevés quand la concurrence arrive. C'est ce que retrouve [Statman \(1981\)](#) en travaillant sur 12 molécules introduites entre 1949 et 1975. Il montre que la fin des brevets a, pour au moins les premières années, peu d'influence sur les parts de marché et les prix des princeps. Comme pour la France dans les années 90, aux États-Unis des lois ont été votées pour essayer de changer la dynamique du marché des médicaments en facilitant l'arrivée de la concurrence générique. C'est notamment le cas du Waxman-Hatch Act de 1984 qui a eu un grand impact sur le marché des médicaments aux États-Unis faisant passer la part des génériques dans les prescriptions de 18,6% en 1984 à 74,9% en 2009 ([Berndt et Aitken, 2011](#)).

Beaucoup de travaux se sont attachés à étudier l'effet de la concurrence générique sur les princeps après le Waxman-Hatch Act. C'est le cas de [Grabowski et Vernon \(1992\)](#), utilisant des données américaines de 1983 à 1987, pour des médicaments ayant des ventes d'au moins 50 millions de dollars américains montrent que les génériques arrivent à capturer des parts de marché. Toutefois, les prix des princeps n'ont pas bougé et ont même augmenté dans certains cas après l'arrivée des génériques soit en moyenne 7% en un an et 11% en deux ans pendant que les prix des génériques continuent de baisser. [Grabowski et Vernon \(1996\)](#) retrouvent aussi ce même schéma sur des données américaines de 1989 à 1993, c'est-à-dire des pertes conséquentes de parts de marché pour les princeps mais ils ne révisent pas leurs prix à la baisse. La raison serait selon eux la loyauté envers le médicament original d'une partie des consommateurs qui sont peu sensibles au prix. [Frank et Salkever \(1992, 1997\)](#) arrivent aussi à la même conclusion.

[Ching \(2004\)](#) utilisant des données américaines de 1984 à 1987 montre que les prix des princeps restent élevés voire augmentent après l'arrivée des génériques et que les prix des génériques continuent de baisser même quand leur nombre reste stable et qu'il prend du temps aux génériques pour capter des parts de marché plus ou moins importants. [Suh et al. \(2000\)](#) vont dans le même sens aussi et montrent que le prix du princeps continue d'augmenter pendant que le prix des génériques décroît significativement dans le temps. Toutefois, avec le temps les génériques gagnent des parts de marché. [Hurwitz et Caves \(1988\)](#) quant à eux montrent que la publicité par le laboratoire fabricant le princeps l'aide à préserver ses parts de marché de même que la promotion des laboratoires fabricant les génériques les aide à grignoter des parts de marché. Toutefois, l'effet

de l'écart des prix reste plutôt faible mais le nombre de concurrents et le temps aident à en augmenter les effets. C'est aussi le cas pour [Rizzo \(1999\)](#) qui montre que les laboratoires peuvent garder des prix plus élevés que ceux des concurrents et agir sur des leviers comme la publicité pour maintenir leurs parts de marché. [Vandoros et Kanavos \(2013\)](#) ont retrouvé que cette relation entre l'arrivée des génériques et le prix des princeps tient aussi sur d'autres marchés. Sur 6 marchés européens (Suède, Danemark, Royaume-Uni, Espagne, Pays-Bas et Allemagne) seulement en Allemagne la concurrence des génériques a réduit le prix des princeps.

[Pammolli et al. \(2002\)](#), travaillant sur plusieurs pays (USA, Royaume-Uni, Italie, France et Allemagne), retrouvent qu'il y a une distinction entre les firmes innovatrices (princeps) et les firmes imitatrices (génériques) dans les pays où le marché des médicaments est libre. Les firmes innovatrices pouvant fixer des prix plus élevés que la concurrence. Tandis que dans les pays comme la France où la réglementation est plutôt stricte la concurrence sur les prix est moins féroce et les prix baissent tout au cours du temps avant et après la fin des brevets. Toutefois, ils rappellent que la dynamique du marché varie significativement entre les pays. [Magazzini et al. \(2004\)](#) trouvent aussi des résultats allant dans le même sens en utilisant des données, allant de 1987 à 1998, de plusieurs pays (États-Unis, France, Royaume-uni et Allemagne). [Dalen et al. \(2006\)](#), de leur côté, retrouvent que le contrôle des prix, en Norvège, a permis aux génériques de réduire le pouvoir de marché des princeps. [Saha et al. \(2006\)](#), en utilisant des données américaines, retrouvent que la concurrence générique est intense pour les médicaments « *blockbuster* » qui ont un marché supérieur à 500 millions de dollars américains. Le nombre de génériques présents sur le marché est déterminant dans les parts de marché qu'ils accaparent ainsi que le prix relatif aux princeps. Ce qui fait que le prix des princeps a tendance à baisser beaucoup plus quand il y a plus de génériques.

[Berndt et Dubois \(2016\)](#), utilisant des données de 8 pays de l'OCDE (Canada, France, Pays-Bas, Espagne, Royaume-Uni, Allemagne, États-Unis, Italie) sur des médicaments qui ont perdu l'exclusivité dans la période 2004-2010 trouvent que le prix moyen des médicaments a chuté beaucoup plus dans les pays où les pharmaciens ont la possibilité de faire la substitution que dans les pays où ce sont les médecins qui doivent le faire. Ils trouvent aussi que les réglementations de ces pays ont eu les effets escomptés sur les prix. [Vondeling et al. \(2018\)](#) à travers une revue systématique de 16 travaux trouvent aussi que les prix des médicaments

baissent significativement après l'arrivée des génériques mais que l'ampleur de cette baisse varie selon les pays.

Comme on peut le remarquer, la relation paradoxale d'une non réaction des prix des médicaments originaux et l'arrivée de la concurrence générique a été largement mise en valeur dans la littérature. Toutefois, ce résultat dépend du pays et sa réglementation (Vandoros et Kanavos, 2013) mais aussi de la période des données. Saha et Xu (2021) utilisant des données américaines plus récentes de 2009 à 2020 retrouvent que les prix des princeps réagissent à la baisse face à la concurrence des génériques.

Hormis les travaux qui ont inclus la France dans des panels, la dynamique de la concurrence entre génériques et princeps n'a pas été étudiée spécialement pour la France. En effet, la plupart des travaux dans le domaine sont réalisés sur les États-Unis dans lequel le marché des médicaments a une configuration très différente de celui de la France. En France, les prix des médicaments sont administrés et sont fixés pour une certaine durée contrairement aux États-Unis où ils sont libres. De plus les travaux qui ont inclus la France dans les panels utilisent des données relativement anciennes et la réglementation française a beaucoup évolué depuis. Les travaux qui ont analysé le marché des médicaments génériques en France se sont concentrés sur des aspects autre que la dynamique de la concurrence. Par exemple, Dylst *et al.* (2014) se sont concentrés sur le cadre réglementaire et les incitations pour analyser l'utilisation plus faible en France des génériques par rapport à d'autres pays européens comme l'Allemagne ou la Grande-Bretagne. Biraben *et al.* (2007) ont étudié l'acceptation de la substitution par les médecins en s'appuyant sur des données issues d'une enquête auprès de 312 neurologues. Ils ont trouvé que les médecins étaient plutôt réticents à l'idée d'une substitution par les pharmaciens sans leur accord. Allenet et Barry (2003) ont, de leur côté, mis l'accent sur les pharmaciens. Sur un échantillon de 1 000 pharmaciens, ayant participé à leur enquête, 90% étaient favorables à la substitution et 42,5% déclaraient la faire de manière systématique.

Dans ce travail, nous nous concentrons sur le cas particulier de la France qui a un système de santé particulier et une réglementation bien spécifique. La différence méthodologique fondamentale de ce travail par rapport à la littérature existante réside dans le fait que notre analyse se fait suivant le point de vue du princeps et a rapport à la problématique de la gestion du cycle de vie des médicaments dans une réglementation

contraignante. Pour mener à bien cette analyse nous utilisons d'une part une analyse statistique et d'autre part une modélisation économétrique faisant appel à un modèle de durée pour estimer le temps écoulé avant la perte de certains seuils (25%, 50% et 75%) de parts de marché pour le princeps. Comme autre différence méthodologique par rapport aux autres travaux nous avons utilisé une définition de la concurrence basée sur la présentation des médicaments (dosage, conditionnement, forme galénique ...) ce qui nous permet de bien délimiter les médicaments en concurrence.

3.4 DONNÉES ET TRAITEMENTS

Les données utilisées dans ce travail proviennent de deux sources : Médicam et la Base de données des médicaments et des informations tarifaires (BDM-IT).

3.4.1 MÉDICAM

La base de données Médicam ⁵, contient des données mensuelles détaillées sur les médicaments remboursables délivrés par les pharmacies de ville en France (Métropole et Outre-Mer). Ces données ne sont pas identifiées par région ou département, on ne peut donc pas faire la différence entre les départements de la Métropole et ceux d'Outre-Mer. Les médicaments sont identifiés par leur code CIP (Code Identifiant de Présentation) à 13 chiffres qui identifie de manière unique chaque présentation de médicament pour chaque laboratoire. Rappelons qu'une présentation d'un médicament concerne la forme galénique (pilules, injections,...), le conditionnement (nombre de pilules ou d'injections dans la boîte,...) et le dosage. Les données d'intérêt dans Médicam pour ce travail sont : le code CIP de la présentation, la molécule active, la présentation et son conditionnement, la date (mois), le nombre de boîtes de médicaments vendues ainsi que le nom commercial du médicament.

3.4.2 BASE DE DONNÉES DES MÉDICAMENTS ET DES INFORMATIONS TARIFAIRES (BDM-IT)

Cette base de données n'est pas disponible directement au public, elle a été constituée grâce aux données récupérées sur le site de la CNAM disponible à travers ce lien : <http://www.codage.ext.cnamts.fr/>

5. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam-2021>

codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI. Sachant le code CIP d'un médicament, ce site permet d'obtenir son historique de prix, date de commercialisation, conditionnement ainsi que d'autres informations. Les données conservées dans cette base de données sont : le prix, le code CIP, le laboratoire qui commercialise le médicament, le taux de remboursement et la date (mois).

Tableau 3.1 – Récapitulatif des données collectées

Base de données	Données mobilisées
Médicam	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de boîtes de médicaments • Code CIP de la présentation • Conditionnement de la présentation • Nom commercial du médicament • Molécule active • Nom du laboratoire fabricant le médicament • Date (Mois)
BDM-IT	<ul style="list-style-type: none"> • Prix hors taxe des médicaments • Code CIP de la présentation • Taux de remboursement • Conditionnement de la présentation • Nom commercial du médicament • Molécule active • Nom du laboratoire fabricant le médicament • Date (Mois)

3.4.3 TRAITEMENT

La base de données des médicaments contient l'historique des prix des médicaments depuis le début de leur commercialisation à mars 2021, date à laquelle la collecte des données a été arrêtée. De ce fait, elle a été filtrée pour ne garder que la période allant du 1 janvier 2010 au 31 décembre 2019 car c'est la période disponible dans Médicam. Ainsi traitée, elle a été appariée avec Médicam pour avoir une base de données complète.

Dans la base de données complète, deux variables ont été créées : 1) une première variable qui identifie les groupes de médicament. Un groupe étant défini comme un ensemble de médicaments ayant la même présentation c'est-à-dire la molécule active mais aussi le même conditionnement. 2) une seconde variable indiquant les génériques et le princeps de chaque groupe. La notion de groupe est centrale dans ce travail car elle permet de délimiter le marché et, par ricochet, la concurrence.

Comme le soulignent [Scott Morton et Kyle \(2011\)](#), on peut avoir deux grandes définitions de marché pour les médicaments en fonction de ce que l'on étudie. D'un côté, on a une définition large qui prend en compte la maladie ou l'aire thérapeutique. Ainsi, selon cette définition, le valsartan est en concurrence avec le telmisartan car ils sont tous les deux prescrits dans le cadre de l'hypertension artérielle et sont tous les deux

des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA₂) ou sartans. De l'autre côté, on a une définition plus étroite qui ne concerne que la molécule. Dans cette définition, le marché est composé du princeps et de ses génériques, dans le cas du valsartan on a le princeps (Tareg) commercialisé par Novartis et ses différents génériques. Notre définition du groupe est plus restrictive que la définition étroite du marché, car dans le groupe ne sont rassemblés que les médicaments (le princeps et ses génériques) qui ont la même présentation. Ainsi, une boîte de 90 comprimés de valsartan de 40mg ne fait pas partie du même groupe qu'une boîte de 30 comprimés de valsartan de 40mg. On est donc ici sur une définition très stricte de la concurrence.

L'avantage de cette définition très restrictive, c'est qu'elle nous permet, d'une part, de pouvoir passer en volume pour les parts de marché et, d'autre part, de pouvoir étudier l'effet du prix sur les parts de marché des laboratoires commercialisant un médicament avec une présentation donnée. Toutefois, le mauvais côté de cette définition c'est que l'on peut passer à côté de certains effets comme le remplacement d'une boîte de 90 comprimés par 3 boîtes de 30 comprimés. L'occurrence de ce type de cas devrait être toutefois marginal, car pour chaque médicament il y a des présentations qui sont standards et sont plus souvent prescrites que d'autres. Ces présentations sont généralement commercialisées par tous les laboratoires. Tandis que certaines présentations par rapport à leur forme galénique sont pour des cas précis. Un autre point qui corrobore notre argument est la fixation du Tarif forfaitaire de responsabilité (TFR). Dans certains cas, le TFR n'est fixé que pour un seul groupe car c'est le groupe standard et le plus important en termes de volumes vendus. On peut prendre l'exemple de l'aciclovir pour lequel le TFR n'a été fixé que pour la version dosée à 800 mg en boîtes de 35 comprimés.

Notre façon de déterminer la concurrence se base sur les présentations, pour qu'une présentation puisse constituer un groupe valide il faut un princeps et au moins un concurrent générique ayant la même présentation. S'il n'y a que les génériques ou le princeps qui ont une présentation donnée, cette présentation ne constitue donc pas un groupe valide et ne rentre pas dans les données utilisées dans ce travail. Le tableau C.1, montre ce que représente les présentations formant des groupes non valides en termes de chiffre d'affaires et de volume sur l'ensemble de la période de concurrence.

Une alternative, à cette définition très étroite du marché serait de passer en doses journalières comme l'ont fait [Suh et al. \(2000\)](#) ou encore [Magazzini et al. \(2004\)](#). Bien que le fait de passer en doses journalières permettrait d'avoir une unité commune à toutes les présentations et de passer en volume pour les parts de marché, on se heurte rapidement à deux inconvénients. Le premier inconvénient est dû au prix qui n'a pas été fixé pour la dose journalière mais pour une présentation donnée. Trouver le prix d'une dose journalière serait compliqué car le prix de la présentation contient le coût de son conditionnement qui n'est pas le même selon la forme galénique considérée. Le second inconvénient est le fait que le passage en doses journalières ferait une agrégation de toutes les présentations ce qui empêcherait de voir les présentations les plus importantes pour la concurrence.

Un exemple de cela serait l'acarbose : il y a 4 présentations de l'acarbose qui sont commercialisées en France. Deux présentations de 90 comprimés en 50 et 100 mg et deux autres de 270 comprimés en 50 et 100 mg. Sur les deux présentations de 90 comprimés le princeps, Glucor, commercialisé par Bayer a perdu plus de 90% de parts de marché tandis que sur les présentations en 270 comprimés, il est resté leader avec près de 99% de parts de marché. La différence est que les présentations en 90 comprimés sont les plus prescrites, donc les plus vendues, et beaucoup plus de laboratoires se sont intéressés à ces présentations. En effet, pour les présentations en 90 comprimés, on a recensé jusqu'à 8 concurrents génériques sur la période 2010-2019, tandis que pour les présentations en 270 comprimés, qui concernent le grand conditionnement, il n'y a eu qu'un seul concurrent générique.

La base de données a été filtrée pour ne garder que les molécules qui ont connu la concurrence entre 2010 et 2019. Ainsi traitée, elle a été utilisée pour calculer :

- les parts de marché en volume du princeps et des génériques pour chaque groupe tous les mois;
- le nombre de mois écoulé avant que le princeps perde respectivement 25%, 50%, 75% et 90% de parts de marché;
- la moyenne de l'écart de prix entre le princeps et le moins cher des génériques sur les périodes de perte de 25%, 50%, 75% et 90% de parts de marché;
- la moyenne du ratio des prix du générique le moins cher et le princeps sur les périodes de perte de 25%,

50%, 75% et 90% de parts de marché;

- le nombre moyen de concurrents génériques sur les périodes de perte de 25%, 50%, 75% et 90% de parts de marché;
- le taux de remboursement moyen sur les périodes de perte de 25%, 50%, 75% et 90% de parts de marché.

Une autre variable a été rajoutée pour identifier les molécules tombant dans des cas spéciaux par rapport à la réglementation, ce qui peut avoir un impact sur la concurrence. Appelées « *molécules spéciales* », cette classe comprend les molécules à marge thérapeutique étroite et les biosimilaires.

Les molécules à marge thérapeutique étroite sont des molécules qui ont des concentrations toxiques proches de leurs concentrations efficaces. Ainsi, une faible variation de dose ou de concentration peuvent modifier le rapport bénéfices/risques du médicament. Cette caractéristique implique que pour effectuer tout changement en cours de traitement, il faut prendre beaucoup de précautions, qu'il s'agisse du passage d'un princeps vers un autre, d'un princeps vers un générique ou d'un générique vers un autre.

Les biosimilaires sont des médicaments dont la molécule active est fabriquée à partir d'un procédé biotechnologique impliquant une source biologique (cellules, protéines) tout comme leurs médicaments de référence (princeps) dont ils sont censés avoir une efficacité similaire. La complexité des molécules biologiques fait que l'on ne peut pas les reproduire à l'identique (contrairement aux molécules chimiques) à cause de la variabilité de la matière première et/ou des procédés de fabrication. Un biosimilaire n'est donc pas un médicament générique et nécessite que soient produites des données pré-cliniques et cliniques supplémentaires pour que sa bio-similarité soit établie. Les biosimilaires sont assez récents, l'Europe est la pionnière en la matière avec la commercialisation du premier biosimilaire en 2006, les États-Unis ont suivi en 2015. Les biosimilaires ne sont pas substituables comme le sont les génériques. Il n'existe pas de nos jours les dispositions permettant au pharmacien de procéder facilement à une substitution.

En effet, la substitution en début de traitement pouvait se faire avec la loi sur le financement de la sécurité sociale de 2014 si : 1) le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire; 2) la substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un

traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire 3) le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution; 4) La traçabilité de la substitution doit être assurée par une mention du nom du biosimilaire délivré sur l'ordonnance et sur le dossier pharmaceutique⁶.

Ces mesures spéciales pour les molécules à marge thérapeutique étroite et biosimilaires devraient avoir un impact direct sur la concurrence car leur substitution par le pharmacien, en pharmacie de ville, est compliquée (pour les molécules à marges thérapeutiques étroites) voire impossible pour les médicaments biologiques. Dans notre base de données on retrouve les molécules à marge thérapeutique étroite suivantes : la buprénorphine, l'évérolimus, le lévétiracetam, l'acide mycophénolique, la prégabaline, le zonisamide. Comme biosimilaires on a : l'adalimumab, l'énoxaparine, l'étanercept, la follitropine alfa, le pegfilgrastim et l'insuline glargine.

La base de données finale contient 141 molécules pour 392 groupes dont 12 molécules ayant un statut spécial pour 44 groupes. Ainsi constituée, la base de données, contient des données qui sont censurées à droite. Le point d'entrée est la date de l'arrivée de la concurrence à partir du 1er janvier 2010 et le point d'arrivée se situe au 31 décembre 2019. Les dates d'entrée pour les groupes de l'échantillon ne sont pas les mêmes et les événements d'intérêt peuvent ne pas survenir pour tous les groupes dans l'échantillon car : 1) le groupe en question n'a pas connu l'évènement d'intérêt sur la période même s'il était intégré dans l'échantillon depuis le début; 2) le groupe n'a pas été suivi suffisamment longtemps pour que les événements d'intérêt soient observés. C'est surtout le cas des molécules qui ont connu la concurrence sur la fin de période d'observation.

3.5 STATISTIQUES DESCRIPTIVES

Dans le tableau 3.2, on peut remarquer que pour environ 89% des molécules et 82% des groupes concernés, on a eu l'occasion d'observer l'évènement « perte de 25% du marché », contre environ 71% des molécules et 65% des groupes pour l'évènement « perte de 50% du marché ». Concernant l'évènement de « perte de

6. Toutefois, il revenait au Conseil d'État de définir les modalités de substitution. Mais, cette possibilité de substitution a été supprimée par la loi sur le financement de la sécurité sociale de 2020 (LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020). Par conséquent, une substitution classique comme pour les génériques par le pharmacien d'officine est tout simplement inenvisageable. Néanmoins, il existe une possibilité, c'est « l'interchangeabilité ». Elle peut se faire à tout moment au cours du traitement. L'ANSM précise que l'interchangeabilité peut être envisagée à l'initiative du prescripteur et doit se faire dans les conditions suivantes : 1) il faut informer le patient et recueillir son accord; 2) il faut assurer la surveillance clinique appropriée lors du traitement; 3) il faut assurer la traçabilité des produits concernés (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient).

75% du marché », on atteint un taux d'observation de 48% pour les molécules et 46% pour les groupes sur la période. Par ailleurs, l'événement « perte de 90% du marché » est très peu observé avec environ 16% des molécules et 12% des groupes.

Tableau 3.2 – Répartition des événements suivant le nombre de molécules et de groupes

Évènement	Nbre. de groupes	% groupes	Nbre. de molécules	% molécules
Perte de 25% du marché	320	81.6	125	88.7
Perte de 50% du marché	254	64.8	100	70.9
Perte de 75% du marché	182	46.4	68	48.2
Perte de 90% du marché	46	11.7	23	16.3

Source : Calcul à partir de Médicam et la BDM-IT

Si on tient compte du type des molécules, c'est-à-dire le fait qu'une molécule soit spéciale ou pas; on constate rapidement que les molécules non spéciales font face à une concurrence plus rude que les molécules spéciales. En effet, dans le tableau 3.3 on peut remarquer que 50% des groupes composés de molécules non spéciales ont vu leur médicament de référence perdre 75% des parts de marché. Un pourcentage qui monte à 70% et 86% respectivement quand on considère respectivement les pertes de 50% et 25% des parts de marché. Tandis que, du côté des molécules spéciales seulement 20% environ des groupes ont vu leur princeps perdre 75% de ses parts de marché face à la concurrence.

En ce qui concerne les pertes respectives de 25% et 50% des parts de marché on ne retrouve que 45% et 27% environ des groupes composés de molécules spéciales. L'effet du type de molécule est encore plus marqué, quand on considère la perte de 90% des parts de marché des princeps on retrouve environ 13% des groupes composés de molécules non spéciales contre aucun groupe parmi les molécules spéciales sur la période considérée dans notre échantillon.

Tableau 3.3 – Répartition des événements suivant le nombre de molécules et de groupes et le type de molécules

Évènement	Molécules non spéciales				Molécules spéciales			
	Nbre. de groupes	% groupes	Nbre. de molécules	% molécules	Nbre. de groupes	% groupes	Nbre. de molécules	% molécules
Perte de 25% du marché	300	86.2	118	91.5	20	45.5	7	58.3
Perte de 50% du marché	242	69.5	96	74.4	12	27.3	4	33.3
Perte de 75% du marché	173	49.7	66	51.2	9	20.5	2	16.7
Perte de 90% du marché	46	13.2	23	17.8	0	0.0	0	0.0

Source : Calcul à partir de Médicam et la BDM-IT

3.5.1 ESTIMATION DE LA SURVIE AVEC L'ESTIMATEUR DE KAPLAN-MEIER

Afin d'estimer la survie globale pour les différents groupes en concurrence, mais aussi de tester s'il existe une différence en termes de survie entre les deux types molécules nous utilisons l'estimateur non paramétrique de [Kaplan et Meier \(1958\)](#) qui nous donne l'évolution de la probabilité de survie à travers le temps :

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

n_i étant le nombre de groupes à risque juste avant t_i , d_i est le nombre de groupes ayant subi l'évènement d'intérêt en t_i . t_i étant le mois et t est à la date finale d'observation. Une valeur intéressante à analyser avec l'estimateur de Kaplan-Meier est le temps médian, c'est-à-dire le temps qu'il prend à 50% des groupes de subir l'évènement d'intérêt. Sur les graphiques de la figure 3.1, on a la courbe de survie pour les différents évènements d'intérêt.

Au bout de 8 mois, 50% des princeps des différents groupes de médicaments inclus dans le travail ont perdu 25% de parts de marché. Le temps médian augmente quand on considère des pertes de part de marché plus élevées. On est à une survie médiane globale respectivement de 19 et 43 mois pour les pertes de 50% et 75% des parts de marché respectivement. Il n'y a pas de survie médiane globale pour la perte de 90% de parts de marché car 50% des groupes n'ont pas vu leurs princeps perdre 90% des parts de marché. Ce qui est logique quand on prend en compte l'inertie des comportements des prescripteurs et des patients mais aussi le fait que les laboratoires ont eu tout le temps pour s'adapter à la concurrence et faire des ajustements notamment dans leurs prix.

Quand on fait la différence entre molécules spéciales et non spéciales, on reste sur 8 mois pour la survie médiane des molécules non spéciales, mais on constate une durée médiane de 85 mois pour les molécules spéciales quand on considère la perte de 25% des parts de marché. De plus, sur les graphiques de la figure 3.2 on peut remarquer que les courbes de survie pour les deux groupes ne se croisent pas. Mais aussi, la valeur-p du test log-rank (Mantel-Haenszel) ([Mantel, 1966](#); [Harrington et Fleming, 1982](#)), présente sur la figure 3.2, est inférieure au seuil de 0,05 traduisant une survie différente pour les deux types de molécules.

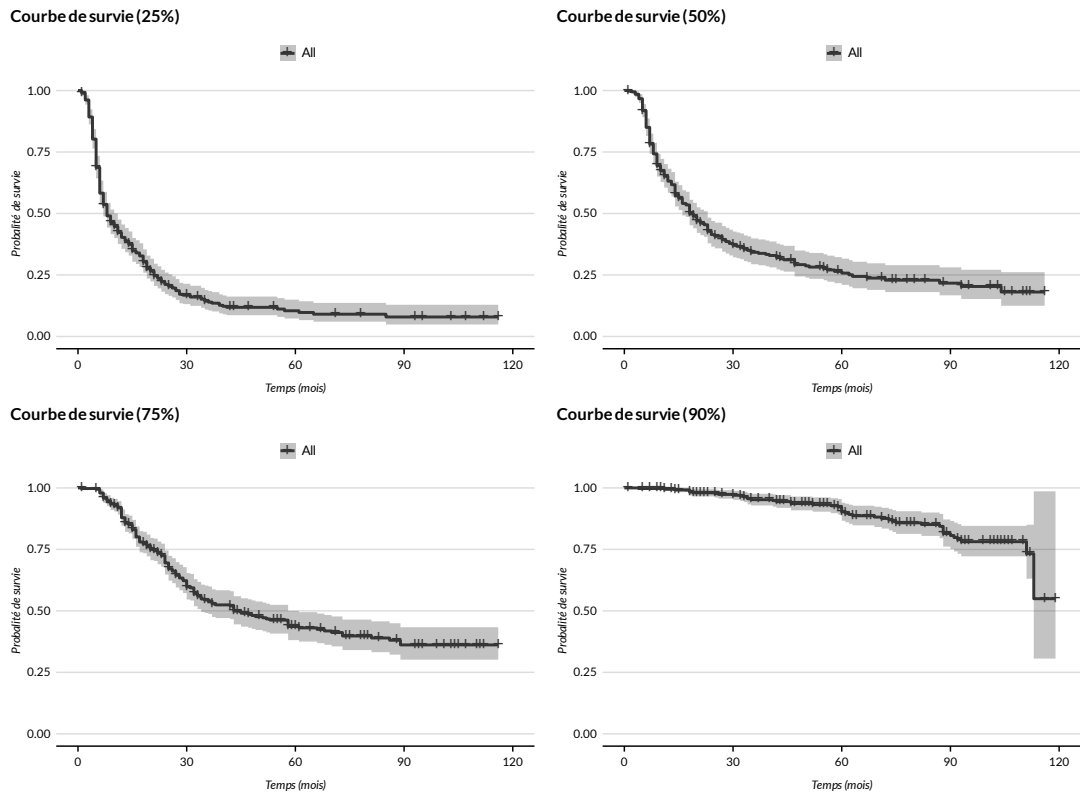


Figure 3.1 – Courbes de survie globale

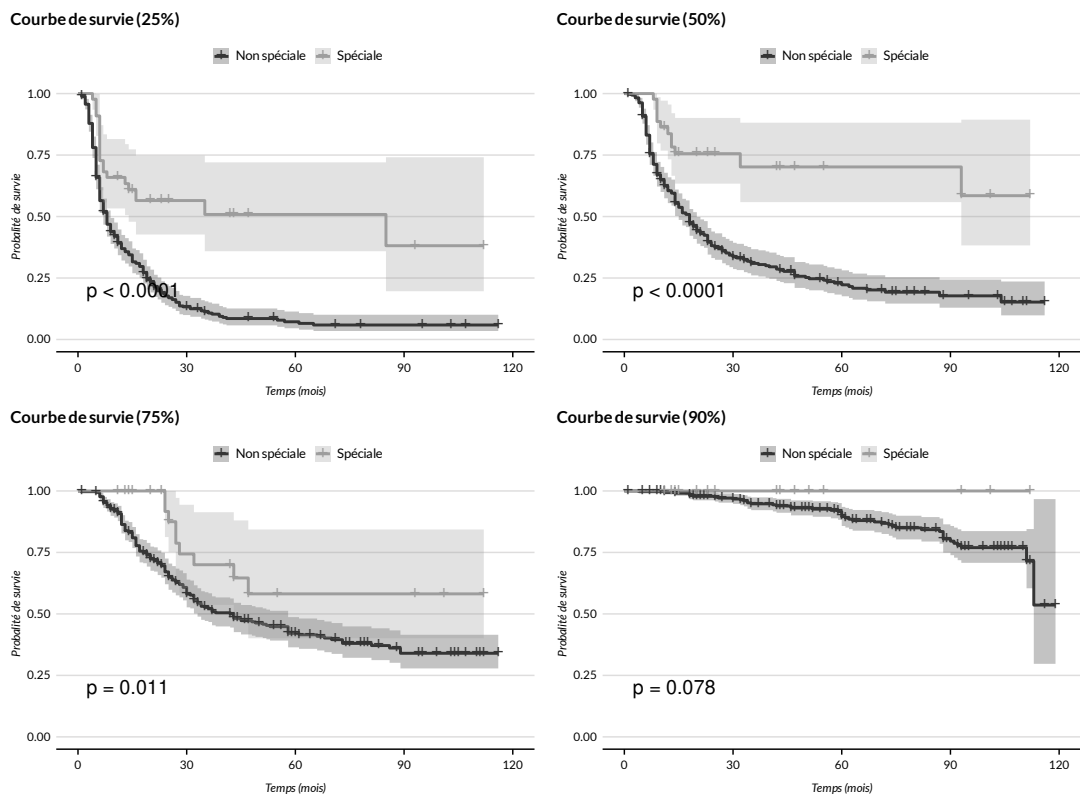


Figure 3.2 – Courbes de survie différenciées par le type de molécules

Concernant les autres événements, la survie médiane pour les molécules non spéciales est de 18 et de 43 mois respectivement pour les pertes de 50% et 75% de marché respectivement. La survie médiane n'est pas disponible pour les deux types de molécules pour la perte de 90% du marché. Elle n'est pas non plus disponible pour les molécules spéciales dans les cas de perte de 50% et 75% des parts de marché.

Cette différence de survie entre les molécules spéciales et non spéciales, prévisible à cause de la réglementation plus clémente pour les molécules spéciales, traduit un grand avantage face à la concurrence pour un laboratoire qui commercialise une molécule spéciale. Cet avantage est celui de pouvoir garder un prix plus élevé que ses concurrents génériques ou biosimilaires pendant plus longtemps tout en ayant un risque plus faible de perdre des parts de marché.

3.5.2 DYNAMIQUE DU MARCHÉ APRÈS L'ARRIVÉE DE LA CONCURRENCE

Étudier la dynamique du marché après l'arrivée de la concurrence nous permet d'apprécier l'effet à long terme de la concurrence des génériques sur les parts de marché des princeps. Cela nous permet de déceler s'il y a une certaine préférence chez les patients pour le médicament original. Cette préférence peut se manifester par le fait que les patients sont prêts à payer la différence entre le prix du princeps et celui du générique quand ce dernier est proposé par le pharmacien. Elle peut aussi prendre la forme d'un retour des parts de marché du princeps quand le prix du princeps et le prix de ses génériques sont égaux.

Pour mener cette analyse, nous allons considérer les groupes qui ont au moins une année d'observation après que le princeps ait perdu au moins 50% de parts de marché sur la période 2010-2019. Ceci nous permet d'éviter les groupes dont le princeps a connu la perte de 50% de parts de marché vers la fin de 2019. De plus, pour éviter les fluctuations mensuelles les parts de marché sont calculés annuellement et nous nous plaçons à la fin de la période de notre échantillon soit en 2019⁷. Sur les 254 groupes du tableau 3.2, 228 répondent à ce critère.

7. Sauf pour les groupes ayant pour molécules actives suivantes : le donépézil, la rivastigmine, la galantamine et la mémantine qui ne sont plus remboursés à partir du 1er Août 2018 et donc ne font plus partie de Médicam pour 2019 qui ne comprend que des médicaments remboursés.

Sur les 228 groupes considérés, dans 24,5% seulement des cas le princeps reste leader en terme de parts de marché. Tandis que, dans le reste des 75,5% des cas, c'est un générique qui finit avec le plus de parts de marché. Étant donné que l'on est à au moins 1 an après la perte de 50% de parts de marché, cela tend à indiquer un effet persistant de la perte de parts de marché pour les princeps quand ils sont confrontés à la concurrence des génériques. Toutefois, cette persistance de la perte des parts de marché doit être confirmée. Une façon de le faire, est d'analyser le sens des variations des parts de marché des princeps des différents groupes. Pour arriver à cela, nous avons calculé la moyenne des parts de marché sur la période après la perte de 50% des parts de marché et comparé cette moyenne à la valeur en fin de période des parts de marché du princeps. Si la différence entre la valeur en fin de période et la moyenne des parts de marché du princeps est supérieure à zéro, les parts de marché du princeps sont en croissance. Dans le cas contraire, le princeps continue de perdre des parts de marché.

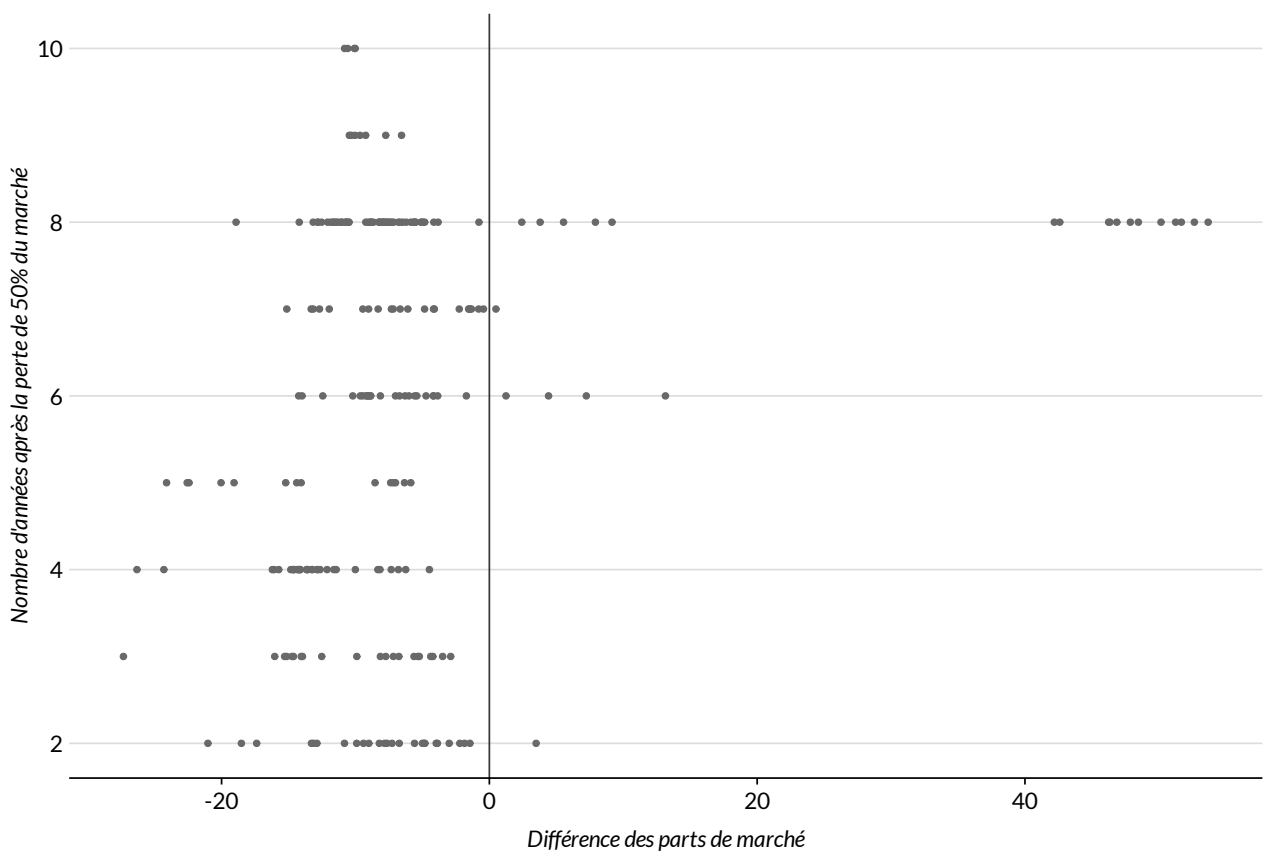


Figure 3.3 – Variation des parts de marché annuelles des princeps après la perte de 50% des parts de marché

Le graphique 3.3 montre la différence entre la valeur des parts de marché des princeps en fin de période et la

moyenne des parts de marché sur les années après la perte de 50% des parts de marché. Globalement, on peut observer que les princeps continuent de perdre du terrain face aux génériques. Sur les 228 groupes en question, seulement 23 soit environ 10%, ont eu une progression positive. Parmi ces 23 groupes, il faut compter 12 groupes contenant du valsartan. En effet, les médicaments à base de valsartan ont connu un évènement très favorable aux princeps. En juillet 2018, donc très proche de notre fin de période, plusieurs lots de médicaments contenant du valsartan ont été rappelés à cause de la présence d'une impureté dans la substance active⁸. La présence de cette impureté a concerné quasiment tous les génériques qui avaient le même fournisseur, tandis que les princeps de ces différents groupes n'étaient pas concernés par ce rappel. Cette disparition soudaine de la concurrence a propulsé les parts de marché des princeps car l'offre générique a fortement été réduite. Ainsi, sur le graphique 3.3, on peut constater l'effet de cet évènement qui prend la forme de valeurs aberrantes en haut à droite avec une différence entre les parts de marché en fin de période et la moyenne des parts de marché annuelles de plus de 40 points de pourcentage.

La perte de parts de marché continue même lorsque le princeps et ses génériques sont vendus au même prix. Sur le graphique 3.4, sont représentés en abscisse la différence entre les parts de marché en fin de période du princeps et la moyenne sur les années après que les prix soient alignés et en ordonnée le nombre d'années écoulées depuis l'alignement des prix. Sur les 62 groupes où les prix du princeps et ses génériques ont été alignés, seulement dans 25% des cas (soit 16 groupes) les princeps ont eu une progression nulle ou positive. La progression positive est en moyenne de 2,23 points de pourcentage tandis que la perte moyenne est de 4,3 points de pourcentage. Le nombre d'années écoulées depuis la perte de 50% des parts de marché par le princeps ou depuis que les prix sont alignés ne semblent avoir aucun effet sur la dynamique des parts de marché des princeps car on retrouve quasiment les mêmes variations quel que soit le nombre d'années considéré.

Ces différentes statistiques nous permettent de dire que les princeps perdent beaucoup de parts de marché suite à l'arrivée de la concurrence et perdent dans la majorité des cas leur position de leader. La situation est d'autant plus défavorable aux princeps car la perte des parts de marché est persistante et que même quand le prix des princeps est aligné sur celui de ses génériques, le princeps continue de perdre des parts de marché.

8. <https://ansm.sante.fr/actualites/valsartan-et-irbesartan-rappel-de-certains-lots-en-raison-dun-defaut-qualite>

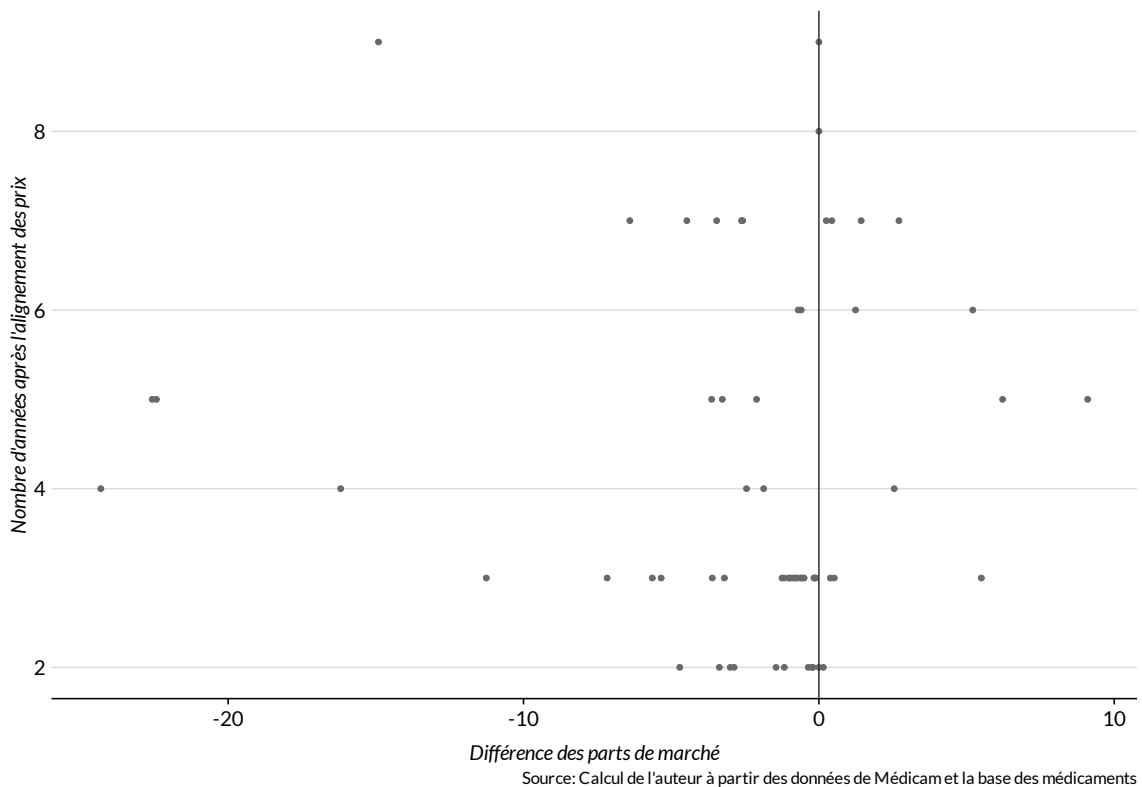


Figure 3.4 – Variation des parts de marché après l'alignement des prix

Pour trouver une explication à cela, il faut regarder du côté de la réglementation mentionnée dans la section 3.2 avec des mesures comme le tiers payant contre générique, le Tarif Forfaitaire de Référence (TFR), les incitations financières pour les médecins et les pharmaciens qui ont contribué à une adoption globale des génériques. Une autre explication de cette dynamique serait une acceptation globale des génériques par les patients car un médicament peut être vu comme un bien d'expérience. En effet, si lors de l'arrivée des génériques les patients peuvent en quelque sorte se sentir forcés par la réglementation mise en place d'accepter le générique, au fil du temps, avec le renouvellement des prescriptions, ils apprennent à connaître la vraie qualité des génériques à un point tel que même quand les prix du princeps et des génériques sont alignés, ils deviennent indifférents et n'exigent plus le princeps. Ainsi, le fait que les parts de marché des princeps ne reviennent pas même quand ils sont vendus au même prix que leurs génériques indiquent que : 1) il n'y a pas une préférence totale pour le princeps chez les patients et 2) la concurrence ne se fait pas forcément par les prix mais dépend plutôt de la disponibilité des médicaments dans les pharmacies.

3.6 MODÉLISATION

Bien que l'estimateur non paramétrique de [Kaplan et Meier \(1958\)](#) nous donne une estimation des courbes de survie et nous permet de tester la différence pour les deux types de molécules, il ne nous permet pas d'identifier des variables pouvant contribuer à accélérer ou à réduire la survie. Pour remédier à cela, d'autres modèles de durée permettant de modéliser la survie en intégrant des variables exogènes doivent être utilisés.

Pour modéliser la survie, nous utilisons le modèle proposé par [Cox \(1972\)](#) qui est un modèle semi-paramétrique. Son principal avantage est de nous épargner de faire une hypothèse de loi sur la survie contrairement aux modèles paramétriques de type Weibull ou exponentiel. Toutefois, on doit s'assurer que l'hypothèse de « *hasards ou risques proportionnels* » est vérifiée. Dans le modèle de Cox, la fonction de hasard pour le groupe i est relié aux variables exogènes par la relation suivante :

$$h_i(t|X) = h_0(t)e^{\sum_{i=1}^n \beta_i x_i} = h_0(t)e^{X'\beta}, \forall t \geq 0$$

$h_0(t)$ est la fonction de hasard de base, elle est commune à tous les groupes. C'est le risque de subir l'évènement quand tous les variables exogènes sont nulles. X est un ensemble de variables explicatives, fixes dans le temps et β est un vecteur de paramètres associé à X . Étant donné que dans le modèle de Cox aucune hypothèse n'est faite sur la nature de loi de probabilité que suit la survie, $h_0(t)$ n'est pas estimé. C'est plutôt le rapport du niveau de risque pour deux groupes qui est important. Il faut néanmoins respecter l'hypothèse de « *hasards ou risques proportionnels* » c'est-à-dire pour deux groupes le rapport de risque est constant et indépendant du temps.

$$\frac{h_i(t|X)}{h_j(t|X)} = \frac{h_0(t)e^{X_i'\beta}}{h_0(t)e^{X_j'\beta}} = \frac{e^{X_i'\beta}}{e^{X_j'\beta}} = e^{(X_i - X_j)'\beta}$$

L'hypothèse de « *risques proportionnels* » a un impact direct sur l'interprétation des résultats du modèle, car l'interprétation repose sur la notion de risque relatif, mesuré par le ratio $e^{(X_i - X_j)'\beta}$, qui est le risque pour le groupe i de connaître l'évènement à l'instant t par rapport au même risque pour le groupe j à ce même instant t .

3.6.1 SPÉCIFICATION ÉCONOMÉTRIQUE

Dans notre analyse économétrique, nous modélisons le risque relatif instantané associé aux évènements suivants : 1) perte de 25% de parts de marché pour le princeps après l'arrivée de la concurrence 2) perte de 50% de parts de marché pour le princeps après l'arrivée de la concurrence 3) perte de 75% de parts de marché pour le princeps après l'arrivée de la concurrence⁹. Rappelons que les parts de marché sont calculés en volume, c'est-à-dire le nombre de boîtes de médicaments vendues pour chaque groupe.

Notre spécification économétrique est la suivante :

$$h(t|X) = h_0(t)e^{X'\beta}, \forall t \geq 0 \quad (3.1)$$

Les variables exogènes X définies pour chaque groupe, sont les suivantes :

- la moyenne du rapport de prix entre le générique le moins cher P_g et le princeps P_p du groupe de médicament en concurrence $\left(\frac{P_g}{P_p}\right)$. La moyenne est utilisée pour rendre le rapport de prix indépendant du temps comme l'exige le modèle de Cox. La moyenne de l'écart de prix entre le princeps et le générique le moins cher $(P_p - P_g)$ est aussi utilisé dans le but de tester une spécification alternative à la spécification principale qui utilise le rapport des prix. Le prix du générique le moins cher est utilisé car la réglementation encourage les pharmaciens à faire la substitution pour le générique le moins cher, ce qui oblige les génériques à proposer le prix le plus faible qu'ils peuvent. La moyenne est calculée sur la période pendant laquelle l'évènement d'intérêt a été observé ce qui fait que le rapport ou l'écart des prix est différent suivant l'évènement considéré. Les prix des médicaments évoluant généralement à la baisse en France, une augmentation de ce rapport indique une baisse de prix du princeps et une diminution du rapport indique quant à elle une baisse de prix du générique le moins cher ;
- le nombre moyen de concurrents génériques qu'il y a eu sur la période durant laquelle on a observé les évènements d'intérêt. Les génériques n'arrivant pas tous au même moment sur le marché la moyenne permet de prendre en compte cet aspect en pondérant le nombre de concurrents par le nombre de mois. Le nombre de concurrents a été mentionné par plusieurs travaux tels que [Hurwitz et Caves](#)

9. L'évènement perte de 90% de parts de marché pour le princeps après l'arrivée de la concurrence n'a pas été modélisé car peu de groupes sont dans ce cas comme le montrent les statistiques descriptives de la section précédente.

- (1988) ou *Saha et al.* (2006) comme étant une variable déterminante dans la concurrence entre princeps et génériques;
- le taux de remboursement moyen observé pour le médicament sur la période. Le taux de remboursement est un indicateur de l'importance d'un médicament. En effet, le taux de remboursement est fixé à partir du service médicale rendu (SMR) par le médicament qui est un critère qui prend en compte plusieurs aspects comme : la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué, l'efficacité du médicament, l'existence d'alternatives thérapeutiques et l'intérêt pour la santé publique. Plus le médicament est considéré important en ayant un SMR élevé plus son taux de remboursement sera élevé. Ainsi, un médicament avec un taux de remboursement élevé, donc important, attirera plus de concurrents génériques mais aussi le laboratoire fabriquant le princeps sera probablement plus prompt à se battre pour maintenir ses parts de marchés;
 - une variable dichotomique permettant de distinguer les deux types de molécules (spéciale et non spéciale) comme mentionnée à la section 4.

La distribution de ces variables pour chaque évènement est disponible en annexe dans le tableau C.2.

3.6.2 RÉSULTATS

Le tableau 3.4 présente les résultats des estimations du modèle pour les trois évènements d'intérêt. Les coefficients estimés sont significativement différents de zéro ainsi que le modèle de manière globale. Toutefois, comme expliqué plus haut, l'hypothèse de « risques proportionnels » doit être respecté pour que le modèle de Cox soit valide, on doit donc tester si cet hypothèse est respecté. Le tableau 3.5 présente le résultat du test proposé par *Grambsch et Therneau* (1994) basé sur les résidus de *Schoenfeld* (1982) pour chaque modèle. D'après les résultats obtenus pour ce test, on ne peut rejeter l'hypothèse selon laquelle le risque est proportionnel, impliquant donc la validité des trois modèles estimés.

Les résultats du tableau 3.4 indiquent, pour les trois évènements d'intérêt, un signe négatif pour le rapport des prix et le tableau 3.6 indique un risque proportionnel inférieur à 1 impliquant une réduction du risque de subir l'évènement. Un résultat logique, car plus ce ratio tend vers 1 ou 100%, plus le prix du générique le moins cher est proche du prix du princeps ce qui fait perdre au générique son principal avantage par rapport

Tableau 3.4 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements

	<i>Durée pour :</i>		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Rapport des prix	-0.044*** (0.006)	-0.064*** (0.008)	-0.084*** (0.009)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.143*** (0.021)	0.163*** (0.019)	0.154*** (0.021)
Taux de remboursement moyen sur la période	-0.958*** (0.353)	-1.210*** (0.352)	-1.498*** (0.416)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-0.733*** (0.246)	-0.824*** (0.308)	-0.744** (0.350)
Observations	392	392	392
R ²	0.324	0.400	0.412
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-983.474	-881.170	-694.702
Wald Test (df = 4)	113.130***	138.930***	148.910***
LR Test (df = 4)	153.727***	200.145***	207.951***
Score (Logrank) Test (df = 4)	128.557***	159.503***	160.003***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau 3.5 – Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Rapport des prix	0.0009	1	0.9755	0.0401	1	0.8414	0.6261	1	0.4288
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	1.1759	1	0.2782	0.0131	1	0.9087	0.0102	1	0.9197
Taux de remboursement moyen sur la période	0.0931	1	0.7603	0.0004	1	0.9848	1.9199	1	0.1659
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	2.9689	1	0.0849	0.1783	1	0.6729	3.3174	1	0.0685
Global	4.8620	4	0.3018	0.2341	4	0.9937	6.3394	4	0.1752

Tableau 3.6 – Ratio des risques pour le modèle 3.1

	Perte de 25% de parts de marché		Perte de 50% de parts de marché		Perte de 75% de parts de marché	
	exp(β)	exp(- β)	exp(β)	exp(- β)	exp(β)	exp(- β)
Rapport des prix	0.9566	1.0454	0.9384	1.0656	0.9194	1.0877
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	1.1540	0.8666	1.1771	0.8496	1.1667	0.8571
Taux de remboursement moyen sur la période	0.3838	2.6058	0.2983	3.3527	0.2235	4.4746
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	0.4804	2.0814	0.4385	2.2805	0.4751	2.1046
	Concordance=0,703, se=0,015		Concordance=0,766, se=0,016		Concordance=0,80, se=0,017	

au princeps, qui est le fait de proposer quasiment le même médicament mais à un prix plus faible, réduisant ainsi le risque pour le princeps de perdre des parts de marché. Ainsi, si le princeps baisse son prix de telle sorte que le rapport de prix augmente de 1% le risque de perdre 25% des parts de marché est multiplié par un facteur de 0,95 soit une réduction de 5% du risque toutes choses restantes égales par ailleurs. Ce résultat tient aussi dans l'autre sens, si on considère la valeur $e^{-\beta}$ qui correspond à une diminution de 1%. Ce qui veut dire que le risque sera accru de 5% si le générique le moins cher baisse son prix de telle sorte que le rapport des prix diminue de 1% toutes choses restantes égales par ailleurs.

Concernant les pertes de 50% et 75% de parts de marché le risque est multiplié respectivement par 0,93 et 0,92 soient des réductions respectives du risque de 7% et 8% environ quand le rapport des prix augmente de 1%. Il est intéressant de constater à travers ces résultats que la position en termes de prix du princeps par rapport au moins cher des génériques a un effet assez considérable sur le risque de subir les événements considérés. Pour illustrer cela prenons deux princeps ayant tous les deux un prix de 1 euro, le princeps P_1 a son générique le moins cher au même prix soit 1 euro et le princeps P_2 a son générique le moins cher qui se vend à 99 centimes d'euros. Ce qui fait des rapports de prix respectifs de 1 et de 0,99 soit une différence de 1% entre les deux rapports de prix. Le risque de perdre 50% des parts de marché pour le princeps P_2 est 6% plus élevé que le princeps P_1 toutes choses restant égales par ailleurs. Pour apprécier encore mieux la réaction du risque par rapport au prix, on peut regarder ce qui se passe sur le marché des médicaments, en général le prix des génériques est environ 30% moins élevé que leurs princeps. Dans notre échantillon, la moyenne des rapports de prix est de 50% environ si nous considérons la période sur laquelle le princeps perd 50% de ses parts de marché. Pour illustrer cela, nous avons simulé la survie en utilisant le modèle pour la perte de 50% des parts de marché pour trois princeps avec les paramètres suivants : des rapports de prix de 1, 0,7 et 0,5 ; le nombre moyen de concurrents ainsi que le taux de remboursement moyen fixés à la moyenne de l'échantillon et des molécules non spéciales pour les trois princeps.

Le graphique 3.5 montre les différences entre les courbes de survie des trois princeps. Comme on peut le remarquer sur le graphique, plus le ratio des prix baisse, indiquant que le princeps est de plus en plus cher par rapport au générique le moins cher, plus la probabilité de survie décroît rapidement avec le temps. En effet, si on se place à 18 mois, qui est représenté sur le graphique par la barre verticale, les probabilités de ne pas perdre 50% de parts de marché sont de : 50% pour le princeps au ratio de prix de 0,5, de 75% pour celui ayant un ratio de prix de 0,7 et de plus de 85% pour celui ayant un ratio de 1.

En résumé, on constate une sensibilité assez élevée du marché par rapport au prix. Toutefois, il faut nuancer cette sensibilité par le fait que la réglementation en place, en France, décourage les patients à exiger les princeps et encourage les médecins à prescrire les génériques et les pharmaciens et faire la substitution. Sans cette réglementation, cette sensibilité serait plus faible voire insignifiante car les médicaments sont tous rem-

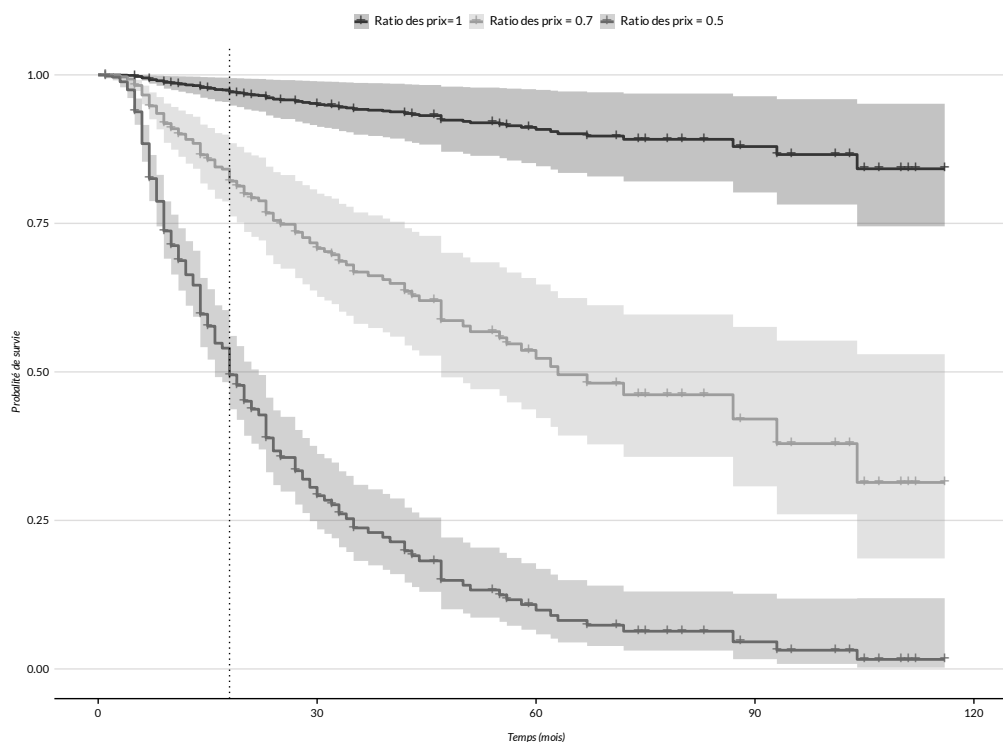


Figure 3.5 – Simulation de la survie pour 3 princeps avec des rapports de prix de 1, 0,7 et 0,5, les autres paramètres étant fixés aux mêmes valeurs.

boursés à 65% pour la plupart par la sécurité sociale. En mettant ces résultats en relation avec les résultats obtenus dans la section 3.4 on comprend donc le rôle important joué par le cadre réglementaire mis en place en France dans la concurrence entre princeps et génériques.

Le nombre de concurrents génériques sur le marché, comme l'avaient constaté [Hurwitz et Caves \(1988\)](#) ou encore [Saha et al. \(2006\)](#), est déterminant dans la concurrence entre princeps et génériques. En effet, dans le tableau 3.4 on peut constater un signe positif pour le nombre moyen de concurrents pour les trois événements d'intérêt de même qu'un ratio de risque supérieur à 1 dans le tableau 3.6. Avoir un concurrent supplémentaire multiplie le risque de perdre 25% du marché par un facteur de 1,15 soit une augmentation du risque de 15% toutes choses restant égales par ailleurs. Pour les pertes de 50% et 75% de parts de marché respectivement le risque est multiplié respectivement par 1,17 et 1,16 soit des augmentations respectives du risque de 17% et de 16%. Ce résultat met en valeur l'importance de l'offre générique dans la concurrence entre princeps et génériques. Leur disponibilité mais surtout leur nombre offrant un éventail de choix plus large permet par le jeu de la concurrence, entre les génériques et les princeps mais aussi entre les génériques eux-mêmes, d'atteindre des prix toujours plus bas ce qui à terme a un effet réducteur sur les parts de marché

des princeps.

Le taux de remboursement moyen sur la période a un effet réducteur sur le risque de subir les événements d'intérêt. En effet, l'augmentation de 1% du taux de remboursement multiplie le risque de perdre 25% des parts de marché par un facteur de 0,38 soit une réduction du risque de 62%. Pour les pertes de 50% et 75% de parts de marché respectivement le risque est multiplié respectivement par 0,29 et 0,22 soit des réductions respectives du risque de 71% et de 78%. Si tenons compte du fait que, en France, le taux de remboursement fixé par la sécurité sociale est plus élevé pour les médicaments considérés importants pour la société, ce résultat montre que les laboratoires qui fabriquent les princeps sont beaucoup plus enclins à défendre leur parts de marché sur les médicaments considérés comme importants que sur les autres considérés moins importants.

Enfin, le fait d'avoir une molécule jouissant d'un statut spécial multiplie le risque de perdre 25% du marché d'un facteur de 0,48 soit une réduction de 52% du risque de perdre 25% de parts de marché pour le princeps par rapport à une molécule non spéciale. Ce facteur est respectivement de 0,43 et 0,47 pour les pertes de 50% et 75% de parts de marché respectivement soit des réductions respectives de risque de 67% et 53%. Le type de molécule influence beaucoup le risque de perdre des parts de marché pour les princeps ce qui confirme les résultats obtenus avec l'estimateur de Kaplan-Meier montrant une différence dans les courbes de survie des molécules spéciales et non spéciales. Ce résultat vient aussi corroborer l'argument selon lequel la réglementation est le principal facteur qui fait baisser les parts de marché des princeps, car on observe qu'avec les molécules spéciales qui bénéficient d'une réglementation de loin plus clémente la perte des parts de marché est drastiquement réduite.

3.6.3 ESTIMATIONS ALTERNATIVES

Nous avons testé des estimations alternatives afin de les comparer aux résultats du modèle principal. Dans le tableau C.3 en annexe le modèle avec le nombre de concurrents moyen au carré fait ressortir un maximum pour le nombre de concurrents. Ce maximum est d'environ 10 concurrents pour la perte de 25% et 50% de parts de marché et 13 pour la perte de 75% de parts de marché. Cela signifie que passé ce maximum un concurrent de plus n'augmente pas le risque pour le princeps de perdre des parts de marché et contribue

même à faire baisser le risque de perdre des parts de marché pour le princeps. Cette baisse du risque liée à l'arrivée d'un concurrent quand on a déjà atteint le maximum, peut s'expliquer par le fait qu'un grand nombre de concurrents génériques sert de signal au princeps pour baisser ses prix. Or, on l'a vu dans le modèle principal une baisse de prix du princeps toutes choses restant égales par ailleurs réduit le risque de perte de parts de marché pour le princeps. L'écart des prix ainsi que son carré ont aussi été testés (tableaux C.6 et C.8 en annexe). L'écart de prix est significativement différent de zéro dans les deux spécifications mais l'hypothèse de risque proportionnel n'est pas totalement respectée (tableaux C.7 et C.9).

Dans les tableaux C.10 et C.12 l'écart de prix a été transformé en une variable catégorielle suivant les quartiles (tableau C.10) et suivant la médiane (tableau C.12). Dans le modèle avec le découpage selon les quartiles, pour les pertes de 25% et 50% de parts de marché, le modèle indique une différence entre les quartiles 25%-50% et >75% et la catégorie de référence 0-25%, mais le modèle ne respecte pas l'hypothèse des hasards proportionnels (tableau C.11). Tandis que dans le découpage suivant la médiane, les médicaments dont l'écart de prix est supérieur à la médiane de l'échantillon n'est pas différente de ceux dont l'écart de prix est inférieur ou égal à la médiane et le modèle ne respecte pas totalement l'hypothèse des hasards proportionnels pour la perte de 50% de parts de marché (tableau C.13).

Plusieurs spécifications avec des logarithmes du rapport des prix et/ou du nombre moyen de concurrents génériques ont été testées (tableaux : C.14, C.16 et C.18 en annexe); si les résultats respectent globalement l'hypothèse de risques proportionnels (tableaux : C.15, C.17, C.19) ces trois spécifications changent l'interprétation des résultats en utilisant des multiplications des variables explicatives en logarithme au lieu d'une incrémentation de 1. Ainsi, si le logarithme du rapport de prix augmente d'une unité cela implique que le rapport des prix a été multiplié par $e \approx 2,78$ ce qui est plus difficile à interpréter.

Les médicaments pouvant traiter des maladies variées, une nouvelle variable catégorielle a été testée pour prendre en compte le fait que certaines de ces maladies sont chroniques. Dans le tableau C.20 en annexe présentant les résultats pour la spécification utilisant cette nouvelle variable, on peut remarquer que cette variable n'est pas significativement différente de zéro. Ce qui voudrait dire que le type de maladie que traite

la molécule n'a aucune influence sur le temps que prend la concurrence générique pour faire perdre au princeps 25%, 50% ou encore 75% de parts de marché. Ce résultat est vérifié par l'estimateur de Kaplan-Meier qui donne des courbes de survie qui se croisent (figure C.1 en annexe).

Dans l'objectif de tester l'effet de la taille du marché sur le risque de subir les événements d'intérêt, la taille du marché a été calculé en prenant le chiffre d'affaires mensuel du mois juste avant l'arrivée de la concurrence. Afin de ne pas prendre un seuil arbitraire pour créer la variable catégorielle, nous avons utilisé un découpage basé sur les quartiles de la distribution du chiffre d'affaires. Dans cette spécification présentée dans le tableau C.22 en annexe on peut remarquer que la catégorie 25%-50% n'est pas significativement différente de zéro ce qui indique qu'il n'y a pas de différence dans le risque encouru entre cette catégorie et la catégorie de référence qui est l'intervalle 0%-25%. Toutefois, les intervalles 50%-75% et >75% sont quant à eux significativement différents de zéro et ont un signe positif pour les événements concernant les pertes de 25% et 50% de parts de marché, ce qui indiquerait un risque accru quand le marché est plus gros. Mais la variable de seuil du marché dans cette spécification ne respecte pas l'hypothèse de risques proportionnels dans les modèles prenant en compte les pertes de 50% et 75% de part de marché (tableau C.23).

Étant donné qu'il n'y a pas de différence entre le premier et le second quartile un nouveau découpage a été réalisé en utilisant la médiane comme seuil. Dans cette spécification présentée dans le tableau C.24 en annexe, on peut voir que la catégorie > 50% est significativement différent de zéro et présente un signe positif pour les événements perte de 25% et 50% de parts de marché avec une spécification qui respecte l'hypothèse de risques proportionnels (tableau C.25 en annexe). Cela implique que le risque augmente avec la taille du marché. En effet, d'après le tableau C.26 en annexe, le risque de perte de 25% de parts de marché est plus que doublé (multiplication par 2,15) pour les groupes où le chiffre d'affaires était supérieur à la médiane avant la concurrence. Pour la perte de 50% de parts de marché le risque est multiplié par un facteur de 1,61 soit une augmentation de 61%. Ceci est cohérent avec les résultats de *Saha et al.* (2006) qui avaient trouvé une concurrence générique intense pour les médicaments qui rapportent beaucoup de chiffre d'affaires.

2012 a été une année particulière en termes de réglementation, il y a eu l'introduction de la ROSP pour les

médecins, la révision de la convention des pharmaciens ainsi que l'introduction du tiers payant contre génériques. Afin de tester s'il y a une différence entre les molécules qui ont connu la concurrence avant et après 2012, une variable indicatrice a été créée pour distinguer les deux groupes de molécules. Le tableau C.27 en annexe présente les résultats pour cette spécification du modèle. On peut y remarquer que la variable indicatrice est significativement différent de zéro pour les trois estimations mais avec un signe positif pour les pertes de 25% et 50% de parts de marché et un signe négatif pour la perte de 75% de parts de marché. Toutefois l'hypothèse de risques proportionnels n'est respectée pour aucune des estimations (tableau C.28 en annexe). Par ailleurs, l'estimateur de Kaplan-Meier et le test du log-rank (figure C.2 en annexe) nous indiquent qu'il n'y a pas de différence entre la survie des molécules ayant connu la concurrence avant 2012 et celles d'après 2012. Une explication à cela est que la réglementation, quand elle entre en vigueur, impacte toutes les molécules quelle que soit la date à laquelle elles ont connu la concurrence.

L'estimation a aussi été réalisé sur le sous-échantillon allant de 2013 à 2019 (tableaux C.30, C.32). Les signes des variables restent inchangés par rapport au modèle principal mais la variable traitant du statut spécial des molécules n'est plus significativement différent de zéro pour les pertes de 50% et 75% de parts de marché. Toutefois, l'estimateur de Kaplan-Meier indique une différence dans la survie pour les perte de 25% et 75% de parts de marché (figure C.3). Cette non significativité est dû à la réduction du nombre d'observations pour les molécules spéciales qui n'étaient pas déjà très nombreuses dans l'échantillon complète. Le modèle a donc été estimé sans cette variable (tableau C.32). Les variables gardent toujours les mêmes signes que dans le modèle principal et respectent l'hypothèse de hasards proportionnels (tableau C.32).

3.7 DISCUSSION

Que signifient nos résultats pour la gestion du cycle de vie des médicaments originaux, ou encore la réglementation du marché des médicaments en France, qui sont intimement liés? D'un côté, on peut remarquer que la réglementation est assez efficace pour faire baisser les prix des médicaments qui ne sont plus sous brevet à travers la promotion de la concurrence générique.

Si nous considérons par exemple le valsartan, qui nous a servi d'exemple tout au long de ce travail, pour la

présentation en boîtes de 90 comprimés de 160 mg, les deux princeps Nisis et Tareg se vendaient au prix hors taxe de 54,87 euros en mai 2011, mois au cours duquel le premier générique est arrivé sur le marché au prix de 24,69 euros soit 45% du prix du princeps. En mai 2021, cette présentation du valsartan était sous tarif de responsabilité au prix de 9 euros mais les princeps se vendaient au prix plus élevé de 13,5 euros. Ainsi, en 10 ans environ le prix de la plus grande présentation du valsartan a été divisé par 4. Ce résultat est possible grâce à la réglementation qui d'un côté administre les prix en les révisant régulièrement à la baisse et de l'autre côté en favorisant l'expansion des génériques en incitant les médecins à les prescrire, les pharmaciens à faire la substitution et les patients à les accepter. Du point de vue social, cette réglementation plutôt stricte du marché des médicaments est essentielle, vu la façon dont le système de soins fonctionne en France. En effet, le système de santé étant basé sur la solidarité avec des taux de remboursements tournant autour de 65%, le prix des médicaments a un effet direct sur les comptes publics et donc sur tous les contribuables. Néanmoins, il reste des interrogations par rapport à la réglementation, car si la politique de contrôle médicalisée des dépenses a permis de faire des économies, les dépenses de médicaments restent plutôt élevées.

D'après les résultats des comptes de la santé (DREES, 2020) les dépenses de médicaments ont atteint 32,6 milliards d'euros en 2019. Les dépenses de médicaments remboursables qui en représentent 92,5% a progressé en valeur de 0,6% en 2019. Même si cette progression peut être mise sur le compte de l'augmentation en volume de 4,9%, il faudrait aussi vérifier le phénomène de déplacement de marché. Car, une des stratégies des laboratoires à la fin des brevets est de d'essayer de déplacer le marché vers des molécules alternatives, pas forcément plus efficaces, mais toujours sous brevet afin de garder le monopole. Car, comme on l'a vu dans le chapitre 1 (Farvaque *et al.*, 2022) les laboratoires exercent une forte influence sur les comportements de prescriptions des médecins.

Il faudra aussi envisager dans une certaine mesure une réglementation pour accompagner la concurrence des biosimilaires sur le segment des médicaments biologiques, même si des initiatives sont déjà en cours en milieu hospitalier avec le programme d'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de

médicaments biologiques délivrés en ville ¹⁰, ¹¹. Ce programme permet, aux établissements de santé d'avoir une incitation financière à prescrire des biosimilaires. Cette incitation prend la forme d'un reversement à l'établissement de santé d'un certain pourcentage de l'écart de prix entre les deux médicaments (médicament biologique de référence et le biosimilaire).

De l'autre côté, les laboratoires commercialisant les princeps font face à une situation s'apparentant à une fatalité tellement la perte des parts de marché semble inévitable. Une situation qui est en partie dûe à la réglementation mais aussi au fait que les laboratoires commercialisant les princeps gardent, sur la durée, un prix généralement 50% à 30% plus cher que le moins cher des génériques. Est-il judicieux pour les princeps d'avoir un prix aussi éloigné des génériques? Car si au début de la concurrence le prix plus élevé du princeps permet d'avoir un chiffre d'affaires plutôt élevé, ce dernier s'amenuise à mesure que les génériques s'accaparent du marché. Et, comme on l'a vu, aligner ses prix par la suite ne semble pas améliorer la situation quand les génériques se sont déjà bien implantés sur le marché. Ce qui indiquerait pour le princeps, qu'il faut agir le plus tôt que possible quand la concurrence arrive.

Toutefois, on peut analyser le fait que le princeps ait un prix plus élevé comme un signal indiquant la qualité aux consommateurs même si cet aspect n'est pas trop convaincant en France car la publicité est interdite auprès des consommateurs pour les médicaments remboursés. La publicité se fait alors auprès des professionnels de santé, là encore la réglementation intervient avec des mesures comme le tiers payant contre génériques, le tarif forfaitaire de responsabilité quand la substitution ne marche pas trop bien et très récemment l'introduction de la justification de la mention non substituable par les médecins. Une stratégie d'influence n'est alors pas forcément payante quand la concurrence arrive. Ainsi, l'avantage du pionner comme le montrait [Schmalensee \(1982\)](#) se retrouve considérablement réduit par la réglementation en vigueur.

Alors, les laboratoires commercialisant les princeps seraient-ils myopes et n'anticipent pas très bien la concurrence des génériques? Étant donné que le fait de garder un prix plus élevé que la concurrence est très répandu

10. Instruction no DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018 relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires lorsqu'ils sont délivrés en ville.

11. Arrêté du 19 avril 2021 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques délivrés en ville.

dans l'industrie pharmaceutique, il serait logique de penser qu'ils ne sont pas myopes. En effet, le marché des médicaments est un marché assez particulier avec des frais de médicaments couverts par le système de santé conduisant à une élasticité-prix très faible (Gemmill *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 1997; O'Brien, 1989; Leibowitz *et al.*, 1985) étant donné que les patients ne sont pas directement confrontés à l'arbitrage des prix. En effet, en France, seul le TFR a été en mesure de faire en sorte que le prix des princeps soient alignés sur celui des génériques car il confronte les patients à l'arbitrage des prix. Dans notre échantillon, sur les 28 molécules où le princeps se vendait au même prix que ses génériques 23 molécules (82%) étaient sous TFR. Par ailleurs, comme on l'a vu avec nos résultats la survie médiane pour la perte de 50% de parts de marché (pour les molécules non spéciales) est de 18 mois ce qui est relativement long. Ceci donne alors la possibilité au laboratoire commercialisant le princeps de faire un arbitrage entre garder un prix élevé par rapport aux concurrents génériques et accommoder l'entrée des génériques ou d'être agressif sur les prix afin de réduire la concurrence. Tout indique que c'est la stratégie d'accommodation de la concurrence qui a été privilégiée.



4

Princeps contre génériques : stratégie de prix et implications pour la réglementation du marché des médicaments en France

4.1 INTRODUCTION

La fin des brevets sonne le glas du monopole d'un princeps et l'arrivée des concurrents directs que sont les médicaments génériques. Toutefois, contrairement à ce que prédit la théorie économique, l'arrivée des concurrents génériques ne conduit pas forcément à une chute des prix des princeps. Au contraire, on observe dans certains cas que les prix des princeps ne sont pas modifiés voire augmentent. [Grabowski et Vernon \(1992, 1996\)](#); [Frank et Salkever \(1997\)](#); [Suh *et al.* \(2000\)](#); [Regan \(2008\)](#); [Vandoros et Kanavos \(2013\)](#), parmi d'autres, confirment ce phénomène que [Scherer \(1993\)](#) appelle « *le paradoxe de la concurrence des génériques* ». Toutefois, [Caves *et al.* \(1991\)](#); [Wiggins et Maness \(2004\)](#) ou encore [Saha et Xu \(2021\)](#) montrent que les prix des princeps baissent globalement sous la pression de la concurrence des génériques. [Frank et](#)

Salkever (1992) expliquent ce paradoxe par la segmentation du marché du côté de l'offre : certains médecins privilégient les princeps alors que d'autres prescrivent plus de génériques. Ceci conduit à deux sous-populations de patients : d'un côté, ceux qui sont fidèles au princeps et, de l'autre, ceux qui sont soignés grâce aux génériques. Kong (2009) de son côté explique cette segmentation par la demande : certains patients sont insensibles au prix en raison d'une bonne couverture assurantielle et restent fidèles au princeps et d'autres, moins bien couverts sont à la recherche de prix plus faibles et se tournent donc vers les génériques.

L'existence d'assurances qui couvrent les dépenses de médicaments est une caractéristique que l'on avance souvent pour expliquer le paradoxe de la concurrence des génériques. Mais, d'autres caractéristiques distinguent aussi le marché des médicaments des autres marchés, notamment l'asymétrie d'information sur la qualité des médicaments génériques par rapport aux princeps. En France, le marché des médicaments a certaines caractéristiques qui le distinguent des autres pays. La grande majorité des médicaments commercialisés sont remboursables : en 2019 ils représentaient 92,5% des dépenses de médicaments (DREES, 2020). Ces médicaments sont couverts par l'assurance maladie universelle qui en 2019, a couvert 74,3% des dépenses de médicaments remboursables tandis que le reste à charge des ménages était de 11,8%, le solde étant couvert par les organismes complémentaires, l'État et la Complémentaire santé solidaire (DREES, 2020).

De plus, si le patient est en affection longue durée, il bénéficiera d'une prise en charge totale de ses soins. Autre caractéristique importante, en France, les prix des médicaments remboursables sont le fruit de négociations entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les laboratoires pharmaceutiques. Ils sont fixés pour une certaine période et révisés régulièrement à la baisse tout au long du cycle de vie du médicament. En plus du contrôle des prix, d'autres outils réglementaires interviennent pour favoriser l'expansion des génériques qui sont moins chers afin de permettre à la Sécurité sociale de réaliser des économies sur les dépenses de médicaments. Parmi ces outils, on a : 1) la substitution des princeps pour leurs génériques par les pharmaciens; 2) les programmes d'incitations à destinations des prescripteurs comme la Rémunération sur objectif de santé publique (ROSP); 3) le tiers payant contre génériques permettant aux patients de bénéficier du dispositif du tiers payant s'ils acceptent les génériques; 4) le tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) obligeant dans certains cas les patients à payer la différence s'il exige le princeps; 5) le fait pour les médecins

de justifier la mention « non substituable » à côté du médicament prescrit.

En dépit de cet environnement réglementaire contraignant on observe, en France, que les princeps ayant connu la concurrence de médicaments génériques entre 2010 et 2019 sont, après 24 mois, en moyenne 45% plus chers que leurs concurrents génériques. Par ailleurs, il a été montré dans le chapitre précédent qu'une réduction du prix des princeps conduirait à une perte de parts de marché plus lente, laissant sous-entendre qu'il existerait une substitution entre le prix et la vitesse à laquelle le princeps perd des parts de marché. Dans ce contexte, se pose alors la question de l'optimalité du prix des princeps, du point de vue des laboratoires qui cherchent à maximiser leurs profits. Les laboratoires fabriquant les princeps seraient-ils myopes et n'anticiperaient-ils pas bien la concurrence des génériques? Vu le nombre de princeps qui ont un prix plus élevé que leurs génériques, il ne serait pas irrationnel de penser que la plupart des princeps ont des prix optimaux, ce qui indiquerait que le paradoxe de la concurrence des génériques existe aussi en France. Quelles sont alors les implications pour la Sécurité sociale qui doit rembourser des médicaments plus chers alors que des alternatives moins chères existent? Jusqu'ici le contrôle des prix des médicaments et la réglementation ont permis de réaliser des économies de 3,2 milliards d'euros en 2018 et 27 milliards depuis 2000 (LEEM, 2021). Des économies supplémentaires sont-elles alors possibles?

Ce travail se concentre sur l'étude de l'optimalité, du point de vue du laboratoire, des prix des princeps ayant connu la concurrence des médicaments génériques entre 2010 et 2019 et les implications pour la réglementation et les dépenses de santé. Il emprunte entre autres à la littérature existante l'idée de la segmentation du marché en deux groupes de patients : un fidèle au princeps et l'autre non. Notre apport principal réside dans la modélisation théorique avec l'équation d'évolution des parts de marché du princeps issues de la sous-population « non-fidèle ». La spécification de cette dynamique est inspirée des modèles de décroissance exponentielle utilisés en physique nucléaire (Rutherford et Soddy, 1902) et qui a été utilisée notamment par Pashigian (1968) ou encore Jedidi *et al.* (1998) pour la modélisation de l'évolution des parts de marché. L'analyse issue de cette modélisation théorique et de la modélisation empirique qui en découle montre que les prix des princeps, plus élevés que leurs génériques, dans la grande majorité des cas conduisent à une maximisation des profits et sont donc ainsi optimaux. Ceci conduit donc la sécurité sociale à rembourser des médicaments

plus chers alors que des alternatives moins chères existent. Pour remédier à cela, une application systématique du TFR serait une solution. Toutefois ses effets à long terme sur le marché des médicaments sont sujets à débat comme nous le montrerons dans la discussion.

La section suivante présente la littérature afférente au paradoxe de la concurrence des génériques. La section 4.3 quant à elle décrit notre modélisation théorique qui apporte une spécification de l'évolution des parts de marchés des princeps, tandis que la section 4.4 décrit les données ainsi que la modélisation empirique. La section 4.5 présente les résultats des estimations ainsi que des explorations supplémentaires. La section 4.6 clôt le chapitre avec une discussion.

4.2 REVUE DE LITTÉRATURE

Les laboratoires commercialisant des princeps, comme l'ont montré [Schmalensee \(1982\)](#) et [Conrad \(1983\)](#), bénéficient de l'avantage du pionnier. Un avantage qui est renforcé par la nature même du médicament qui est un bien d'expérience. Le princeps, durant ses années de monopole, a eu tout le temps d'entrer dans les habitudes des patients mais aussi des médecins qui ont eu largement le temps pour en apprécier les effets et l'efficacité. Par ailleurs, les génériques quand ils arrivent sur le marché peuvent être perçus comme des copies aux qualités inférieures par le médecins et par les patients ([Shrank *et al.*, 2009, 2011](#); [Colgan *et al.*, 2015](#)). En plus de cela, les dépenses de médicaments sont couverts par des assurances. Ces caractéristiques mises ensemble font que le marché des médicaments a une élasticité-prix très faible ([Gemmill *et al.*, 2007](#); [Johnson *et al.*, 1997](#); [O'Brien, 1989](#); [Leibowitz *et al.*, 1985](#)) et met en échec les prédictions de la théorie économique sur l'arrivée de concurrents sur un marché jusque là en monopole. D'après la théorie économique l'arrivée de la concurrence devrait conduire à une baisse des prix des médicaments, et du prix des princeps en particulier.

En effet, plusieurs travaux, comme [Grabowski et Vernon \(1992, 1996\)](#); [Frank et Salkever \(1997\)](#) ou encore [Vandoros et Kanavos \(2013\)](#) ont mis en évidence ce que [Scherer \(1993\)](#) appelle le « paradoxe de la concurrence des génériques ». Car suite à l'expiration des brevets, il n'y a pas de baisse voire une augmentation du prix des princeps. Ce paradoxe est d'autant plus troublant que les princeps et leurs génériques ont le même principe actif et sont reconnus comme bioéquivalents. D'autres travaux conduisent en revanche à des conclu-

sions inverses. Ainsi, [Wiggins et Maness \(2004\)](#); [Caves *et al.* \(1991\)](#) ou encore [Saha et Xu \(2021\)](#) montrent que le prix des princeps diminue face à la concurrence générique, ce qui est plus conforme aux prédictions de la théorie économique.

Cette revue de littérature n'a pas pour objectif de décrire de manière exhaustive les résultats des travaux empiriques sur la question du paradoxe de la concurrence des génériques, mais plutôt de faire le point sur la modélisation théorique élaborée pour l'expliquer. A ce propos, [Frank et Salkever \(1992\)](#) expliquent le paradoxe en utilisant un modèle de segmentation dans lequel ils distinguent deux groupes de patients l'un sensible au prix et l'autre non. L'arrivée des génériques entraîne un départ des patients sensibles au prix vers les génériques tandis que ceux qui sont insensibles au prix restent fidèles au princeps et continuent de l'acheter. Ainsi la demande stable des patients de la population fidèle permet au princeps de garder un prix élevé. Sous certaines conditions, il serait même plus profitable pour le laboratoire d'augmenter ses prix, quitte à perdre la population la plus élastique au prix. La segmentation du marché proposé par [Frank et Salkever \(1992\)](#) repose sur l'inertie de prescription des médecins, i.e sur la présence de médecins qui continuent à prescrire les princeps malgré la présence d'une alternative générique.

[Kong \(2009\)](#), de son côté, en se basant sur les résultats de [Hellerstein \(1994\)](#) qui montre que tous les médecins sont susceptibles de prescrire des génériques, construit un nouveau modèle dans lequel la segmentation du marché est expliquée par la couverture d'assurance du patient. Pour cela, il distingue deux types de patients : 1) les patients de type 1 qui ne sont pas sensibles au prix car ils ont une assurance qui couvre très bien leurs dépenses de médicaments; 2) les patients de type 2 qui ont une assurance qui couvre mal leurs dépenses de médicaments, sont toujours à la recherche de médicaments moins chers et se tournent donc vers les génériques. Ainsi dans le modèle de [Kong \(2009\)](#), les médecins prescrivent le princeps ainsi que ses génériques : les patients de type 1 consommeront le princeps et ses génériques tandis les patients de type 2 ne consommeront que les génériques. Le modèle de [Kong \(2009\)](#) est un jeu se déroulant en deux étapes : une première étape avec un jeu à la Stackelberg où le laboratoire fabriquant le princeps est la firme dominante et fixe son prix en prenant en compte l'arrivée des concurrents génériques et une deuxième étape avec un jeu à la Cournot (entre les génériques) dans lequel le prix des génériques est obtenu à partir des quantités qu'ils

arrivent à écouler sur le marché sachant le prix du princeps.

Les modèles de [Frank et Salkever \(1992\)](#) et [Kong \(2009\)](#) ne permettent cependant pas de prendre en compte les spécificités du marché français des médicaments. En effet, le cas de la France a certaines particularités : 1) la substitution possible des princeps pour le générique de la part des pharmaciens, même dans le cas où le médecin prescrit le princeps. Ce qui réduit l'impact du fait que certains médecins ne prescriraient que des princeps ou des génériques; 2) l'assurance universelle jointe à une couverture complémentaire étendue (bien hétérogène en matière de remboursements des soins) qui réduit les différences de la couverture assurantielle dans la population. Ainsi, une segmentation du marché des médicaments, en France, est plus le résultats d'autres facteurs que de l'habitude de prescription des médecins ou de la couverture d'assurance individuelle, même s'ils jouent quand même un certain rôle. Parmi ces autres facteurs, on a : 1) le fait que certains patients sont fidèles au princeps par habitude, par préférence ou pour des raisons médicales (par exemple, réactions allergiques); 2) l'inertie lié au stock de princeps que les pharmaciens et les grossistes-répartiteurs détiennent (ceci est surtout valable en début de concurrence); 3) l'existence d'objectifs de substitution pour les pharmaciens; 4) l'existence d'accords entre les grossistes-répartiteurs et laboratoires qui rendraient plus avantageux de détenir un certain stock de princeps.

Dans ce travail, nous testons si le paradoxe des génériques existe en France et, si c'est le cas, ses implications pour la réglementation du marché. Pour cela nous proposons un modèle théorique allié à une modélisation empirique. Notre modèle est similaire à celui de [Frank et Salkever \(1992\)](#) dans le sens que l'on se retrouve avec deux sous-populations de patients l'une fidèle au princeps et l'autre non, la différence réside dans l'origine de cette segmentation. En effet, avec [Frank et Salkever \(1992\)](#) ce sont les médecins qui sont à l'origine de la segmentation, dans le cas de la France, nous pensons que la segmentation provient en grande partie des préférences des patients.

L'existence de l'assurance universelle en France (et les complémentaires santé) implique que la segmentation ne peut provenir d'une différence dans la couverture d'assurance dans la population. De plus l'existence de la substitution et le programme de rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) peut inciter les mé-

decins à prescrire plus de génériques. Toutefois, il existe en France des médecins qui ne font pas confiance aux génériques, *Lagarce et al.* (2005) dans une étude réalisée sur les médecins en Maine-et-Loire trouvent que 45% des médecins prescripteurs vont contrôler la substitution et la refuse dans certains cas. Un contrôle d'autant plus renforcé que 69% des médecins de l'étude affirment avoir été confrontés aux plaintes de leurs patients qui rapportaient des effets indésirables ou une moindre efficacité des génériques.

Riner et al. (2017) travaillant sur les régions de Martinique et de Guadeloupe trouvent des résultats similaires avec seulement 11% des médecins enquêtés qui considéraient que les génériques étaient équivalents aux princeps et 11% croyaient que les génériques avaient une qualité douteuse. Ils étaient aussi 26% à mentionner que leurs patients refusaient les génériques et 47% à prescrire le princeps si le patient le demandait. Ainsi, des patients qui voulaient le princeps parce qu'ils avaient des effets indésirables avec les génériques ou parce qu'ils ont tout simplement une préférence pour le princeps peuvent obtenir le princeps en prescription avec une mention non substituable auprès de leur médecin. L'introduction de la justification de la mention « non substituable » en 2020 peut être vue, dans une certaine mesure, comme une preuve de l'existence de cette pratique.

La segmentation du marché, en France, proviendrait donc de la réticence de certains patients face aux génériques mais aussi des médecins dans une moindre mesure. Les patients ont le plus grand rôle car tant que le médecin n'appose pas la mention « non substituable » sur la fiche de prescription le pharmacien peut procéder à une substitution en officine lors de l'achat des médicaments. Ainsi, soit les patients demandent à leurs médecins d'apposer la mention « non substituable » sur la fiche de prescription soit ils vont devoir contester la substitution en officine. *Nickels et al.* (2019) dans une étude réalisé sur des patients en officine mentionnent que les raisons souvent avancées par les patients pour le refus d'une substitution sont : une précédente mauvaise expérience avec les génériques qu'ils refusent; un défaut de confiance dans les génériques (qui serait communiqué par le corps médical); un manque d'efficacité redouté, ou encore un âge trop avancé pour vouloir changer les habitudes.

Il nous paraît donc plus judicieux dans le cas de la France de faire l'hypothèse que la segmentation vient des

patients et donc de segmenter le marché dans notre modèle en deux sous-populations. Une « fidèle » au princeps et une autre « non fidèle » au princeps.

4.3 MODÉLISATION THÉORIQUE

Deux laboratoires M et G sont en concurrence sur une molécule. M commercialise le médicament de marque (princeps) au prix p^M tandis que G commercialise un générique (« copy cat ») au prix $p^G \leq p^M$. Soit une demande de masse 1, les quantités vendues par M et G deviennent ainsi leur part de marché notées respectivement s^M et s^G . M produit au coût marginal c^M et le taux d'actualisation est considéré égal à 1¹.

En France, le prix d'un médicament remboursable est le résultat d'une négociation entre le laboratoire le commercialisant et le CEPS et reste fixe sur des périodes plus ou moins longues. Ainsi, le laboratoire gardera ce prix jusqu'à la prochaine re-négociation, qui se fait de manière générale à la baisse.

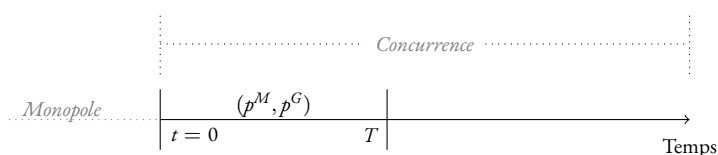


Figure 4.1 – Cycle de vie du médicament

Considérons un intervalle de temps entre deux négociations où le prix du médicament reste fixe. Soit $t = 0$ son début et T sa fin. Un prix optimal du point de vue du laboratoire fabriquant le médicament de marque en début de période ne l'est pas forcément en fin de période car ses parts de marché sont sujettes à une baisse dans le temps. Il faut alors calculer le profit total sur l'ensemble de la période. Un profit, qui dépend de l'évolution des parts de marché du médicament de marque conditionnellement à son prix et celui du générique ainsi qu'aux effets de la réglementation.

Le profit total du laboratoire fabriquant le médicament original sur la période s'écrit alors :

$$\Pi^M(p^M, p^G, t) = \int_0^T (p^M - c^M) s^M(p^M, p^G, t) dt$$

Un médicament est un bien d'expérience, cela implique que les patients ont développé des habitudes et certains patients pour diverses raisons ne pourront pas changer pour le générique quand il arrive sur le marché.

1. Les périodes entre deux (re)négociation de prix étant relativement courtes.

Ainsi, comme Frank et Salkever (1992) ou encore Kong (2009) nous partons sur un modèle de segmentation de marché. La segmentation dans notre modèle prend la forme de deux sous-populations de patients : une qui va rester fidèle au princeps et qui ne va pas varier dans le temps et une autre qui est susceptible d'aller vers la concurrence générique et qui variera dans le temps. Alors, les parts de marché s^M du médicament de marque se décomposent ainsi : $s^M(p^M, p^G, t) = v^M(p^M, p^G, t) + \beta$

$$\Pi^M(p^M, p^G, t) = \int_0^T (p^M - c^M) [v^M(p^M, p^G, t) + \beta] dt$$

β représente la part de marché du princeps provenant de la sous-population de patients fidèles et $v^M(p^M, p^G, t)$ est la part de marché provenant de la sous-population de patients qui sont susceptibles d'aller vers la concurrence générique. En France, du fait de la négociation des prix avec le CEPS, les prix ne peuvent pas croître et baissent au cours du temps après chaque révision. Dans ce contexte un prix p_1^M négocié avec le CEPS est optimal, dans le sens qu'il maximise les profits du laboratoire, s'il n'existe aucun autre prix $p_2^M < p_1^M$ tel que p_2^M rapporte un niveau de profit Π_2^M plus élevé que le profit Π_1^M rapporté par p_1^M sur l'intervalle de temps en question. Supposons qu'il existe un prix $p_2^M < p_1^M$ tel que p_2^M rapporte un niveau de profit plus élevé sur la période, c'est-à-dire $\Pi_2^M > \Pi_1^M$.

$$\Pi_2^M > \Pi_1^M \iff \int_0^T (p_2^M - c^M) [v_i(p_2^M, p^G, t) + \beta] dt > \int_0^T (p_1^M - c^M) [v^M(p_1^M, p^G, t) + \beta] dt$$

$$\int_0^T (p_2^M - c^M) v_i(p_2^M, p^G, t) dt - \int_0^T (p_1^M - c^M) v^M(p_1^M, p^G, t) dt > (p_1^M - p_2^M) \int_0^T \beta dt$$

Posons $\Pi_1^v = \int_0^T (p_1^M - c^M) v^M(p_1^M, p^G, t) dt$ et $\Pi_2^v = \int_0^T (p_2^M - c^M) v_i(p_2^M, p^G, t) dt$, Π_1^v et Π_2^v représentent les profits cumulés sur la période provenant de la partie variable de la demande. Posons

$$\Delta^F = (p_1^M - p_2^M) \int_0^T \beta dt = (p_1^M - p_2^M) \beta T$$

Δ^F représente la différence de profit cumulé réalisé sur la demande provenant de la sous-population fidèle au

princeps. On a donc :

$$\Pi_2^p - \Pi_1^p > \Delta^F \quad (4.1)$$

4.3.1 L'ÉVOLUTION DE LA DEMANDE

Sous l'effet de la concurrence directe induite par la présence du générique, les parts de marché du princeps provenant de la composante variable $v^M(p^M, p^G, t)$ vont s'éroder dans le temps. Cet effet d'érosion, qui est la vitesse de perte de parts de marché dans la partie variable de la demande, peut être modélisé à l'aide d'un modèle de décroissance exponentielle. La décroissance exponentielle inspirée de la physique nucléaire (Rutherford et Soddy, 1902) a été utilisée notamment par Pashigian (1968) ou encore Jedidi *et al.* (1998) pour la modélisation de l'évolution des parts de marché. Dans notre cas, la dynamique des parts de marchés du princeps obéit à l'équation différentielle suivante :

$$\frac{\partial v^M(p^M, p^G, t)}{\partial t} = \varphi(p^M, p^G) v^M(p^M, p^G, t); \quad \varphi(p^M, p^G) < 0$$

Cette équation nous dit qu'à chaque unité de temps t une fraction $\varphi(p^M, p^G)$ de la sous-population non fidèle partira vers le générique et ne consommera plus le princeps. $\varphi(p^M, p^G)$ représente alors le taux instantané de perte de parts de marché. Dans le chapitre 3, il a été démontré que la vitesse de perte de parts de marché dépendait du prix du princeps par rapport au générique et d'autres variables prenant en compte le contexte du marché (réglementation, nombre de concurrents etc...). Pour rester simple, supposons une relation linéaire pour la fonction φ tel que : $\varphi(p^M, p^G) = \lambda(p^G - p^M) + \alpha$. λ prend en compte l'effet de l'arbitrage de prix entre le princeps et ses génériques et α prend en compte l'effet de l'environnement du marché (nombre de concurrents, réglementation etc..)². On a donc :

$$\frac{\partial v^M(p^M, p^G, t)}{\partial t} = (\lambda(p^G - p^M) + \alpha) v^M(p^M, p^G, t)$$

La solution à cette équation différentielle est : $v^M(p^M, p^G, t) = v_0 e^{(\lambda(p^G - p^M) + \alpha)t}$. v_0 étant la proportion de patients de la sous-population non fidèle au début de la concurrence. Sachant qu'au tout début de la concu-

2. On proposera des décompositions de α dans la partie empirique.

rence en $t = 0$, le princeps contrôlait encore la totalité du marché, on a donc $v_0 = 1 - \beta$. Ainsi,

$$v^M(p^M, p^G, t) = (1 - \beta)e^{(\lambda(p^G - p^M) + \alpha)t}$$

et le profit total cumulé sur la période devient :

$$\Pi^M(p^M, p^G, t) = \int_0^T (p^M - c^M) \left[(1 - \beta)e^{(\lambda(p^G - p^M) + \alpha)t} + \beta \right] dt$$

L'équation 4.1 devient

$$(1 - \beta) \left[\int_0^T (p_2^M - c^M) e^{(\lambda(p^G - p_2^M) + \alpha)t} dt - \int_0^T (p_1^M - c^M) e^{(\lambda(p^G - p_1^M) + \alpha)t} dt \right] > (p_1^M - p_2^M) \beta T$$

$$\int_0^T (p_2^M - c^M) e^{(\lambda(p^G - p_2^M) + \alpha)t} dt - \int_0^T (p_1^M - c^M) e^{(\lambda(p^G - p_1^M) + \alpha)t} dt > (p_1^M - p_2^M) T \left(\frac{\beta}{1 - \beta} \right) \quad (4.2)$$

L'équation 4.2 est une équation non linéaire dont il n'est pas possible d'obtenir une relation analytique simple de la forme $p_2^M = f(p_1^M, p^G, c^M, \lambda, \beta, \alpha, t)$. Toutefois, on peut trouver une condition nécessaire mais non suffisante pour l'existence de p_2^M . En effet, on sait que $\beta \in [0, 1]$, $p_1^M > p_2^M$ et $T > 0$, alors l'expression $(p_1^M - p_2^M) T \left(\frac{\beta}{1 - \beta} \right) > 0$ sauf pour les cas extrêmes où $\beta = 0$ et $\beta = 1$. $\beta = 0$ implique que toute la population de patients n'est pas fidèle au princeps ce qui impliquerait que le princeps n'a pas l'avantage du pionnier et doit concurrencer le générique sur les prix. Tandis que dans le cas où $\beta = 1$ toute la population est fidèle au princeps et le générique n'a aucune chance de gagner des parts de marché, impliquant que le princeps n'a aucun intérêt à baisser ses prix. Évidemment ces deux cas sont extrêmes et n'ont jamais été observé sur le marché des médicaments en France. Il est donc plus logique de dire que $\beta \in]0, 1[$.

On a donc :

$$\int_0^T (p_2^M - c^M) e^{(\lambda(p^G - p_2^M) + \alpha)t} dt - \int_0^T (p_1^M - c^M) e^{(\lambda(p^G - p_1^M) + \alpha)t} dt > 0$$

$$\frac{(p_2^M - c^M)}{(p_1^M - c^M)} > \frac{\int_0^T e^{(\lambda(p^G - p_1^M) + \alpha)t} dt}{\int_0^T e^{(\lambda(p^G - p_2^M) + \alpha)t} dt}$$

$p_2^M < p_1^M$ alors $\frac{p_2^M - c^M}{p_1^M - c^M} < 1$, on a donc :

$$1 > \frac{(p_2^M - c^M)}{(p_1^M - c^M)} > \frac{\int_0^T e^{(\lambda(p^G - p_1^M) + \alpha)t} dt}{\int_0^T e^{(\lambda(p^G - p_2^M) + \alpha)t} dt}$$

D'où :

$$\int_0^T e^{(\lambda(p^G - p_1^M) + \alpha)t} dt < \int_0^T e^{(\lambda(p^G - p_2^M) + \alpha)t} dt$$

$p_1^M > p_2^M$, les deux fonctions $f(t) = e^{(\lambda(p^G - p_1^M) + \alpha)t}$ et $g(t) = e^{(\lambda(p^G - p_2^M) + \alpha)t}$ partent du même point d'origine à quand $t = 0$ mais ne se couperont jamais (Figure 4.2). On peut donc conclure que :

$$\int_0^T f(t) dt < \int_0^T g(t) dt \iff f(t) < g(t)$$

on a donc :

$$e^{(\lambda(p^G - p_1^M) + \alpha)t} < e^{(\lambda(p^G - p_2^M) + \alpha)t} \iff \frac{e^{(\lambda(p^G - p_1^M) + \alpha)t}}{e^{(\lambda(p^G - p_2^M) + \alpha)t}} = e^{\lambda(p_2^M - p_1^M)t} < 1$$

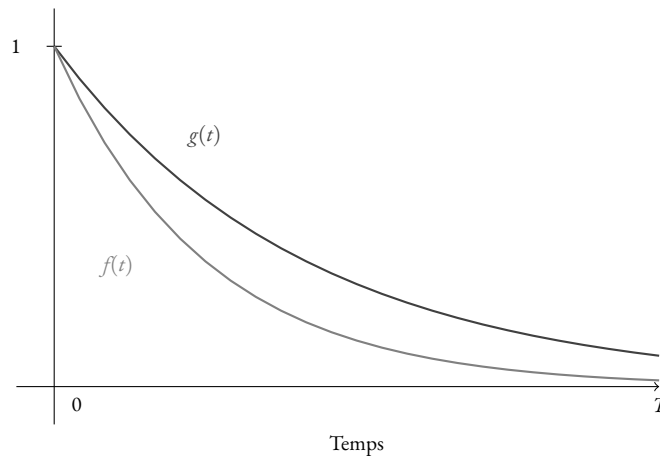


Figure 4.2 – Évolution de la demande provenant de la sous-population de patients non fidèles au princeps

$$e^{\lambda(p_2^M - p_1^M)t} < 1 \iff \lambda(p_2^M - p_1^M)t < 0$$

Le cas où $t = 0$ représente le début de la concurrence à ce moment la part de marché du princeps est égal à

1. Pour tout $t > 0$ on aura : $\lambda(p_2^M - p_1^M)t < 0 \iff \lambda(p_2^M - p_1^M) < 0$ et on sait que : $p_2^M - p_1^M < 0$. Ainsi :

$$\lambda(p_2^M - p_1^M) < 0 \iff \lambda > 0 \quad (4.3)$$

Dans la spécification de l'équation de l'évolution de la demande au cours du temps λ est le coefficient affecté à $(p^G - p^M)$. λ représente la sensibilité du marché au prix des médicaments. $(p^G - p^M)$ étant négatif ou nul car $p^G \leq p^M$, $\lambda > 0$ indique que le marché est sensible au prix et inversement un $\lambda < 0$ indique que le marché n'est pas sensible au prix et que le laboratoire pourrait augmenter son prix et avoir un niveau de profit plus élevé. Ainsi d'après l'équation 4.3 une condition nécessaire pour que le laboratoire soit incité à baisser son prix pour chercher un niveau de profit plus élevé est que le marché soit sensible au prix. Cela n'est pas nécessairement le cas étant donné les caractéristiques du marché soulignées dans la section précédente.

Toutefois, s'il est évident qu'il faut que le marché soit sensible au prix pour qu'il puisse y avoir une possibilité d'arbitrage de prix, cette condition est non suffisante car il faut prendre en compte β . En effet dans l'équation 4.1, Δ^F peut être interprété comme une *perte* pour le princeps, car il représente le profit certain provenant de la sous-population de patients fidèles, auquel le laboratoire doit renoncer en baissant son prix de p_1^M à p_2^M . Ainsi, l'équation 4.1 nous dit que p_1^M est sous optimal s'il existe un prix p_2^M qui permet d'obtenir un différentiel de profit sur la sous-population de patients non-fidèles qui compense le profit auquel le laboratoire renonce sur la sous-population de patients fidèles. Ainsi, plus la sous-population de patients fidèles est grande plus la valeur à compenser, en essayant de retenir une partie de la sous-population de patients non-fidèles par une baisse de prix, sera élevée et moins probable sera l'existence d'un prix $p_2^M < p_1^M$ qui permettra d'avoir un niveau de profit plus élevé. Ce qui impliquerait que le laboratoire aura tout intérêt à garder son prix p_1^M plus élevé. Inversement, plus β est faible et plus le laboratoire sera enclin à baisser ses prix pour faire face au départ des patients non fidèles vers le générique.

4.4 DONNÉES ET MODÉLISATION EMPIRIQUE

4.4.1 DONNÉES ET TRAITEMENTS

Les données utilisées dans ce chapitre sont les mêmes que celles utilisées dans le chapitre précédent. Elles proviennent de deux sources : Médicam pour les ventes en volumes de médicaments et la Base de données de médicaments et des informations tarifaires (BDM-IT) pour l'historique des prix. Rappelons que dans la base de données utilisée, le marché a été défini suivant la notion de groupe. Un groupe étant le rassemblement du princeps et de ses génériques ayant la même présentation c'est-à-dire ayant la même molécule active et le même conditionnement. Après la fin du brevet protégeant la molécule, il existe un délai avant que les génériques puissent être commercialisés en pharmacie. Pour remédier à cela, on a fixé le début de la concurrence au mois où les génériques captent au moins 0,1% de parts de marché. La base de données finale contient 305 groupes³.

4.4.2 MODÉLISATION EMPIRIQUE

La modélisation empirique découle directement du modèle théorique. Dans un premier temps l'équation d'évolution des parts de marché du princeps sera estimée pour tous les groupes de l'échantillon. Pour l'estimation de cette équation, on utilisera 3 spécifications concurrentes pour chaque groupe $i = 1, 2, \dots, 305$:

1. la première spécification est la spécification exacte du modèle théorique :

$$s_i^M(p_i^M, p_i^G, t) = (1 - \beta_i)e^{(\lambda_i(p_i^G - p_i^M) + \alpha_i)t} + \beta_i;$$

2. la deuxième spécification rajoute le nombre de concurrents génériques n afin d'isoler l'effet potentiel du nombre de concurrents du paramètre α_i qui représente l'environnement du marché (nombre de concurrents, réglementation etc...): $s_i^M(p_i^M, p_i^G, t) = (1 - \beta_i)e^{(\lambda_i(p_i^G - p_i^M) + \gamma_i n_i + \alpha_i)t} + \beta_i$;

3. la troisième spécification rajoute le logarithme du nombre de concurrents génériques à place du nombre de concurrents afin de prendre en compte une éventuelle relation non-linéaire entre le nombre de concurrents et les parts de marché du princeps :

$$s_i^M(p_i^M, p_i^G, t) = (1 - \beta_i)e^{(\lambda_i(p_i^G - p_i^M) + \gamma_i \log(n_i) + \alpha_i)t} + \beta_i.$$

3. 12 groupes contenant du valsartan ont été retirés de l'échantillon à cause des perturbations causés par le rappel des génériques en 2018, ce qui a laissé le champ libre aux princeps.

Le critère d'information bayésien est utilisé pour sélectionner la meilleure spécification pour chaque groupe de l'échantillon. Les différents modèles sont estimés par la méthode des moindres carrés non linéaires, avec la contrainte $0 < \beta_i < 1$.

L'équation d'évolution des parts de marché est une équation non-linéaire et son estimation présente quelques défis en rapport avec le choix des valeurs initiales pour les itérations et le fait que l'on peut tomber sur un optimum local et non un optimum global. Pour faire face à ces défis, une procédure d'estimation en quatre étapes, faisant appel à une méthode de recherche par grille, a été utilisée.

1. **Étape 1** : Estimation par la méthode des moindres carrés ordinaires des **formes réduites** des trois spécifications de la demande qui peuvent être linéarisées en prenant le logarithme des deux membres. Cette première estimation sur la forme réduite nous permet d'obtenir des valeurs initiales pour les paramètres $\alpha_i, \beta_i, \lambda_i$ et γ_i qui sont proches des vraies valeurs des paramètres.

Les estimations sont réalisées pour les trois spécifications concurrentes pour tous les marchés (groupes)

$i = 1, 2, \dots, 305$:

- i) $s_i^M(p_i^M, p_i^G, t) = (1 - \beta_i)e^{(\lambda_i(p_i^G - p_i^M) + \alpha_i)t} \Rightarrow \log(s_i^M(p_i^M, p_i^G, t)) = c_i + \lambda_i(p_i^G - p_i^M)t + \alpha_i t$
- ii) $s_i^M(p_i^M, p_i^G, t) = (1 - \beta_i)e^{(\lambda_i(p_i^G - p_i^M) + \gamma_i n_i + \alpha_i)t} \Rightarrow \log(s_i^M(p_i^M, p_i^G, t)) = c_i + (\lambda_i(p_i^G - p_i^M)t + \gamma_i n_i t + \alpha_i t$
- iii) $s_i^M(p_i^M, p_i^G, t) = (1 - \beta_i)e^{(\lambda_i(p_i^G - p_i^M) + \gamma_i \log(n_i) + \alpha_i)t} \Rightarrow \log(s_i^M(p_i^M, p_i^G, t)) = c_i + (\lambda_i(p_i^G - p_i^M)t + \gamma_i \log(n_i)t + \alpha_i t$

Avec $c = \log(1 - \beta_i)$

2. **Étape 2** : Création d'une grille de recherche à partir des valeurs obtenues pour $\alpha_i, \lambda_i, \gamma_i$. Pour les trois paramètres α_i, λ_i et γ_i les bornes inférieures et supérieures sont calculées ainsi :

- i) les valeurs estimées dans la première étape sont utilisées pour calculer des intervalles de la forme : $[\underline{P}_i = P_i - \sigma_{P_i}, \overline{P}_i = P_i + \sigma_{P_i}]$ pour chaque spécification et pour tous les paramètres $P_i \in \{\alpha_i, \lambda_i, \gamma_i\}$. σ_{P_i} étant l'écart-type estimé du paramètre P_i à l'étape 1. L'intervalle n'est pas calculé pour β_i car par définition $\beta_i \in]0, 1[$;
- ii) Pour une spécification donnée les paramètres $P_i \in \{\alpha_i, \lambda_i, \gamma_i\}$ ainsi que les intervalles qui en découlent sont différents pour chaque marché i . Afin d'avoir des bornes communes pour tous les paramètres $P_i \in \{\alpha_i, \lambda_i, \gamma_i\}$ pour une spécification donnée, les bornes de la grille de recherche sont

calculées en prenant le minimum des minima ainsi que le maximum des maxima des intervalles suivant la formule : $I = [\min(\underline{P}_i); \max(\overline{P}_i)]$. A cela on rajoute les bornes de la contrainte $\beta_i \in]0, 1[$ pour compléter la grille;

3. **Étape 3** : Les bornes des grilles pour chaque spécification étant calculées, une estimation par force brute est réalisée en s'appuyant sur la procédure suivante :
 - i) le nombre de valeurs initiales possibles est fixé à 100 000 pour chaque marché (groupe);
 - ii) un ensemble de valeurs initiales est constitué de manière aléatoire en prenant un nombre entre les bornes de la grille pour chaque paramètre;
 - iii) les valeurs initiales sont utilisées pour estimer le modèle selon la spécification en question suivant l'algorithme de Levenberg-Marquardt (Levenberg, 1944; Marquardt, 1963). Le critère d'Akaike du modèle estimé est calculé;
 - iv) la procédure de recherche s'arrête si après 1 000 itérations on ne trouve pas un ensemble de valeurs initiales qui aboutissent à un modèle ayant un critère d'Akaike plus petit que le meilleur modèle obtenu jusqu'à présent selon le critère d'Akaike.
4. **Étape 4** : Le meilleur ensemble de paramètres obtenu par la procédure de recherche par grille est réutilisé comme valeurs initiales pour une dernière estimation visant à raffiner les valeurs des paramètres.

Après l'estimation de l'équation de l'évolution des parts de marchés, les paramètres structurels du marché β_i , λ_i , α_i et γ_i sont utilisés pour estimer le profit sur la période. Toutefois, pour les besoins de la stratégie empirique, la version discrétisée du profit est utilisée, tout en faisant abstraction du coût marginal considéré constant sur la période. Ainsi, le profit peut s'approximer par le chiffre d'affaires avec les différentes spécifications :

1. Spécification 1 :

$$\Pi_i(p_i^M, p_i^G, t) = \sum_{t=0}^T p_i^M \left[(1 - \beta_i) e^{(\lambda_i(p_i^G - p_i^M) + \alpha_i)t} + \beta_i \right]$$

2. Spécification 2 :

$$\Pi_i(p_i^M, p_i^G, t) = \sum_{t=0}^T p_i^M \left[(1 - \beta_i) e^{(\lambda_i(p_i^G - p_i^M) + \gamma_i n_i + \alpha_i)t} + \beta_i \right]$$

3. Spécification 3 :

$$\Pi_i(p_i^M, p_i^G, t) = \sum_{t=0}^T p_i^M \left[(1 - \beta_i) e^{(\lambda_i(p_i^G - p_i^M) + \gamma_i \log(n_i) + \alpha_i)t} + \beta_i \right]$$

4.5 RÉSULTATS

4.5.1 ESTIMATION DES PARAMÈTRES ET SIMULATION DU PROFIT

Le tableau 4.1 présente les résultats des estimations de l'équation d'évolution des parts de marché pour chaque groupe ou marché. Dans le modèle théorique, on a trois types de paramètres 1) le paramètre λ qui prend en compte la sensibilité au prix; 2) le paramètre β qui représente les parts de marché issues de la sous-population fidèle; 3) le paramètre α qui capte l'effet de l'environnement global du marché. Par ailleurs, dans le modèle empirique le paramètre γ prend en compte l'effet du nombre de concurrents génériques. Parmi ces trois types de paramètres, β et λ jouent un rôle important pour la suite du travail, ainsi les modèles estimés ont été divisés en 4 catégories mettant en valeur la significativité de ces paramètres. La catégorie 1 regroupe les meilleurs modèles dans le sens où les trois types paramètres estimés (β , λ , α et/ou γ) sont significativement différents de zéro. Cette catégorie représente 34,4% des modèles estimés soit 105 modèles.

La catégorie 2 qui compte pour 34,75% des modèles estimés, comprend l'ensemble des modèles où β , α et/ou γ sont significativement différents de zéro privés des modèles de la catégorie 1. La catégorie 3, contient l'ensemble des modèles où β est significativement différent de zéro privé des catégories 1 et 2 soit environ 18% des modèles estimés. La catégorie 4, quant à elle, regroupe le reste des modèles estimés soit 12% environ.

Tableau 4.1 – Résultats des estimations

Catégorie de modèle	Significativité des paramètres	Nbre. de modèles	% de modèles
Catégorie 1	β , λ , et α et/ou γ	105	34,43
Catégorie 2	β et α et/ou γ - {Catégorie 1}	106	34,75
Catégorie 3	β - {Catégorie 1, Catégorie 2}	55	18,03
Catégorie 4	λ et/ou α et/ou γ	39	12,79
Total		305	100

La simulation du niveau de profit est réalisée sur un sous-échantillon de modèles de la catégorie 1. Ce sous-échantillon regroupe les modèles où tous les paramètres sont significativement différents de zéro et com-

prend 93 modèles soit 30% du total des modèles estimés. Parmi ces 93 modèles, dans 43 cas on a $\lambda > 0$ ce qui veut dire que dans les 50 autres modèles le prix du princeps est optimal, car la condition nécessaire à la sous-optimalité du prix n'est pas satisfaite.

Les prix étant revus par le CEPS plusieurs fois sur la période 2010-2019 pour les différents groupes. Le niveau de profit a donc été simulé pour chaque sous-période afin de déterminer s'il existe un prix $p_2 < p_1$ sur la sous-période qui aurait pu conduire à un niveau de profit plus élevé que celui qui a été appliqué. Le tableau 4.2 présente les résultats des simulations pour chaque sous-période.

Tableau 4.2 – Répartition du nombre de marchés où le prix est non optimal suivant la sous-période

Sous-périodes	Non optimal	Optimal	Total	% non optimal
P_1	4	39	43	9,30
P_2	15	28	43	34,88
P_3	11	28	39	28,21
P_4	10	27	37	27,03
P_5	4	30	34	11,76
P_6	1	25	26	3,85
P_7	4	7	11	36,36
P_8	1	4	5	20,00
P_9	0	1	1	0

Les résultats des simulations montrent que les laboratoires ne sont globalement pas myopes et anticipent bien la concurrence. Ainsi, les prix plus élevés qu'ils maintiennent malgré une réglementation qui favorise les génériques prennent parfaitement avantage de la fidélité de certains patients. Toutefois, on peut remarquer qu'avec le temps certains laboratoires deviennent myopes et anticipent mal l'effet de la concurrence.

En effet, au tout début de la concurrence, à la sous-période P_1 , les princeps ont des prix non optimaux sur moins de 10% des marchés. Ceci s'explique par l'effet d'inertie, car au début de la concurrence le stock de médicaments à base d'une molécule donnée est en grande partie composé du princeps et les génériques arrivent à peine sur le marché. Ainsi, les prix des princeps restent pour la grande majorité optimaux en P_1 , car l'offre générique n'a pas encore atteint son plein potentiel.

Sur les sous-périodes P_2 , P_3 , P_4 , P_5 et P_6 avec la diffusion grandissante des génériques plus de princeps ont des prix non optimaux. On le constate sur 34%, 28%, 27%, 12% et 4% des marchés en P_2 , P_3 , P_4 , P_5 et P_6 respectivement. Cela peut s'expliquer par le fait que les médecins prescrivent de plus en plus de génériques

directement et aussi le fait que la présence des génériques s'accroît en pharmacie et via la substitution de la part des pharmaciens, les génériques gagnent de plus en plus de parts de marchés. Néanmoins, on constate que le nombre de princeps ayant un prix non optimal baisse plus le temps passe. Cela s'explique par le fait que les laboratoires ont eu le temps d'ajuster leurs stratégies et notamment leurs prix pour faire face à la concurrence générique. Ainsi, la sous-optimalité du prix des princeps prend une forme parabolique avec un pic en sous-période P_2 et ensuite baisse progressivement avec le temps. Les sous-périodes P_6 à P_9 ne comportent pas assez d'observations ce qui fait que l'on se retrouve avec des pourcentages élevés mais en absolu on reste sur un très petit nombre de princeps qui ont encore un prix sous-optimal. Les détails de l'optimalité de chaque marché sont donnés dans les tableaux (D.7,D.8,D.9) en annexe.

Le tableau 4.2 confirme aussi l'existence du paradoxe de la concurrence des génériques sur le marché français des médicaments. Car dans la grande majorité des cas le prix du princeps, plus élevé que ses génériques, reste optimal. On se retrouve donc avec une concurrence qui ne fait pas baisser les prix ⁴.

4.5.2 ANALYSE DE LA FIDÉLITÉ DES PATIENTS

La fidélité des patients est mesurée par le paramètre β . Pour l'analyse de ce paramètre 266 ⁵ modèles ont été sélectionnés soit 87% des modèles estimés. En moyenne la sous-population de patients fidèles est de 33%, toutefois la valeur médiane de β est de 22%.

Tableau 4.3 – Distribution de β

Min.	Médiane	Moyenne	Max.	Écart-type
0.0145	0.2243	0.3329	0.9757	0.2372

Pour étudier les déterminants de β le modèle suivant a été estimé :

$$\beta_i = X_i' \Theta + \varepsilon_i \quad (4.4)$$

Le matrice X_i regroupe les variables explicatives suivantes :

4. En fait, le prix baisse mais ce n'est pas dû à la concurrence directement mais plutôt au CEPS qui révisé les prix à la baisse.

5. C'est la somme des modèles de Catégorie 1, 2 et 3.

- **le poids du groupe i dans le marché global de la molécule.** La pertinence de cette variable réside dans le fait que certaines présentations sont plus vendues que d'autres et donc attirent plus la concurrence que les autres ce qui peut influencer la quantité de patients qui changeront pour le princeps. On peut prendre le cas de l'acarbose, dont on recense 4 présentations (groupes). Deux présentations de 90 comprimés en 50 et 100 mg et deux autres de 270 comprimés en 50 et 100 mg. Sur les deux présentations de 90 comprimés le princeps (Glucor) on a un β estimé de moins de 20%, tandis que sur les deux autres présentations, celles à 270 comprimés, β est supérieur à 80%. En termes de poids dans le marché global de l'acarbose les présentations en 90 comprimés représentent un peu plus de 87% du marché;
- **le taux de remboursement moyen de la molécule sur la période.** Le taux de remboursement établi par la CNAM est un indicateur important de l'importance du médicament dans le traitement des pathologies concernées. En effet, il dépend beaucoup du niveau de service médical rendu (SMR) par le médicament qui traduit l'importance du médicament dans le traitement de la maladie concernée. Ainsi, plus le taux de remboursement est élevé plus le médicament a d'importance dans le traitement de la maladie concernée et plus le princeps essaiera de maintenir ses parts de marché en utilisant, par exemple, la publicité auprès des médecins et on se retrouvera avec une sous-population fidèle plus élevée;
- **le nombre de molécules concurrentes proches.** Le marché tel qu'on l'a défini ne prend en compte que le princeps et ses génériques dans une présentation donnée. Toutefois, il existe d'autres molécules qui sont en compétition pour le traitement d'une maladie donnée. Par exemple le telmisartan, le valsartan et le candesartan sont tous en concurrence dans le domaine du traitement de l'hypertension artérielle. De plus, ils ont des propriétés thérapeutiques proches car ce sont tous des sartans. Cette variable prend donc en compte le nombre de molécules concurrentes qui sont vendues sur le marché. Pour déterminer le nombre de molécules concurrentes on utilise le classement ATC de niveau 4 qui concerne la classe thérapeutique de la molécule qui regroupe les molécules similaires en termes de propriétés thérapeutiques. Ainsi, plus il y a de concurrents plus il y a d'options pour les patients qui pourront aller vers la concurrence;
- **le nombre moyen de concurrents génériques sur la période.** Cette variable prend en compte le

nombre de génériques qui font une concurrence directe au princeps. Plus il y a de concurrents génériques, plus la disponibilité des génériques est grande et plus il y a de chance qu'un patient change pour un générique. Des transformations non linéaires de cette variable, telles que le carré et le logarithme, sont aussi utilisées afin de capter d'éventuelles relations non-linéaires entre le nombre de concurrents et β ;

- **une indicatrice indiquant si la molécule est une molécule spéciale.** Les molécules spéciales concernent les molécules à marge thérapeutique étroite et les biosimilaires qui n'obéissent pas aux mêmes règles de substitution que les autres molécules. En effet, de grandes précautions sont à prendre pour effectuer la substitution d'un médicament contenant une molécule à marge thérapeutique étroite qu'il s'agisse du passage d'un princeps vers un autre, d'un princeps vers un générique ou d'un générique vers un autre générique. Dans le cas des médicaments biologiques il est impossible pour le pharmacien d'officine de le faire. Seul le médecin peut le faire sous réserve : 1) d'informer le patient et de recueillir son accord; 2) d'assurer la surveillance clinique appropriée lors du traitement; 3) d'assurer la traçabilité des produits concernés (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient). De ce fait le pourcentage de patients qui pourra substituer les génériques aux médicaments à base de molécules à marge thérapeutique étroite ou opter pour les biosimilaires est réduite;
- **une indicatrice indiquant si la maladie traitée est chronique.** Le fait que la maladie traitée par le médicament soit chronique peut influencer le pourcentage de patients consommant le princeps. En effet, si la maladie est chronique le traitement est long ce qui conduit à deux prédictions opposées : 1) soit le patient conserve le princeps pour des questions d'habitude; 2) soit il se tourne vers les génériques afin de réduire le coût des soins.

Le tableau 4.4 présente les résultats des estimations pour le modèle 4.4 sans prise en compte des relations non-linéaires entre le nombre moyen de concurrents génériques sur la période et β . Les résultats indiquent que la variable qui affecte le plus positivement la valeur de β est le taux de remboursement avec un effet marginal de 0,36 (spécification 1). Quand on scinde le taux de remboursement en classes, on observe qu'un passage d'un taux de remboursement de 30% ou moins à un taux entre 30% et 65% inclus, l'effet marginal sur β s'accroît de 0,12. Si l'on passe plutôt à un taux de remboursement de plus de 65% l'effet marginal sur β est alors accru de 0,28. En effet, comme mentionné plus haut, le niveau du taux de remboursement est un indicateur de

Tableau 4.4 – Résultats d'estimation du modèle 4.4

	Spécification 1	Spécification 2
Constante	0.369*** (0.053)	0.478*** (0.036)
Poids du groupe dans le marché de la molécule	-0.112** (0.042)	-0.131** (0.047)
Taux de remboursement moyen	0.367*** (0.081)	
Taux de remboursement (réf : ≤ 30%)		
> 30% mais ≤ 65%		0.119*** (0.031)
> 65%		0.279*** (0.062)
Nombre de molécules concurrentes (ATC4)	-0.002 (0.003)	-0.002 (0.003)
La molécule jouit d'un statut spécial (réf :Non spéciale)	0.117. (0.060)	0.125* (0.059)
La molécule traite une maladie chronique (réf :chronique)	-0.034 (0.028)	-0.048 (0.029)
Nombre moyen de concurrents génériques	-0.034*** (0.003)	-0.033*** (0.003)
Num.Obs.	266	266
R2	0.411	0.403
R2 Adj.	0.397	0.387
AIC	-136.3	-130.8
BIC	-107.7	-98.6
Log.Lik.	76.174	74.414
F	26.222	21.237
RMSE	0.18	0.18

Erreurs robustes; . p<0.1; * p<0.05, **p<0.01; ***p<0.01

l'efficacité du médicament dans le traitement de la maladie mais aussi de la prévalence de la maladie dans la population. Ainsi, plus le médicament est remboursé à un taux élevé plus le laboratoire voudra défendre ses parts de marché en utilisant par exemple des moyens comme la publicité auprès des médecins. Du côté des patients, plus le taux de remboursement est élevé moins ils seront incités à changer pour un générique car le reste à charge est faible.

De même que le taux de remboursement, le fait que la molécule soit spéciale affecte positivement la valeur de β ce qui est attendu étant donné les conditions de substitutions évoquées plus haut. Ainsi, toutes choses égales par ailleurs, on observe un accroissement de l'effet marginal de 0,12 si la molécule est spéciale comparé à une molécule non spéciale. Toutefois, cette variable n'est significative qu'au seuil de 10% dans la première spécification et de 5% dans la seconde.

Le poids de la présentation dans le marché global de la molécule impacte de manière négative la valeur de β . En effet une augmentation de 1% du poids de la présentation dans le marché global de la molécule réduit, toute choses restantes égales par ailleurs β de 0,112 unités dans la spécification 1 et de 0,13 dans la seconde

spécification. Comme on l'a évoqué plus haut, plus la présentation est importante dans le marché de la molécule plus des génériques vont se positionner sur le segment de marché et plus il y aura d'options pour les patients. A ce titre la variable prenant en compte le nombre moyen de concurrents génériques sur la période présente elle aussi un signe négatif avec un effet marginal de -0,33 sur la valeur de β . Cela confirme que plus de concurrence diminue la sous-population fidèle. En effet, plus il y a de concurrents génériques plus les laboratoires les commercialisant pourront contacter des médecins qui à leur tour prescriront les génériques à leurs patients.

Toutefois d'après nos résultats le nombre de molécules concurrentes proches quoique présentant un signe négatif n'est pas significativement différent de zéro au seuil de 5%. De même pour l'indicatrice qui prend en compte si la molécule traite une maladie chronique. Les résultats obtenus pour les estimations alternatives (tableau D.12 en annexe) prenant en compte des relations non linéaires entre β et le nombre de concurrents génériques restent cohérents en terme de signes avec les résultats du tableau 4.4.

4.6 DISCUSSION

Quelles sont les implications de nos résultats ? On a vu que dans la grande majorité des cas les prix des princeps, qui sont la plupart du temps plus élevés que leurs génériques, sont optimaux. Cela indique que les laboratoires commercialisant les princeps n'ont aucun intérêt à baisser leurs prix. Comme les prix sont négociés avec le CEPS, ils vont donc négocier le prix le plus élevé qu'ils peuvent obtenir. Ainsi, le paradoxe de la concurrence générique existe bel et bien en France, et si l'on n'observe pas des situations où le prix des princeps augmente après l'arrivée des génériques c'est grâce à l'intervention du CEPS qui négocie, en amont, à la baisse le prix des médicaments, jouant ainsi le rôle de la pression concurrentielle.

C'est donc du côté de la réglementation que l'on retrouve le plus d'implications. En effet, comme le prix des princeps est optimal, dans le sens qu'il maximise le profit des laboratoires, la sécurité sociale devra continuer à rembourser des médicaments plus chers alors que des alternatives moins chères existent. Les caractéristiques du marché comme la couverture d'assurance universelle qui retire l'arbitrage du prix dans la prise de décision

des patients font qu'ils ne sont pas forcément sensible au prix. En effet, sur 105 modèles où le paramètre λ , qui prend en compte l'arbitrage, est significativement différent de zéro, on observe que le marché n'est pas sensible au prix sur 60 d'entre eux soit 57% de ces modèles.

Cependant, il existe déjà une mesure capable de corriger l'insensibilité au prix des patients c'est le TFR, mais son entrée en application reste lente. En effet, une molécule sera mise sous TFR après l'arrivée des génériques si le taux de substitution n'atteint pas : 1) 60% après 12 mois; 2) 65% après 18 mois; 3) 70% après 24 mois et 4) 80% après 36 mois. Ainsi, il peut se passer 36 mois avant la mise sous TFR d'une molécule ce qui donne aux princeps largement le temps de bénéficier de leur avantage de pionnier en ayant un prix plus élevé que la concurrence générique. De plus, en réaction à la mise sous TFR, les princeps alignent leur prix sur celui des génériques comme on peut le remarquer dans la figure 4.3. Sur un sous-échantillon de 80 groupes ayant connu une mise sous TFR entre 2010 et 2019, on constate qu'avant la mise sous TFR, le ratio de prix entre le générique le moins cher et le princeps $\frac{P_g}{P_p}$ était en moyenne de 0,56 indiquant que les princeps étaient en moyenne 44% plus chers que le moins cher de leurs génériques avec une différence de 54 euros en moyenne. Cependant, suite à la mise sous TFR les princeps ont largement baissé leurs prix et l'on observe un ratio de prix moyen de 0,94 indiquant que les princeps étaient en moyenne 6% plus chers pour une différence de prix de 7 euros en moyenne.

Cet alignement des prix avec les génériques suite à une mise sous TFR intervient pour éviter un départ massif des patients vers les génériques qui seraient obligés de payer la différence. Ainsi, il paraît évident que le TFR est un outil très efficace en ce qui concerne la convergence des prix des médicaments. Alors pourquoi ne pas l'appliquer systématiquement quand le princeps n'est plus protégé par un brevet? Car après tout, une mise sous TFR correspond en termes d'économies pour la sécurité sociale à un taux de substitution de 100%. La dernière tentative d'une application systématique date de 2018 avec le projet de loi pour le financement de la sécurité sociale de 2019 (PLFSS 2019). Toutefois, après que différents acteurs aient élevé la voix, les modalités d'application du TFR n'ont pas été modifiées.

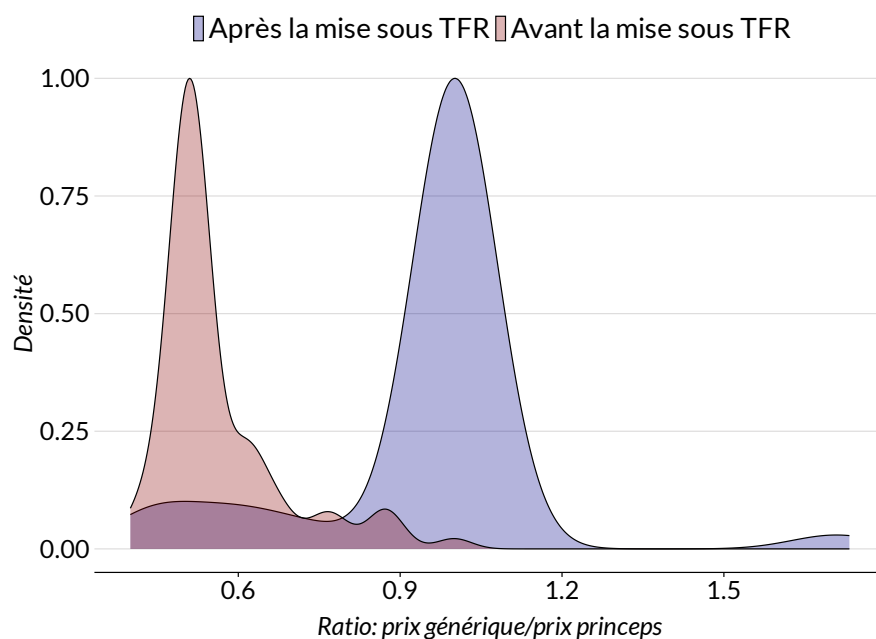


Figure 4.3 – Évolution de la distribution du ratio prix générique/ prix princeps avec la mise sous TFR

Noguez (2018)⁶ a fait une critique de l'application systématique du TFR dans laquelle on retrouve les arguments suivants : 1) il réduirait grandement la marge des pharmaciens; 2) il détruirait le marché des génériques car il conduirait les princeps à aligner leur prix et enlèverait aux génériques leur seul atout face au princeps; 3) il conduirait à des disparités car ceux qui pourront payer le reste à charge auront « le vrai médicament », le princeps dans ce cas, et les autres obtiendront un autre médicament perçu comme étant de « moindre qualité »; 4) il freinerait la substitution car les pharmaciens n'ont plus un intérêt direct à promouvoir les génériques et donc réduiront leurs efforts (Franc *et al.*, 2013).

De notre point de vue, une mise sous TFR systématique présente un avantage certain à court terme car il permettrait à la sécurité sociale de faire des économies le plus tôt possible quand les génériques arrivent sur le marché. Toutefois, à long terme il rendra moins féroce la compétition et l'offre générique risque de se tarir.

En effet :

- le princeps a l'avantage du pionnier, c'est le plus connu des médicaments et les patients y sont déjà habitués. Une mise sous TFR très tôt qui conduirait le princeps à aligner ses prix sur le TFR laisserait très peu de chance aux génériques. Ainsi, l'offre générique ne pourra pas se développer;
- le TFR faisant office de prix de référence, calculé sur le prix du générique le moins cher, aucun labo-

6. <https://theconversation.com/rembourser-les-medicaments-originaux-au-prix-des-generiques-une-fausse-bonne-idee-103973>

ratoire ne sera incité à vendre à un prix plus faible. Car vendre à un prix plus faible que le TFR de manière volontaire conduirait à une révision du TFR à ce nouveau tarif plus faible et tous les laboratoires s'aligneront sur ce nouveau prix et on reviendra à la case départ. Ainsi sur le long terme une mise systématique sous TFR conduirait à une compétition moins vive;

- en considérant les deux points ci-dessus, l'arrivée sur le marché d'un nouveau concurrent dans un tel environnement devient moins profitable. Lancer un nouveau générique relève d'un calcul économique, il y a des coûts que le laboratoire doit subir comme : passer les tests de bioéquivalence, développer de nouvelles lignes de production ou mettre à niveau d'anciennes lignes, assurer l'approvisionnement en matières premières chez les fournisseurs, gérer la logistique de la chaîne de production et aussi négocier avec les grossistes-répartiteurs et pharmaciens. Si les bénéfices espérés ne couvrent pas ces coûts, il n'est pas judicieux de lancer le nouveau générique.

Ainsi, le marché risque de se concentrer avec quelques acteurs génériques assez puissants pour faire face au princeps et l'avantage du pionnier dont il jouit. Le risque d'une pénurie sur ce médicament se trouvera donc accru car il y aura moins d'acteurs du côté de l'offre. Toutefois, si la mise systématique sous TFR présente quelques dangers à long terme, il reste néanmoins très efficace quand il est utilisé avec parcimonie. D'autres outils à la disposition de la sécurité social sont le tiers payant contre génériques qui pourrait faire la différence en renforçant la substitution et la justification de la mention non substituable mais son application est très récente (Janvier 2020), ses effets ainsi que son efficacité restent donc à évaluer.



Conclusion générale

Tout au long des 4 chapitres qui compose cette thèse nous nous sommes intéressé aux relations laboratoires pharmaceutiques-médecins ainsi que la concurrence entre les génériques et les princeps. Deux thématiques qui ont des enjeux de politique publique importants. En effet, nos résultats ont mis en évidence que les laboratoires pharmaceutiques influencent fortement les comportements de prescription des médecins. Quand on sait qu'environ 75% des dépenses de santé sont financées par la Sécurité Sociale, ces résultats nous poussent à réfléchir sur la soutenabilité des dépenses de santé. Certes, il y a les nouveaux médicaments qui apportent des gains en santé et qui coûtent chers, mais si une partie non négligeable des prescriptions est le fruit des actions de marketing et d'influence des laboratoires, alors la soutenabilité des dépenses de santé est compromise. Un moyen de garantir la soutenabilité est la promotion des génériques vendus moins chers. Mais là encore nos résultats montrent que même si le fait de favoriser l'expansion des génériques a permis de faire des économies considérables, il y a lieu de penser que l'on peut faire mieux. Car les princeps gardent leur avantage de pionnier très longtemps après l'arrivée des concurrents génériques. Ce qui se traduit par un prix plus élevé des princeps.

Souvent, la recherche de réponses amène à se poser encore plus de questions, cette thèse ne fait pas exception. En effet, les résultats obtenus dans celle-ci ouvrent des pistes pour approfondir les thématiques qui y sont étudiés. En particulier, il y a les réseaux d'influence entre médecins plus précisément la question du rôle et de l'influence des « leaders d'opinions » sur leurs pairs. Car, il suffit aux laboratoires d'influencer les leaders d'opinion et leurs pairs suivront. Il faudrait aussi étudier individuellement les comportements de prescription avant et après les contacts avec les laboratoires. Ce qui permettrait de calculer la réponse individuelle de chaque médecin au marketing des laboratoires. On pourrait ensuite faire la typologie des médecins en fonction de leur niveau de réponse. Cela permettrait de comprendre comment fonctionne l'influence des laboratoires sur les comportements de prescription des médecins et ainsi mettre en œuvre des politiques pour

réduire cette influence.

Il y a aussi la question des médicaments biologiques, vu qu'il est impossible de les substituer en pharmacie de ville, il revient à l'hôpital de le faire. Mais quand le patient n'est plus à l'hôpital le suivi peut se révéler plus difficile. Que faire alors pour encourager l'expansion des biosimilaires comme pour les génériques? Ensuite on a la non sensibilité des patients aux prix des médicaments. On a vu que si le TFR pourrait aider à ramener la sensibilité au prix sur le marché des médicaments, il peut avoir sur le long terme des effets néfastes sur celui-ci. Alors, quelle stratégie mettre en œuvre sans mettre en péril la concurrence sur le marché des médicaments? Enfin, pour rejoindre les deux thématiques de la thèse : En quoi les relations laboratoires-médecins influencent ces derniers à prescrire des princeps même quand la concurrence générique arrive? Ou encore à prescrire les nouvelles molécules (sous brevet) même s'ils n'apportent pas de réels gains en santé? Ce sont toutes des questions auxquelles il faudra répondre, dans le futur, pour assurer la soutenabilité des dépenses de santé.



Bibliographie

ALKHATEEB, F. M., KHANFAR, N. M. et CLAUSON, K. A. (2009a). Characteristics of Physicians Who Frequently See Pharmaceutical Sales Representatives. *Journal of Hospital Marketing & Public Relations*, 19(1) :2-14.

ALKHATEEB, F. M., KHANFAR, N. M., DOUCETTE, W. R. et LOUDON, D. (2009b). Characteristics of Physicians Targeted by the Pharmaceutical Industry to Participate in E-detailing. *Health Marketing Quarterly*, 26(2) :98-116.

ALLENET, B. et BARRY, H. (2003). Opinion and behaviour of pharmacists towards the substitution of branded drugs by generic drugs : survey of 1,000 French community pharmacists. *Pharmacy World and Science*, 25(5) :197-202.

BERNDT, E. R. et AITKEN, M. L. (2011). Brand Loyalty, Generic Entry and Price Competition in Pharmaceuticals in the Quarter Century after the 1984 Waxman-Hatch Legislation. *International Journal of the Economics of Business*, 18(2) :177-201.

BERNDT, E. R. et DUBOIS, P. (2016). Impacts of Patent Expiry on Daily Cost of Pharmaceutical Treatments in Eight OECD Countries, 2004-2010. *International Journal of the Economics of Business*, 23(2) : 125-147.

BIRABEN, A., DE TOFFOL, B., SEMAH, F. et ROUAUD, T. (2007). Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature. *Revue Neurologique*, 163(4) :455-461.

BRAS, P.-L., RICORDEAU, P., ROUSILLE, B. et SAINTOYANT, V. (2007). L'information des médecins généralistes sur le médicament. Rapport technique Rapport n° RM 2007-136P, Inspection générale des affaires sociales (IGAS).

- CAPASSO, S. et SANTORO, L. (2018). Active and passive corruption : Theory and evidence. *European Journal of Political Economy*, 52(January 2016) :103–119.
- CAREY, C., LIEBER, E. M. J., MILLER, S., HELLERSTEIN, J., FREEDMAN, S., NICHOLSON, S., SWANSON, A., IPPOLITO, B. et NGUYEN, T. (2017). Drug firms' payments and physicians' prescribing behavior in medicare Part D. *NBER Working Paper Series*, n°26751.
- CAVES, R. E., WHINSTON, M. D. et HURWITZ, M. A. (1991). Patent Expiration, Entry, and Competition in the U.S. Pharmaceutical Industry. *Brookings Papers on Economic Activity. Microeconomics*, 1991 :1.
- CHING, A. T. (2004). Some Observations in the U.S. Prescription Drug Market After Patent Expiration during the 80s. *SSRN Electronic Journal*.
- COHEN, W., NELSON, R. et WALSH, J. (2000). Protecting Their Intellectual Assets : Appropriability Conditions and Why U.S. Manufacturing Firms Patent (or Not). *NBER Working Paper Series*, (7552).
- COLGAN, S., FAASSE, K., MARTIN, L. R., STEPHENS, M. H., GREY, A. et PETRIE, K. J. (2015). Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists : a systematic review. *BMJ Open*, 5(12) :e008915.
- CONRAD, C. A. (1983). The advantage of being first and competition between firms. *International Journal of Industrial Organization*, 1(4) :353–364.
- COX, D. R. (1972). Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Methodological)*, 34(2) :187–202.
- DALEN, D. M., STRØM, S. et HAABETH, T. (2006). Price regulation and generic competition in the pharmaceutical market. *The European Journal of Health Economics*, 7(3) :204–211.
- DATTA, A. et DAVE, D. (2017). Effects of Physician-directed Pharmaceutical Promotion on Prescription Behaviors : Longitudinal Evidence. *Health Economics*, 26(4) :450–468.
- DAVE, D. (2013). Effects of Pharmaceutical Promotion : A Review and Assessment. *NBER Working Paper Series*, (18830).
- DEL ROSAL, I. (2011). The empirical measurement of rent-seeking costs. *Journal of Economic Surveys*, 25(2) :298–325.

- DELATTRE, E. et SAMSON, A.-L. (2012). Stratégies de localisation des médecins généralistes français : mécanismes économiques ou hédonistes? *Economie et Statistique*, (455-456).
- DEWEERDT, S. (2019). Tracing the US opioid crisis to its roots. *Nature*, 573(7773) :10-12.
- DIMASI, J. A., GRABOWSKI, H. et HANSEN, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry : New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47 :20-33.
- DOWDEN, H. et MUNRO, J. (2019). Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(7) :495-496.
- DREES (2020). Les dépenses de santé en 2019-Résultats des comptes de la santé. Rapport technique Panoramas de la DREES, DREES.
- DYLST, P., VULTO, A. et SIMOENS, S. (2014). Analysis of French generic medicines retail market : why the use of generic medicines is limited. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 14(6) :795-803.
- FARVAQUE, E., GARÇON, H. et SAMSON, A.-L. (2020). « Je ne tromperai jamais leur confiance » : Analyse de l' influence des laboratoires sur la relation médecin-patient en France. *DT LEM*, (2020-07).
- FARVAQUE, E., GARÇON, H. et SAMSON, A.-L. (2022). « Je ne tromperai jamais leur confiance » : Analyse de l' influence des laboratoires sur la relation médecin-patient en France. *Revue d'Economie Politique*, 132(2) :273-312.
- FICKWEILER, F., FICKWEILER, W. et URBACH, E. (2017). Interactions between physicians and the pharmaceutical industry generally and sales representatives specifically and their association with physicians' attitudes and prescribing habits : A systematic review. *BMJ Open*, 7(9) :1-12.
- FRANC, C., GRANIER, L. et TRINQUARD, S. (2013). Tarif forfaitaire de responsabilité : quels impacts sur le pharmacien? *HAL- halsbs-00800457*.
- FRANK, R. G. et SALKEVER, D. S. (1992). Pricing, Patent Loss and the Market for Pharmaceuticals. *Southern Economic Journal*, 59(2) :165.
- FRANK, R. G. et SALKEVER, D. S. (1997). Generic Entry and the Pricing of Pharmaceuticals. *Journal of Economics and Management Strategy*, 6(1) :75-90.

- FUGH-BERMAN, A. et AHARI, S. (2007). Following the Script : How Drug Reps Make Friends and Influence Doctors. *PLoS Medicine*, 4(4) :621–625.
- GALLINI, A., LEGAL, R. et TABOULET, F. (2013). The influence of drug use in university hospitals on the pharmaceutical consumption in their surrounding communities. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(4) :1142–1148.
- GEMMILL, M. C., COSTA-FONT, J. et MCGUIRE, A. (2007). In search of a corrected prescription drug Elasticity estimate : a meta-regression approach. *Health Economics*, 16(6) :627–643.
- GOUPIL, B., BALUSSON, F., NAUDET, F., ESVAN, M., BASTIAN, B., CHAPRON, A. et FROUARD, P. (2019). Association between gifts from pharmaceutical companies to French general practitioners and their drug prescribing patterns in 2016 : retrospective study using the French Transparency in Healthcare and National Health Data System databases. *BMJ*, pages 1–9.
- GRABOWSKI, H. et VERNON, J. (1990). A New Look at the Returns and Risks to Pharmaceutical R&D. *Management Science*, 36(7) :804–821.
- GRABOWSKI, H. et VERNON, J. (1996). Longer Patents for Increased Generic Competition in the US. *PharmacoEconomics*, 10(Supplement 2) :110–123.
- GRABOWSKI, H., VERNON, J. et DIMASI, J. A. (2002). Returns on Research and Development for 1990s New Drug Introductions. *PharmacoEconomics*, 20(Supplement 3) :11–29.
- GRABOWSKI, H. et VERNON, J. M. (1994). Returns to R&D on new drug introductions in the 1980s. *Journal of Health Economics*, 13 :383–406.
- GRABOWSKI, H. G. et VERNON, J. M. (1992). Brand Loyalty, Entry, and Price Competition in Pharmaceuticals after the 1984 Drug Act. *The Journal of Law and Economics*, 35(2) :331–350.
- GRAMBSCH, P. M. et THERNEAU, T. M. (1994). Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 81(3) :515–526.
- GREEN, M. J., MASTERS, R., JAMES, B., SIMMONS, B. et LEHMAN, E. (2012). Do gifts from the pharmaceutical industry affect trust in physicians? *Family Medicine*, 44(5) :325–331.
- GREFFION, J. et BREDI, T. (2015). Façonner la prescription, influencer les médecins. *Revue de la régulation*, (17).

- GRENNAN, M., MYERS, K., SWANSON, A. et CHATTERJI, A. (2018). Physician-Industry Interactions : Persuasion and Welfare. *NBER Working Paper Series*, (WP 24864).
- GUO, T., SRIRAM, S. et MANCHANDA, P. (2017). The Effect of Information Disclosure on Industry Payments to Physicians. *SSRN Electronic Journal*.
- HARRINGTON, D. P. et FLEMING, T. R. (1982). A class of rank test procedures for censored survival data. *Biometrika*, 69(3) :553–566.
- HECKMAN, J. J. (1979). Sample Selection Bias as a Specification Error. *Econometrica*, 47(1) :153.
- HELLERSTEIN, J. (1994). The Demand for Post-Patent Prescription Pharmaceuticals. *Working Paper*.
- HURWITZ, M. A. et CAVES, R. E. (1988). Persuasion or Information? Promotion and the Shares of Brand Name and Generic Pharmaceuticals. *The Journal of Law and Economics*, 31(2) :299–320.
- HWONG, A. R., SAH, S. et LEHMANN, L. S. (2017). The Effects of Public Disclosure of Industry Payments to Physicians on Patient Trust : A Randomized Experiment. *Journal of General Internal Medicine*, 32(11) : 1186–1192.
- INOUE, K., BLUMENTHAL, D. M., ELASHOFF, D. et TSUGAWA, Y. (2019). Association between physician characteristics and payments from industry in 2015–2017 : observational study. *BMJ Open*, 9(9) :e031010.
- JEDIDI, K., KRIDER, R. E. et WEINBERG, C. B. (1998). Clustering at the Movies. *Marketing Letters* 998 9 :4, 9(4) :393–405.
- JOHNSON, R. E., GOODMAN, M., HORN BROOK, M. C. et ELDREDGE, M. B. (1997). The impact of increasing patient prescription drug cost sharing on therapeutic classes of drugs received and on the health status of elderly HMO members. *Health Services Research*, 32(1) :103.
- JOSSELIN, J.-M. et LE MAUX, B. (2017). Statistical Tools for Program Evaluation : Introduction and Overview. *In Statistical Tools for Program Evaluation*, pages 1–12. Springer International Publishing, Cham.
- JUREIDINI, J. (2012). Key opinion leaders in psychiatry : A conflicted pathway to career advancement. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(6) :495–497.
- JUREIDINI, J. N. et MCHENRY, L. B. (2009). Key Opinion Leaders and Paediatric Antidepressant Overprescribing. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(4) :197–201.

- KAPLAN, E. L. et MEIER, P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282) :457-481.
- KATZ, D., CAPLAN, A. L. et MERZ, J. F. (2010). All Gifts Large and Small : Toward an Understanding of the Ethics of Pharmaceutical Industry Gift-Giving. *The American Journal of Bioethics*, 10(10) :11-17.
- KONG, Y. (2009). Competition between brand-name and generics - analysis on pricing of brand-name pharmaceutical. *Health Economics*, 18(5) :591-606.
- KORENSTEIN, D. (2010). Physician Attitudes Toward Industry. *Archives of Surgery*, 145(6) :570-577.
- KREMER, S. T., BIJMOLT, T. H., LEEFLANG, P. S. et WIERINGA, J. E. (2008). Generalizations on the effectiveness of pharmaceutical promotional expenditures. *International Journal of Research in Marketing*, 25(4) :234-246.
- LABAND, D. N. et SOPHOCLEUS, J. P. (2019). Measuring rent-seeking. *Public Choice*, 181(1-2) :49-69.
- LAGARCE, L., LUSSON-BRISSET, C., BRUHAT, C., DIQUET, B. et LAINÉ-CESSAC, P. (2005). Médicaments génériques, le point de vue des médecins : enquête d'opinion réalisée auprès des médecins libéraux du Maine-et-Loire How Practitioners View Generic Drugs : An Opinion Study from General Practitioners in Maine-et-Loire (France). *Thérapie*, 60(1) :67-74.
- LEEM (2021). Bilan économique Edition 2021. Rapport technique, Les Entreprises du Médicaments.
- LEIBOWITZ, A., MANNING, W. G. et NEWHOUSE, J. P. (1985). THE DEMAND FOR PRESCRIPTION DRUGS AS A FUNCTION OF COST-SHARING. *Sot. Sci. Med*, 21(10) :1063-1069.
- LEVENBERG, K. (1944). A Method for the Solution of Certain Non-Linear Problems in Least Squares. *Quarterly of Applied Mathematics*, 1(278) :536-538.
- MAGAZZINI, L., PAMMOLLI, F. et RICCABONI, M. (2004). Dynamic competition in pharmaceuticals. *The European Journal of Health Economics*, 5(2).
- MANSFIELD, E. (1986). Patents and Innovation : An Empirical Study. *Management Science*, 32(2) :173-181.
- MANSFIELD, E., SCHWARTZ, M. et WAGNER, S. (1981). Imitation Costs and Patents : An Empirical Study. *The Economic Journal*, 91(364) :907-918.

- MANTEL, N. (1966). Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*, 50(163-170).
- MARQUARDT, D. W. (1963). An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, 11(2) :431-441.
- MONTASTRUC, F., MOULIS, G., PALMARO, A., GARDETTE, V., DURRIEU, G. et MONTASTRUC, J.-L. (2014). Interactions between Medical Residents and Drug Companies : A National Survey after the Mediator® Affair. *PLoS ONE*, 9(10) :e104828.
- MUELLER, D. C. (2003). *Public Choice III*. Cambridge University Press, New York.
- NAIR, H. S., MANCHANDA, P. et BHATIA, T. (2010). Asymmetric social interactions in physician prescription behavior : The role of opinion leaders. *Journal of Marketing Research*, 47(5) :883-895.
- NICKELS, J., BOLTZ, P.-Y., FELDMAN, D. et DORY, A. (2019). Impact d'entretiens pharmaceutiques en officine pour les patients refusant les médicaments génériques. *Education Thérapeutique du Patient - Therapeutic Patient Education*, 11(2) :20401.
- NOUGUEZ, E. (2018). Rembourser les médicaments originaux au prix des génériques : une fausse bonne idée?
- O'BRIEN, B. (1989). THE EFFECT OF PATIENT CHARGES ON THE UTILISATION OF PRESCRIPTION MEDICINES. *Journal of Health Economics*, 8 :109-132.
- O'CONNOR, B., POLLNER, F. et FUGH-BERMAN, A. (2016). Salespeople in the Surgical Suite : Relationships between Surgeons and Medical Device Representatives. *PLOS ONE*, 11(8) :e0158510.
- OTHMAN, N., VITRY, A. et ROUGHEAD, E. E. (2009). Quality of Pharmaceutical Advertisements in Medical Journals : A Systematic Review. *PLoS ONE*, 4(7) :e6350.
- PAMMOLLI, F., MAGAZZINI, L. et ORSENIGO, L. (2002). The intensity of competition after patent expiry in pharmaceuticals. A cross-country analysis. *Revue d'économie industrielle*, 99(1) :107-131.
- PASHIGIAN, B. P. (1968). Limit Price and the Market Share of the Leading Firm. *The Journal of Industrial Economics*, 16(3) :165.
- PHARMA (2015). Biopharmaceutical Research and Development : The Process Behind New Medicines. Rapport technique.

- REGAN, T. L. (2008). Generic entry, price competition, and market segmentation in the prescription drug market. *International Journal of Industrial Organization*, 26(4) :930–948.
- RINER, B., BUSSY, A., HÉLÈNE-PELAGE, J., MOUEZA, N., LAMY, S. et CARRÈRE, P. (2017). "no generics, Doctor!" the perspective of general practitioners in two French regions. *BMC Health Services Research*, 17(1) :1–9.
- RIZZO, J. A. (1999). Advertising and Competition in the Ethical Pharmaceutical Industry : The Case of Antihypertensive Drugs. *The Journal of Law and Economics*, 42(1) :89–116.
- RUTHERFORD, E. et SODDY, F. (1902). XLI. The cause and nature of radioactivity.—Part I. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 4(21) :370–396.
- SAH, S. et FUGH-BERMAN, A. (2013). Physicians under the Influence : Social Psychology and Industry Marketing Strategies. *The Journal of Law, Medicine and Ethics*, 41(3) :665–672.
- SAHA, A., GRABOWSKI, H., BIRNBAUM, H., GREENBERG, P. et BIZAN, O. (2006). Generic Competition in the US Pharmaceutical Industry. *International Journal of the Economics of Business*, 13(1) :15–38.
- SAHA, A. et XU, Y. (2021). The ‘Generic Competition Paradox’ Revisited. *International Journal of the Economics of Business*, 28(3) :363–375.
- SCHERER, F. (2000). The pharmaceutical industry. In CULYER, A. et NEWHOUSE, J. P., éditeurs : *Handbook of Health Economics*, volume 1, chapitre 25, pages 1297–1336. Elsevier B.V.
- SCHERER, F. M. (1993). Pricing, Profits, and Technological Progress in the Pharmaceutical Industry. *Journal of Economic Perspectives*, 7(3) :97–115.
- SCHMALENSEE, R. (1982). Product differentiation advantages of pioneering brands. *American Economic Review*, 72(3) :349–365.
- SCHOENFELD, D. (1982). Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*, 69(1) :239–241.
- SCOTT MORTON, F. et KYLE, M. (2011). Markets for Pharmaceutical Products. In PAULY, M. V., MCGUIRE, T. G. et PITA BARROS, P., éditeurs : *Handbook of Health Economics*, volume 2, chapitre 12, pages 763–823. North-Holland.

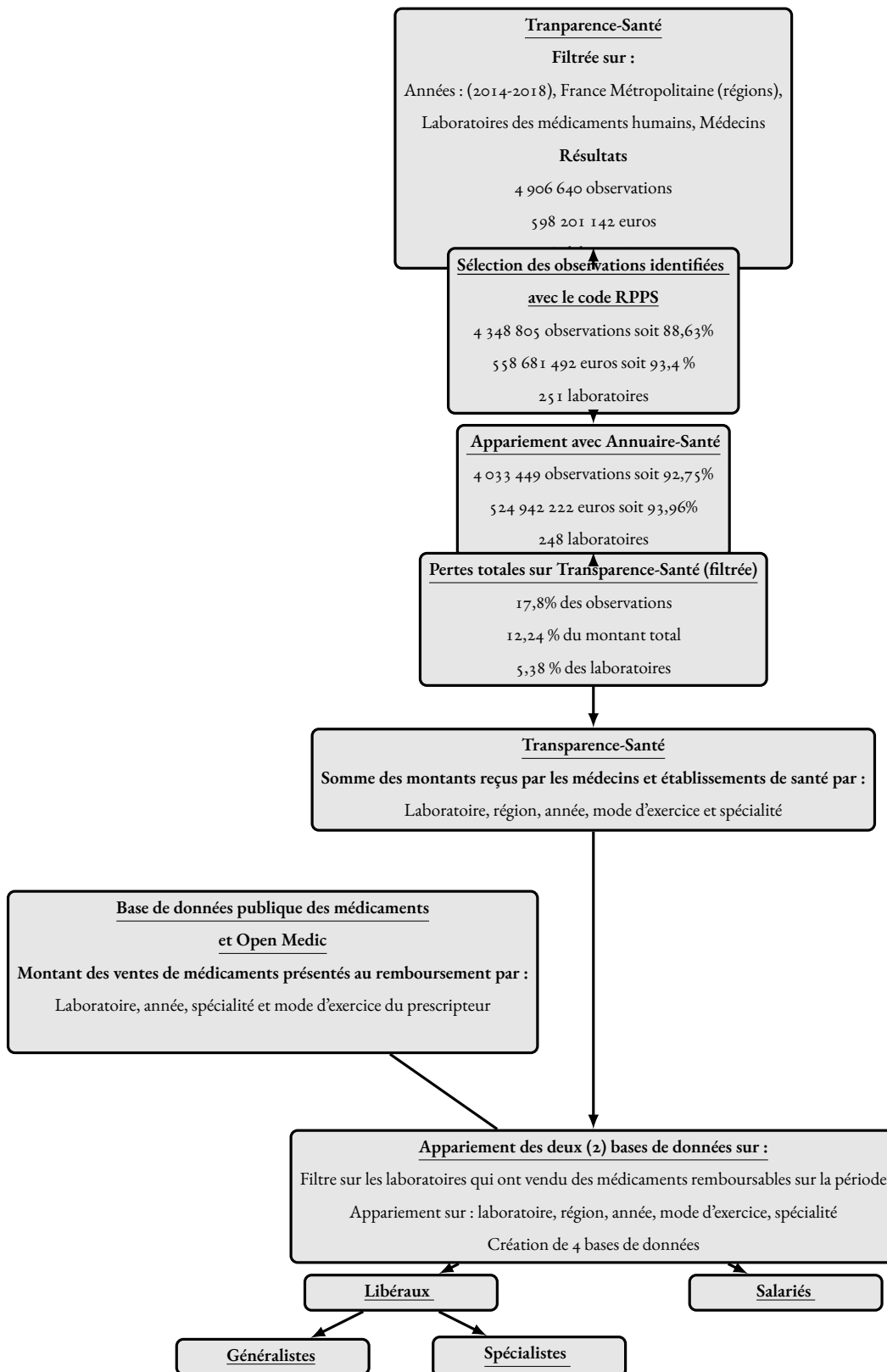
- SHARMA, M., VADHARIYA, A., JOHNSON, M. L., MARCUM, Z. A. et HOLMES, H. M. (2018). Association between industry payments and prescribing costly medications : an observational study using open payments and medicare part D data. *BMC Health Services Research*, 18(1) :1–8.
- SHRANK, W. H., COX, E. R., FISCHER, M. A., MEHTA, J. et CHOUDHRY, N. K. (2009). Patients' Perceptions Of Generic Medications. *Health Affairs*, 28(2) :546–556.
- SHRANK, W. H., LIBERMAN, J. N., FISCHER, M. A., GIRDISH, C., BRENNAN, T. A. et CHOUDHRY, N. K. (2011). Physician Perceptions About Generic Drugs. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(1) :31–38.
- SHRANK, W. H., ROGSTAD, T. L. et PAREKH, N. (2019). Waste in the US Health Care System. *JAMA*, 322(15) :1501–1509.
- STATMAN, M. (1981). The effect of patent expiration on the market position of drugs. *Managerial and Decision Economics*, 2(2) :61–66.
- SUH, D. C., MANNING, W. G., SCHONDELMAYER, S. et HADSALL, R. S. (2000). Effect of multiple-source entry on price competition after patent expiration in the pharmaceutical industry. *Health Services Research*, 35(2) :529–547.
- VANDOROS, S. et KANAVOS, P. (2013). The generics paradox revisited : empirical evidence from regulated markets. *Applied Economics*, 45(22) :3230–3239.
- VONDELING, G. T., CAO, Q., POSTMA, M. J. et ROZENBAUM, M. H. (2018). The Impact of Patent Expiry on Drug Prices : A Systematic Literature Review. *Applied Health Economics and Health Policy*, 16(5) :653–660.
- WIGGINS, S. N. et MANESS, R. (2004). Price Competition in Pharmaceuticals : The Case of Anti-infectives. *Economic Inquiry*, 42(2) :247–263.
- WINDMEIJER, F., de LAAT, E., DOUVEN, R. et MOT, E. (2006). Pharmaceutical promotion and GP prescription behaviour. *Health Economics*, 15(1) :5–18.
- WOOD, S. F., PODRASKY, J., MCMONAGLE, M. A., RAVEENDRAN, J., BYSSHE, T., HOGENMILLER, A. et FUGH-BERMAN, A. (2017). Influence of pharmaceutical marketing on Medicare prescriptions in the District of Columbia. *PLoS ONE*, 12(10) :e0186060.
- WOOLDRIDGE, J. M. (2002). *Econometric Analysis of Cross Section and Panel Data*. MIT Press.

ANNEXES



Annexe du chapitre 1

Figure A.1 – Procédure de traitement des données



A.2 DISTRIBUTION DES PAIEMENTS REÇUS PAR LES MÉDECINS ET DU MONTANTS DES VENTES

Tableau A.1 – Distribution annuelle des montants et du nombre de boîtes de médicaments remboursables vendus entre 2014-2018

Variables	N. obs.	Min.	Moyenne	Médiane	Max.	Écart-type	Kurtosis	Skewness
2014								
Montant* (euros)	1 030	10	90 222	28 321	1 567 089	161 424	23,95	4,10
log(montant)*	1 030	2,30	9,95	10,25	14,26	2,18	0,77	-0,90
Montant des ventes de médicaments (euros TTC)	2 146	30	10 673 793	1 058 234	389 132 717	30 970 464,863	40,55	5,63
log(Montant des ventes de médicaments)	2 146	3,40	13,69	13,87	19,78	2,67	0,14	-0,40
2015								
Montant* (euros)	1 070	13	98 007	2 7045	1 857 158	189 695,77	25,63	4,34
log(montant)*	1 070	2,56	9,83	10,20	14,43	2,31	0,12	-0,70
Montant des ventes de médicaments (euros TTC)	2 169	17	99 25 630	825 636	382 937 653	28 982 397,55	40,52	5,59
log(Montant des ventes de médicaments)	2 169	2,85	13,49	13,62	19,76	2,75	0,04	-0,36
2016								
Montant* (euros)	1 099	10	9 3862	29 109	2 304 838	187 220,52	36,70	4,99
log(montant)*	1 099	2,30	9,82	10,27	14,65	2,30	0,19	-0,76
Montant des ventes de médicaments (euros TTC)	2 155	20	9 697 927	847 539	400 572 380	28 221 982,52	44,53	5,76
log(Montant des ventes de médicaments)	2 155	3,00	13,48	13,65	19,80	2,77	0,15	-0,44
2017								
Montant* (euros)	1 066	10	98 370	32 564	2 188 744	190 340,56	33,01	4,76
log(montant)*	1 066	2,30	10,00	10,39	14,59	2,21	0,69	-0,89
Montant des ventes de médicaments (euros TTC)	2 165	42	9 405 910	866 658	416 586 419	27 542 874,71	49,63	5,99
log(Montant des ventes de médicaments)	2 165	3,76	13,43	13,67	19,84	2,79	-0,07	-0,41
2018								
Montant* (euros)	1 042	11	91 528	32 539	2 339 638	184 294,49	42,20	5,38
log(montant)*	1 042	2,39	9,98	10,39	14,66	2,11	0,57	-0,82
Montant des ventes de médicaments (euros TTC)	2 205	47	9 549 834	833 302	429 472 126	28 245 963,57	49,69	6,00
log(Montant des ventes de médicaments)	2 205	3,85	13,50	13,63	19,87	2,66	-0,008	-0,29

Sources : *Transparence-Santé et Open Medic*

* Les montants nuls indiquant que le laboratoire n'a pas versé de paiements aux médecins dans la région ne sont pas pris en compte dans cette distribution

Tableau A.2 – Distribution des montants et du nombre de boîtes de médicaments remboursables vendus entre 2014-2018, répartition par mode d'exercice

Variables	N. obs.	Min.	Moyenne	Médiane	Max.	Écart-type	Kurtosis	Skewness
Libéraux								
Montant* (euros)	4 852	10,00	45 039,73	16 052,00	789 448,00	78 379,86	17,67	3,67
log(montant)*	4 852	2,30	9,23	9,68	13,58	2,24	0,21	-0,83
Montant des ventes de médicaments (euros TTC)	10 439	17,38	6 916 228,67	707 023,11	275 229 508,06	20 329 133,61	36,33	5,46
log(Montant des ventes de médicaments)	10 439	2,86	13,23	13,47	19,43	2,69	0,07	-0,42
Nombre moyen d'années de relations contractuelles avec les médecins [†]	1 223	1	1,64	1,61	3,25	0,47	-0,77	0,37
Salariés								
Montant* (euros)	5 114	10	55 152	14 554	1 670 365	120 435,57	48,51	5,80
log(montant)*	5 114	2,30	9,27	9,59	14,33	2,21	-0,04	-0,58
Montant des ventes de médicaments (euros TTC)	10 399	22	3 319 880	191 114	248 285 075	11 302 375,67	108,73	8,49
log(Montant des ventes de médicaments)	10 399	3,10	12,16	12,16	19,33	2,77	-0,27	-0,16
Nombre moyen d'années de relations contractuelles avec les médecins [†]	1 265	1	1,57	1,55	3	0,38	-0,39	0,33

Sources : *Transparence-Santé et Open Medic*

* Les montants nuls indiquant que le laboratoire n'a pas versé de paiements aux médecins dans la région ne sont pas pris en compte dans cette distribution

[†] Le nombre moyen de contacts avec les médecins représente le nombre d'années sur la période qu'un laboratoire a entretenu des relations avec les médecins dans une région.

Tableau A.3 – Distribution des montants et du nombre de boîtes de médicaments remboursables vendues entre 2014-2018, répartition par spécialité

Variables	N. obs.	Min.	Moyenne	Médiane	Max.	Écart-type	Kurtosis	Skewness
Généralistes								
Montant* (euros)	3 639	10	15 538,11	3 604	312 540	30 796,82	16,86	3,65
log(montant)*	3 639	2,30	7,77	8,19	12,65	2,39	-0,85	-0,35
Montant des ventes de médicaments (euros TTC)	10 386	17,38	5 291 904,28	406 136,08	223 970 262,68	16 681 267,60	40,97	5,79
log(Montant des ventes de médicaments)	10 386	2,86	12,82	12,91	19,23	2,66	-0,05	-0,24
Nombre moyen d'années de relations contractuelles avec les médecins [†]	1 026	1	1,48	1,33	5	0,50	2,64	1,28
Spécialistes								
Montant* (euros)	4 755	10	34 067,21	12 681	611 276	59 142,79	20,38	3,89
log(montant)*	4 755	2,30	9,01	9,45	13,32	2,18	0,19	-0,83
Montant des ventes de médicaments (euros TTC)	9 555	23,92	1 803 955,34	171 828,88	76 324 182,31	5 254 283,18	54,82	6,36
log(Montant des ventes de médicaments)	9 555	3,17	11,84	12,05	18,15	2,74	-0,38	-0,31
Nombre moyen d'années de relations contractuelles avec les médecins [†]	1 196	1	1,68	1,67	3,25	0,47	-0,86	0,23

Sources : *Transparence-Santé et Open Medic*

* Les montants nuls indiquant que le laboratoire n'a pas versé de paiements aux médecins dans la région ne sont pas pris en compte dans cette distribution

[†] Le nombre moyen de contacts avec les médecins représente le nombre d'années sur la période qu'un laboratoire a entretenu des relations avec les médecins dans une région.

A.3 ESTIMATION DU MODÈLE (1) – SIGNIFICATIVITÉ DE LA DIFFÉRENCE ENTRE CATÉGORIES DE MÉDECINS

Tableau A.4 – Significativité de la différence entre médecins salariés et libéraux (modèle avec le logarithme du montant)

	Logarithme du montant des ventes		
	(Salariés)	(Libéraux)	(Empilement)
Le laboratoire finance des médecins dans la région (Oui=1)	-0.00839 (0.07130)	-0.11143** (0.05366)	-0.11143** (0.05367)
Mode d'exercice (<i>Classe de référence : salariés</i>)			-0.80973*** (0.15688)
Logarithme du montant versé par le laboratoire dans la région	0.02368** (0.00942)	0.03348*** (0.00735)	0.03348*** (0.00735)
Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)	0.05628** (0.02381)	0.05223*** (0.01972)	0.05223*** (0.01972)
Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région	-0.03256 (0.03385)	0.20501*** (0.02675)	0.20501*** (0.02675)
Mode d'exercice x Le laboratoire finance des médecins dans la région (Oui=1)			0.10304 (0.08924)
Mode d'exercice x Logarithme du montant versé par le laboratoire dans la région			-0.00980 (0.01195)
Mode d'exercice x Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)			0.00405 (0.03092)
Mode d'exercice x Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région			-0.23757*** (0.04315)
Constante	11.54296*** (0.10699)	12.35270*** (0.11474)	12.35270*** (0.11476)
<i>Effets fixes région</i>	✓	✓	✓
<i>Effets fixes laboratoires</i>	✓	✓	✓
<i>Effets fixes année</i>	✓	✓	✓
Observations	10,399	10,439	20,838
R ²	0.93914	0.94002	0.94180
Adjusted R ²	0.93779	0.93873	0.94052
Residual Std. Error	0.69198 (df = 10171)	0.66708 (df = 10217)	0.67962 (df = 20388)
F Statistic	691.47030*** (df = 227; 10171)	724.57600*** (df = 221; 10217)	734.79420*** (df = 449; 20388)

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau A.5 – Significativité de la différence entre médecins salariés et libéraux (modèle avec le montant en quartiles)

	Logarithme du montant des ventes		
	(Salariés)	(Libéraux)	(Empilement)
Quartile des montants (<i>Classe de référence : 0% – 25%</i>)			
<i>Le laboratoire ne verse aucun montant</i>	-0.12559*** (0.03105)	-0.06973*** (0.02648)	-0.06973*** (0.02649)
<i>Le laboratoire se trouve dans l'écart interquartile (25% – 75%)</i>	0.06283** (0.03140)	0.07151** (0.03096)	0.07151** (0.03097)
<i>Le laboratoire se trouve dans la tranche supérieure à 75% des montants</i>	0.08815* (0.04821)	0.22175*** (0.03574)	0.22175*** (0.03575)
Mode d'exercice <i>classe de référence : salariés</i>			-0.78723*** (0.15302)
Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)	0.06252*** (0.02371)	0.05421*** (0.01998)	0.05421*** (0.01998)
Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région	-0.03255 (0.03396)	0.20732*** (0.02687)	0.20732*** (0.02688)
<i>Le laboratoire ne verse aucun montant x Mode d'exercice</i>			-0.05586 (0.04080)
<i>Le laboratoire se trouve dans l'écart interquartile (25% – 75%) x Mode d'exercice</i>			-0.00868 (0.04410)
<i>Le laboratoire se trouve dans la tranche supérieure à 75% des montants x Mode d'exercice</i>			-0.13359** (0.06001)
Mode d'exercice x Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)			0.00832 (0.03100)
Mode d'exercice x Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région			-0.23987*** (0.04330)
Constante	11.69665*** (0.10446)	12.48388*** (0.11182)	12.48388*** (0.11184)
<i>Effets fixes région</i>	✓	✓	✓
<i>Effets fixes laboratoires</i>	✓	✓	✓
<i>Effets fixes année</i>	✓	✓	✓
Observations	10,399	10,439	20,838
R ²	0.93913	0.94005	0.94181
Adjusted R ²	0.93777	0.93875	0.94052
Residual Std. Error	0.69209 (df = 10170)	0.66697 (df = 10216)	0.67962 (df = 20386)
F Statistic	688.21990*** (df = 228; 10170)	721.56770*** (df = 222; 10216)	731.54110*** (df = 451; 20386)

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau A.6 – Significativité de la différence entre les généralistes et spécialistes libéraux (modèle avec le logarithme du montant)

	Logarithme du montant des ventes		
	(Généralistes)	(Spécialistes)	(Empilement)
Le laboratoire finance des médecins dans la région (Oui=1)	0.03814 (0.04331)	-0.12364* (0.06639)	0.03814 (0.04333)
Spécialité du médecin (<i>Classe de référence : spécialistes</i>)			-1.98283*** (0.34146)
Logarithme du montant versé par le laboratoire dans la région	0.01878*** (0.00686)	0.02079** (0.00947)	0.01878*** (0.00687)
Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)	0.06756*** (0.01958)	0.03009 (0.02616)	0.06756*** (0.01959)
Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région	0.00479 (0.02036)	0.21164*** (0.03165)	0.00479 (0.02037)
Spécialité du médecin x Le laboratoire finance des médecins dans la région (Oui=1)			-0.16177** (0.07926)
Spécialité du médecin x Logarithme du montant versé par le laboratoire dans la région			0.00201 (0.01170)
Spécialité du médecin x Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)			-0.03747 (0.03267)
Spécialité du médecin x Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région			0.20684*** (0.03763)
Constante	12.31961*** (0.09409)	10.33678*** (0.32833)	12.31961*** (0.09412)
<i>Effets fixes région</i>	✓	✓	✓
<i>Effets fixes laboratoires</i>	✓	✓	✓
<i>Effets fixes année</i>	✓	✓	✓
Observations	10,386	9,555	19,941
R ²	0.93826	0.93308	0.93775
Adjusted R ²	0.93692	0.93156	0.93637
Residual Std. Error	0.66802 (df = 10165)	0.71575 (df = 9341)	0.69129 (df = 19506)
F Statistic	702.12860*** (df = 220; 10165)	611.51570*** (df = 213; 9341)	677.07870*** (df = 434; 19506)
Note:			*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau A.7 – Significativité de la différence entre les généralistes et spécialistes libéraux (modèle avec le montant en quartiles)

	Logarithme du montant des ventes		
	(Généralistes)	(Spécialistes)	(Empilement)
Quartiles du montant (<i>Classe de référence : 0% – 25%</i>)			
<i>Le laboratoire ne verse aucun montant</i>	-0.12535*** (0.02530)	0.01721 (0.03068)	-0.12535*** (0.02530)
<i>Le laboratoire se trouve dans l'écart interquartile (25% – 75%)</i>	0.02825 (0.02791)	0.07492** (0.03610)	0.02825 (0.02792)
<i>Le laboratoire se trouve dans la tranche supérieure à 75% des montants</i>	0.09029** (0.03507)	0.22272*** (0.04124)	0.09029** (0.03508)
Spécialité du médecin			-2.13218*** (0.33995)
Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)	0.06800*** (0.01968)	0.03186 (0.02600)	0.06800*** (0.01968)
Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région	0.00481 (0.02037)	0.20716*** (0.03152)	0.00481 (0.02038)
<i>Le laboratoire ne verse aucun montant</i> x Spécialité du médecin			0.14256*** (0.03976)
<i>Le laboratoire se trouve dans l'écart interquartile (25% – 75%)</i> x Spécialité du médecin			0.04667 (0.04562)
<i>Le laboratoire se trouve dans la tranche supérieure à 75% des montants</i> x Spécialité du médecin			0.13244** (0.05413)
Spécialité du médecin x Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)			-0.03614 (0.03260)
Spécialité du médecin x Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région			0.20236*** (0.03752)
Constante	12.48343*** (0.09226)	10.35126*** (0.32729)	12.48343*** (0.09228)
<i>Effets fixes région</i>	✓	✓	✓
<i>Effets fixes laboratoires</i>	✓	✓	✓
<i>Effets fixes année</i>	✓	✓	✓
Observations	10,386	9,555	19,941
R ²	0.93825	0.93319	0.93780
Adjusted R ²	0.93690	0.93166	0.93641
Residual Std. Error	0.66811 (df = 10164)	0.71523 (df = 9340)	0.69108 (df = 19504)
F Statistic	698.75510*** (df = 221; 10164)	609.60120*** (df = 214; 9340)	674.41340*** (df = 436; 19504)
Note:			*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

A.4 ESTIMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Tableau A.8 – Résultats des estimations du modèle (1.1) incluant les montants des paiements sous forme quadratique

	Logarithme du montant des ventes			
	(Salariés)	(Libéraux)	(Généralistes)	(Spécialistes)
Montant versé par le laboratoire dans la région en milliers d'euros	0.00012 (0.00016)	0.00109*** (0.00026)	-0.00065 (0.00070)	0.00090** (0.00038)
Carré du montant versé par le laboratoire dans la région en milliers d'euros	-0.0000000 (0.0000001)	-0.000002*** (0.0000004)	0.000003 (0.000003)	-0.000003*** (0.000001)
Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)	0.06473*** (0.02377)	0.05680*** (0.01988)	0.07480*** (0.01967)	0.03411 (0.02617)
Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région	0.00109 (0.03419)	0.23459*** (0.02641)	0.04154** (0.01974)	0.21382*** (0.03113)
Pourcentage de médecins salariés touchés par les paiements dans la région	0.02094*** (0.00730)			
Pourcentage de médecins libéraux touchés par les paiements dans la région		-0.00118 (0.00355)		
Pourcentage de généralistes libéraux touchés par les paiements dans la région			-0.00045 (0.00276)	
Pourcentage de spécialistes libéraux touchés par les paiements dans la région				0.00169 (0.00492)
Constante	10.40891*** (0.46666)	12.54470*** (0.20756)	12.49038*** (0.13822)	10.27141*** (0.43754)
<i>Effets fixes région</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Effets fixes laboratoires</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Effets fixes année</i>	✓	✓	✓	✓
Observations	10,399	10,439	10,386	9,555
R ²	0.93905	0.93991	0.93808	0.93310
Adjusted R ²	0.93769	0.93860	0.93674	0.93157
Residual Std. Error	0.69255 (df = 10170)	0.66776 (df = 10216)	0.66899 (df = 10164)	0.71570 (df = 9340)
F Statistic	687.25380*** (df = 228; 10170)	719.75330*** (df = 222; 10216)	696.78800*** (df = 221; 10164)	608.74330*** (df = 214; 9340)

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau A.9 – Résultats des estimations du modèle (1-a), incluant le nombre moyen d'années de relations contractuelles avec les médecins sous forme dichotomique

	Logarithme du montant des ventes			
	(Salariés)	(Libéraux)	(Généralistes)	(Spécialistes)
Le laboratoire finance des médecins dans la région (Oui=1)	-0.01214 (0.07225)	-0.07180 (0.05386)	0.03739 (0.04232)	-0.07797 (0.06674)
Logarithme du montant versé par le laboratoire dans la région	0.02289** (0.00943)	0.03395*** (0.00739)	0.01957*** (0.00687)	0.02034** (0.00955)
Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)	0.05486** (0.02375)	0.05328*** (0.01995)	0.06815*** (0.01963)	0.02825 (0.02630)
Nombre moyen d'années de relations contractuelles avec les médecins				
<i>Supérieur à 2</i>	0.05396** (0.02681)	0.06978*** (0.02005)	-0.04514* (0.02726)	0.12634*** (0.02036)
Pourcentage de médecins salariés touchés par les paiements dans la région	0.02067*** (0.00729)			
Pourcentage de médecins libéraux touchés par les paiements dans la région		-0.00119 (0.00355)		
Pourcentage de généralistes libéraux touchés par les paiements dans la région			-0.00053 (0.00275)	
Pourcentage de spécialistes libéraux touchés par les paiements dans la région				0.00152 (0.00492)
Constante	10.23648*** (0.46514)	12.59308*** (0.20897)	12.34053*** (0.14093)	10.43915*** (0.44058)
<i>Effets fixes région</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Effets fixes laboratoires</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Effets fixes année</i>	✓	✓	✓	✓
Observations	10,399	10,439	10,386	9,555
R ²	0.93920	0.93984	0.93826	0.93293
Adjusted R ²	0.93784	0.93853	0.93692	0.93139
Residual Std. Error	0.69172 (df = 10170)	0.66814 (df = 10216)	0.66801 (df = 10164)	0.71663 (df = 9340)
F Statistic	689.01120*** (df = 228; 10170)	718.87890*** (df = 222; 10216)	698.95880*** (df = 221; 10164)	607.05790*** (df = 214; 9340)

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau A.10 – Résultats des estimations du modèle (1-b) , incluant le nombre moyen d'années de relations contractuelles avec les médecins sous forme dichotomique

	Logarithme du montant des ventes			
	(Salariés)	(Libéraux)	(Généralistes)	(Spécialistes)
Quartile des montants (<i>Classe de référence : 0%–25%</i>)				
<i>Le laboratoire ne verse aucun montant</i>	-0.11807*** (0.03176)	-0.10971*** (0.02617)	-0.12822*** (0.02431)	-0.02217 (0.03023)
<i>Le laboratoire se trouve dans l'écart interquartile (25% – 75%)</i>	0.06087* (0.03140)	0.07238** (0.03108)	0.02946 (0.02781)	0.07379** (0.03628)
<i>Le laboratoire se trouve dans la tranche supérieure à 75% des montants</i>	0.08204* (0.04818)	0.22685*** (0.03588)	0.09390*** (0.03510)	0.21911*** (0.04160)
Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)	0.06093*** (0.02365)	0.05543*** (0.02021)	0.06857*** (0.01973)	0.03025 (0.02615)
Nombre moyen d'années de relations contractuelles avec les médecins				
<i>Supérieur à 2</i>	0.05683** (0.02685)	0.07180*** (0.02033)	-0.04225 (0.02716)	0.11474*** (0.02022)
Pourcentage de médecins salariés touchés par les paiements dans la région	0.02071*** (0.00728)	-0.01158* (0.00684)		
Pourcentage de généralistes libéraux touchés par les paiements dans la région			-0.00053 (0.00275)	
Pourcentage de spécialistes libéraux touchés par les paiements dans la région				0.00144 (0.00492)
Constante	10.37823*** (0.46366)	13.42846*** (0.43487)	12.50871*** (0.13811)	10.49555*** (0.43906)
<i>Effets fixes région</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Effets fixes laboratoires</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Effets fixes année</i>	✓	✓	✓	✓
Observations	10,399	10,439	10,386	9,555
R ²	0.93919	0.93987	0.93825	0.93302
Adjusted R ²	0.93782	0.93856	0.93690	0.93148
Residual Std. Error	0.69181 (df = 10169)	0.66797 (df = 10215)	0.66811 (df = 10163)	0.71615 (df = 9339)
F Statistic	685.80060*** (df = 229; 10169)	716.04480*** (df = 223; 10215)	695.60540*** (df = 222; 10163)	605.11460*** (df = 215; 9339)

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau A.12 – Résultats des estimations du modèle (1.1) , incluant le logarithme du montant des paiements reçus, retardé d'une année

	Logarithme du montant des ventes			
	(Salariés)	(Libéraux)	(Généralistes)	(Spécialistes)
Le laboratoire a financé des médecins dans la région en t-1 (Oui=1) ₁	-0.10325* (0.05870)	-0.19879*** (0.05357)	-0.03314 (0.04618)	-0.13981** (0.06745)
Logarithme du montant versé par le laboratoire dans la région en t-1	0.03246*** (0.00854)	0.04997*** (0.00733)	0.03606*** (0.00755)	0.03033*** (0.00934)
Le laboratoire a financé des établissements de santé dans la région en t-1 (Oui=1)	0.00613 (0.01830)	0.02313 (0.01845)	0.03693* (0.02066)	0.00351 (0.02625)
Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région	-0.01437 (0.02948)	0.21410*** (0.02608)	0.00540 (0.02021)	0.20453*** (0.03466)
Pourcentage de médecins salariés touchés par les paiements dans la région	-0.01333* (0.00743)			
Pourcentage de médecins libéraux touchés par les paiements dans la région		-0.00026 (0.00382)		
Pourcentage de généralistes libéraux touchés par les paiements dans la région			-0.00077 (0.00295)	
Pourcentage de spécialistes libéraux touchés par les paiements dans la région				-0.00006 (0.00559)
Constante	12.06939*** (0.46668)	12.59279*** (0.20854)	12.46545*** (0.14153)	11.66647*** (0.35947)
<i>Effets fixes région</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Effets fixes laboratoires</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Effets fixes année</i>	✓	✓	✓	✓
Observations	7,995	8,045	8,006	7,375
R ²	0.95547	0.94969	0.94686	0.94222
Adjusted R ²	0.95427	0.94835	0.94543	0.94059
Residual Std. Error	0.58964 (df = 7784)	0.59574 (df = 7835)	0.60424 (df = 7796)	0.65155 (df = 7172)
F Statistic	795.27440*** (df = 210; 7784)	707.69750*** (df = 209; 7835)	664.62550*** (df = 209; 7796)	578.96880*** (df = 202; 7172)

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau A.11 – Résultats des estimations du modèle (1.1), pour les différentes catégories de médecins, sans les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse

	Logarithme du montant des ventes							
	Salariés		Libéraux		Généralistes		Spécialistes	
	1a	1b	2a	2b	3a	3b	4a	4b
Le laboratoire finance des médecins dans la région (Oui=1)	0.00173 (0.07509)		-0.09428* (0.05626)		0.06305 (0.04541)		-0.15098** (0.06871)	
Logarithme du montant versé par le laboratoire dans la région	0.02154** (0.00985)		0.03119*** (0.00765)		0.01464** (0.00725)		0.02443** (0.00986)	
Quartiles du montant (Classe de référence : 0%–25%)								
<i>Le laboratoire ne verse aucun montant</i>		-0.11659*** (0.03203)		-0.07291*** (0.02767)		-0.13200*** (0.02610)		0.02386 (0.03161)
<i>Le laboratoire se trouve dans l'écart interquartile (25% – 75%)</i>		0.05696* (0.03210)		0.07719** (0.03206)		0.01264 (0.02888)		0.07725** (0.03729)
<i>Le laboratoire se trouve dans la tranche supérieure à 75% des montants</i>		0.07655 (0.04939)		0.22671*** (0.03694)		0.07620** (0.03725)		0.22757*** (0.04248)
Le laboratoire finance des établissements de santé dans la région (Oui=1)	0.05066** (0.02493)	0.05701** (0.02489)	0.04308** (0.02057)	0.04472** (0.02082)	0.06195*** (0.02011)	0.06333*** (0.02022)	0.02785 (0.02744)	0.02977 (0.02728)
Nombre moyen d'années de relations contractuelles entre le laboratoire et les médecins dans la région	-0.02394 (0.03482)	-0.02210 (0.03488)	0.19844*** (0.02671)	0.19947*** (0.02671)	-0.00113 (0.02063)	-0.00080 (0.02061)	0.20180*** (0.03214)	0.19885*** (0.03197)
Pourcentage de médecins salariés touchés par les paiements dans la région	0.02141*** (0.00756)	0.02149*** (0.00755)						
Pourcentage de médecins libéraux touchés par les paiements dans la région			-0.00120 (0.00353)	-0.00145 (0.00353)				
Pourcentage de généralistes libéraux touchés par les paiements dans la région					-0.00085 (0.00275)	-0.00083 (0.00275)		
Pourcentage de spécialistes libéraux touchés par les paiements dans la région							0.00172 (0.00489)	0.00167 (0.00489)
Constante	10.20892*** (0.48694)	10.34994*** (0.48572)	12.41664*** (0.21435)	12.51228*** (0.21294)	12.35075*** (0.14532)	12.51712*** (0.14377)	10.25079*** (0.45958)	10.26626*** (0.45824)
<i>Effets fixes région</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Effets fixes laboratoires</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Effets fixes année</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Observations	9,514	9,514	9,546	9,546	9,496	9,496	8,716	8,716
R ²	0.93966	0.93963	0.94282	0.94286	0.94231	0.94230	0.93419	0.93429
Adjusted R ²	0.93819	0.93816	0.94147	0.94151	0.94094	0.94093	0.93256	0.93265
Residual Std. Error	0.69019 (df = 9287)	0.69035 (df = 9286)	0.65006 (df = 9325)	0.64984 (df = 9324)	0.64460 (df = 9275)	0.64468 (df = 9274)	0.71043 (df = 8504)	0.70996 (df = 8503)
F Statistic	639.88220*** (df = 226; 9287)	636.75530*** (df = 227; 9286)	698.89460*** (df = 220; 9325)	696.22430*** (df = 221; 9324)	688.63650*** (df = 220; 9275)	685.35450*** (df = 221; 9274)	572.13200*** (df = 211; 8504)	570.25720*** (df = 212; 8503)

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

B

Annexe du chapitre 2

Tableau B.1 – Variables in the final database

Database	Variables
Transparence-Santé	<ul style="list-style-type: none"> • gifts and remunerations amounts by year • RPPS's id of the physician • Municipality where the physician practice
Health professional database	<ul style="list-style-type: none"> • Type of physician (general practitioner or specialist) • Type of employment, Type of health structure where the physician is practicing • Sex, professional category and professor position or not
Sudoc	<ul style="list-style-type: none"> • Number of year of practicing
Drees Insee	<ul style="list-style-type: none"> • Department's population • Number of physicians by department • Number of people with long term illness • Type, Urban unit, life pool and employment area of the municipality

Tableau B.2 – Distribution of the main variables by gender

Gender	Variable	Min	Q25	Mean	Median	Q75	Max	SD
Male	Amount received (euros)	10	60	1287.52	223.0	964.0	206979	4313.09
	Number of contacts in one year	1	2	8.34	4.0	10.0	237	11.98
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.56	2.0	5.0	33	3.40
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.77	1.6	2.2	6	0.80
Female	Amount received (euros)	10	57	807.12	153.0	684.0	116212	2202.70
	Number of contacts in one year	1	1	6.55	3.0	8.0	185	8.79
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.03	2.0	4.0	27	2.69
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.60	1.4	2.0	6	0.71

Number of physicians : 66 260; Number of observations : 234 443

Source : Author's calculation from the final sample

Tableau B.3 – Distribution of the main variables by type of employment

Type of employment	Variable	Min	Q25	Mean	Median	Q75	Max	SD
Self employed	Amount received (euros)	10	60	695.49	194.00	684.00	94220	1739.40
	Number of contacts in one year	1	2	7.23	4.00	9.00	151	9.54
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.55	2.00	5.00	33	3.44
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.78	1.60	2.20	6	0.81
Both	Amount received (euros)	10	72	1491.22	267.00	1199.00	149562	4662.89
	Number of contacts in one year	1	2	8.64	4.00	11.00	237	11.97
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.53	2.00	5.00	32	3.03
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.75	1.56	2.16	6	0.78
Employed	Amount received (euros)	10	55	1516.51	156.00	1057.00	206979	4896.21
	Number of contacts in one year	1	1	7.81	3.00	9.00	215	12.11
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.01	2.00	4.00	32	2.70
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.58	1.38	2.00	6	0.68

Number of physicians : 66 260; Number of observations : 234 443

Source : Author's calculation from the final sample

Tableau B.4 – Distribution of the principal variables by type of cities

Type of area	Variable	Min	Q25	Mean	Median	Q75	Max	SD
Suburban area	Amount received (euros)	10	57	896.35	159.0	676	203122	3190.75
	Number of contacts in one year	1	1	6.80	3.0	8	215	9.92
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.13	2.0	4	33	3.10
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.67	1.5	2	6	0.77
City center area	Amount received (euros)	10	58	1206.36	183.0	959	171227	3889.21
	Number of contacts in one year	1	1	7.56	3.0	9	237	11.06
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.14	2.0	4	32	2.96
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.69	1.5	2	6	0.76
Isolated city	Amount received (euros)	10	57	481.24	134.0	450	64184	1264.68
	Number of contacts in one year	1	1	5.95	3.0	7	89	8.17
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.13	2.0	4	27	3.17
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.67	1.5	2	6	0.76
Rural area	Amount received (euros)	10	57	415.07	138.0	403	51387	1227.57
	Number of contacts in one year	1	1	5.98	3.0	7	118	8.18
	Number of pharmaceutical firms in one year	1	1	3.27	2.0	4	28	3.28
	Average duration with one firm over the period (2015-2019)	1	1	1.68	1.5	2	6	0.76

Number of physicians : 66 260; Number of observations : 234 443

Source : Author's calculation from the final sample

B.1 PROBIT MODELS FOR THE FIRST STEP OF THE HECKMAN TWO-STEP MODEL

Tableau B.5 – Probit (Gifts)

	<i>Dependent variable:</i>				
	β_{ij}				
	2015	2016	2017	2018	2019
Number of years of practicing	0.004*** (0.0004)	0.003*** (0.0004)	0.001*** (0.0004)	-0.001* (0.0004)	-0.004*** (0.0004)
Professor position (ref. value : No)					
Yes	0.221*** (0.047)	0.182*** (0.046)	0.174*** (0.046)	0.146*** (0.046)	0.130*** (0.046)
Gender of physician (ref. value : Male)					
Female	-0.080*** (0.009)	-0.048*** (0.009)	-0.038*** (0.009)	-0.021** (0.009)	-0.004 (0.008)
Global density of physicians in the department	-0.001*** (0.00003)	-0.001*** (0.00003)	-0.0005*** (0.00003)	-0.0004*** (0.00003)	-0.0004*** (0.00003)
Type of physician (ref value : General practitioner)					
Specialist	0.102*** (0.010)	0.116*** (0.010)	0.154*** (0.009)	0.212*** (0.009)	0.234*** (0.009)
Type of employment (ref value : self-employed)					
Both	-0.029* (0.016)	-0.045*** (0.016)	-0.057*** (0.016)	-0.032** (0.015)	-0.025* (0.015)
Salaried	-0.080*** (0.016)	-0.101*** (0.016)	-0.097*** (0.015)	-0.079*** (0.015)	-0.096*** (0.015)
Percentage of patients with long time illness in the department	0.023*** (0.002)	0.022*** (0.002)	0.021*** (0.002)	0.025*** (0.002)	0.026*** (0.002)
Type of practicing health institution (ref value : RUH)					
Other public health institutions	-0.209*** (0.015)	-0.204*** (0.015)	-0.193*** (0.014)	-0.161*** (0.014)	-0.132*** (0.014)
Group practice office	-0.093*** (0.021)	-0.135*** (0.020)	-0.135*** (0.020)	-0.124*** (0.020)	-0.106*** (0.019)
Individual practice office	-0.234*** (0.021)	-0.258*** (0.021)	-0.252*** (0.020)	-0.224*** (0.020)	-0.188*** (0.020)
Cancer research center	0.222*** (0.052)	0.227*** (0.049)	0.328*** (0.048)	0.357*** (0.046)	0.318*** (0.044)
Teaching and research	-0.861*** (0.136)	-0.937*** (0.134)	-0.917*** (0.134)	-0.879*** (0.128)	-0.690*** (0.124)
Private health institution with public accreditation	-0.282*** (0.018)	-0.275*** (0.018)	-0.259*** (0.018)	-0.242*** (0.017)	-0.228*** (0.017)
Corporate practice office	-0.202*** (0.024)	-0.187*** (0.023)	-0.227*** (0.023)	-0.194*** (0.022)	-0.185*** (0.022)
Without activity	-0.304*** (0.026)	-0.342*** (0.025)	-0.377*** (0.025)	-0.379*** (0.024)	-0.364*** (0.024)
Others	-0.959*** (0.019)	-0.960*** (0.019)	-0.917*** (0.018)	-0.932*** (0.018)	-0.896*** (0.018)
Border department (ref : No)					
Yes	0.029*** (0.010)	0.031*** (0.010)	0.023** (0.010)	0.047*** (0.010)	0.036*** (0.010)
Type of urban area (ref value : City center)					
Suburban area	-0.111*** (0.010)	-0.107*** (0.009)	-0.082*** (0.009)	-0.079*** (0.009)	-0.051*** (0.009)
Isolated city	-0.106*** (0.019)	-0.093*** (0.018)	-0.084*** (0.018)	-0.059*** (0.018)	-0.066*** (0.018)
Rural area	-0.046** (0.020)	-0.033* (0.019)	-0.033* (0.019)	-0.009 (0.019)	0.013 (0.018)
Constant	0.032 (0.045)	-0.004 (0.045)	-0.111** (0.045)	-0.276*** (0.045)	-0.349*** (0.045)
Observations	90,855	94,948	99,261	103,538	107,019
Log Likelihood	-60,323.620	-63,231.920	-66,107.840	-68,475.550	-70,416.950
χ^2 (df = 21)	5,192.581***	5,157.622***	4,887.702***	5,528.571***	5,677.366***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau B.6 – Probit (Remunerations)

	<i>Dependent variable :</i>				
	β_{ij}				
	2015	2016	2017	2018	2019
Number of years of practicing	0.008*** (0.001)	0.007*** (0.001)	0.007*** (0.001)	0.004*** (0.001)	0.003*** (0.001)
Professor position (ref. value : No)					
Yes	0.588*** (0.052)	0.606*** (0.049)	0.724*** (0.047)	0.643*** (0.048)	0.642*** (0.048)
Gender of physician (ref. value : Male)					
Female	-0.356*** (0.022)	-0.304*** (0.018)	-0.213*** (0.016)	-0.232*** (0.016)	-0.233*** (0.016)
Global density of physicians in the department	0.0001 (0.0001)	0.00001 (0.0001)	0.0001 (0.0001)	0.0001 (0.0001)	0.0001 (0.0001)
Type of physician (ref value : General practitioner)					
Specialist	0.269*** (0.023)	0.414*** (0.021)	0.513*** (0.019)	0.630*** (0.020)	0.598*** (0.019)
Type of employment (ref value : self-employed)					
Both	-0.009 (0.035)	0.033 (0.031)	-0.021 (0.028)	0.085*** (0.029)	0.071** (0.028)
Salaried	0.002 (0.035)	0.003 (0.031)	-0.011 (0.028)	0.118*** (0.029)	0.102*** (0.028)
Percentage of patients with long time illness in the department	-0.008* (0.004)	-0.001 (0.004)	-0.003 (0.003)	-0.009** (0.003)	-0.008** (0.003)
Type of practicing health institution (ref value : RUH)					
Other public health institutions	-0.486*** (0.030)	-0.463*** (0.025)	-0.491*** (0.022)	-0.509*** (0.022)	-0.506*** (0.022)
Group practice office	-0.427*** (0.043)	-0.445*** (0.038)	-0.496*** (0.035)	-0.431*** (0.036)	-0.480*** (0.036)
Individual practice office	-0.462*** (0.044)	-0.556*** (0.040)	-0.590*** (0.036)	-0.498*** (0.037)	-0.517*** (0.036)
Cancer research center	0.283*** (0.068)	0.368*** (0.058)	0.398*** (0.052)	0.372*** (0.051)	0.375*** (0.049)
Teaching and research	-0.587** (0.299)	-0.779*** (0.301)	-0.807*** (0.254)	-0.511** (0.200)	-0.436** (0.190)
Private health institution with public accreditation	-0.486*** (0.038)	-0.532*** (0.033)	-0.538*** (0.029)	-0.473*** (0.029)	-0.469*** (0.028)
Corporate practice office	-0.449*** (0.048)	-0.394*** (0.042)	-0.450*** (0.038)	-0.425*** (0.039)	-0.445*** (0.038)
Without activity	-0.775*** (0.070)	-0.791*** (0.061)	-0.892*** (0.057)	-0.863*** (0.059)	-0.781*** (0.053)
Others	-0.864*** (0.048)	-0.851*** (0.042)	-1.018*** (0.041)	-0.929*** (0.039)	-0.932*** (0.038)
Border department (ref : No)					
Yes	0.023 (0.022)	0.009 (0.020)	0.007 (0.018)	0.026 (0.018)	0.035** (0.018)
Type of urban area (ref value : City center)					
Suburban area	-0.076*** (0.021)	-0.086*** (0.018)	-0.105*** (0.016)	-0.121*** (0.017)	-0.127*** (0.016)
Isolated city	-0.102** (0.046)	-0.173*** (0.044)	-0.206*** (0.040)	-0.248*** (0.045)	-0.219*** (0.042)
Rural area	-0.027 (0.047)	0.023 (0.042)	-0.104** (0.043)	-0.137*** (0.047)	-0.123*** (0.045)
Constant	-1.620*** (0.094)	-1.659*** (0.085)	-1.550*** (0.080)	-1.606*** (0.083)	-1.544*** (0.083)
Observations	90,855	94,948	99,261	103,538	107,019
Log Likelihood	-10,786.750	-14,187.390	-17,965.760	-17,323.070	-18,296.510
χ^2 (df = 21)	2,016.799***	3,077.766***	4,623.994***	5,078.886***	5,187.556***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau B.7 – Probit(GPs)

	<i>Dependent variable :</i>				
	2015	2016	2017	2018	2019
Number of years of practicing	0.010*** (0.001)	0.009*** (0.001)	0.007*** (0.001)	0.006*** (0.001)	0.003*** (0.001)
Professor position (ref. value : No)					
Yes	-0.095 (0.186)	-0.034 (0.186)	0.058 (0.185)	0.032 (0.186)	0.020 (0.190)
Gender of physician (ref. value : Male)					
Female	-0.104*** (0.014)	-0.072*** (0.014)	-0.060*** (0.013)	-0.046*** (0.013)	-0.013 (0.013)
Density of GP in the department	-0.002*** (0.0002)	-0.002*** (0.0002)	-0.002*** (0.0002)	-0.002*** (0.0002)	-0.002*** (0.0002)
Type of employment (ref value : self-employed)					
Both	-0.115*** (0.027)	-0.100*** (0.026)	-0.172*** (0.026)	-0.114*** (0.025)	-0.142*** (0.025)
Salaried	-0.123*** (0.031)	-0.091*** (0.030)	-0.135*** (0.030)	-0.134*** (0.029)	-0.165*** (0.029)
Percentage of patients with long time illness in the department	0.034*** (0.003)	0.034*** (0.003)	0.031*** (0.003)	0.038*** (0.003)	0.042*** (0.003)
Type of practicing health institution (ref value : RUH)					
Other public health institutions	-0.102*** (0.031)	-0.110*** (0.030)	-0.082*** (0.029)	-0.061** (0.028)	-0.045 (0.028)
Group practice office	-0.004 (0.036)	-0.026 (0.036)	-0.041 (0.035)	-0.068** (0.034)	-0.038 (0.034)
Individual practice office	-0.120*** (0.037)	-0.127*** (0.036)	-0.114*** (0.036)	-0.140*** (0.035)	-0.095*** (0.035)
Cancer research center	0.268* (0.146)	0.399*** (0.138)	0.419*** (0.130)	0.548*** (0.127)	0.608*** (0.120)
Teaching and research	-0.276 (0.203)	-0.372* (0.193)	-0.552*** (0.206)	-0.675*** (0.214)	-0.328 (0.203)
Private health institution with public accreditation	-0.291*** (0.040)	-0.341*** (0.039)	-0.239*** (0.038)	-0.238*** (0.038)	-0.090** (0.037)
Corporate practice office	-0.110** (0.048)	-0.054 (0.047)	-0.120*** (0.046)	-0.114** (0.045)	-0.118*** (0.045)
Without activity	-0.164*** (0.042)	-0.231*** (0.041)	-0.215*** (0.040)	-0.230*** (0.039)	-0.197*** (0.039)
Others	-0.810*** (0.032)	-0.840*** (0.032)	-0.771*** (0.031)	-0.791*** (0.031)	-0.733*** (0.030)
Border department (ref : No)					
Yes	0.091*** (0.016)	0.070*** (0.015)	0.053*** (0.015)	0.089*** (0.015)	0.070*** (0.015)
Type of urban area (ref value : City center)					
Suburban area	0.010 (0.015)	0.014 (0.015)	0.022 (0.014)	0.009 (0.014)	0.036** (0.014)
Isolated city	0.049** (0.023)	0.066*** (0.023)	0.033 (0.022)	0.030 (0.022)	0.022 (0.022)
Rural area	0.087*** (0.022)	0.108*** (0.022)	0.065*** (0.021)	0.062*** (0.021)	0.064*** (0.021)
Constant	-0.232*** (0.076)	-0.285*** (0.075)	-0.398*** (0.074)	-0.518*** (0.074)	-0.756*** (0.074)
Observations	40,151	41,906	43,783	45,643	47,057
Log Likelihood	-26,349.210	-27,520.470	-28,627.710	-29,405.780	-30,048.400
χ^2 (df = 20)	2,944.982***	2,835.577***	2,455.629***	2,537.822***	2,418.849***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau B.8 – Probit (Specialists)

	<i>Dependent variable:</i>				
	2015	2016	2017	2018	2019
Number of years of practicing	0.001* (0.001)	0.0003 (0.001)	-0.002*** (0.001)	-0.005*** (0.0005)	-0.009*** (0.0005)
Professor position (ref. value : No)					
Yes	0.257*** (0.049)	0.209*** (0.048)	0.239*** (0.048)	0.187*** (0.048)	0.197*** (0.048)
Gender of physician (ref. value : Male)					
Female	-0.054*** (0.012)	-0.021* (0.012)	-0.014 (0.012)	0.003 (0.012)	0.010 (0.011)
Density of specialists in the department	-0.001*** (0.0001)	-0.0005*** (0.0001)	-0.0004*** (0.0001)	-0.0004*** (0.00005)	-0.0004*** (0.00005)
Type of employment (ref value : self-employed)					
Both	0.067*** (0.021)	0.036* (0.021)	0.046** (0.021)	0.057*** (0.020)	0.063*** (0.020)
Salaried	-0.007 (0.020)	-0.049** (0.020)	-0.031 (0.020)	-0.015 (0.019)	-0.048** (0.019)
Percentage of patients with long time illness in the department	0.016*** (0.003)	0.014*** (0.003)	0.014*** (0.003)	0.015*** (0.003)	0.013*** (0.002)
Type of practicing health institution (ref value : RUH)					
Other public health institutions	-0.189*** (0.018)	-0.191*** (0.017)	-0.190*** (0.017)	-0.152*** (0.016)	-0.114*** (0.016)
Group practice office	-0.051* (0.029)	-0.107*** (0.028)	-0.086*** (0.027)	-0.045* (0.027)	-0.050* (0.027)
Individual practice office	-0.285*** (0.028)	-0.329*** (0.028)	-0.352*** (0.027)	-0.273*** (0.027)	-0.257*** (0.027)
Cancer research center	0.177*** (0.055)	0.163*** (0.053)	0.286*** (0.051)	0.317*** (0.050)	0.269*** (0.048)
Teaching and research	-1.269*** (0.193)	-1.394*** (0.202)	-1.083*** (0.175)	-0.993*** (0.161)	-0.882*** (0.159)
Private health institution with public accreditation	-0.209*** (0.022)	-0.206*** (0.022)	-0.199*** (0.021)	-0.176*** (0.021)	-0.195*** (0.020)
Corporate practice office	-0.145*** (0.029)	-0.153*** (0.028)	-0.185*** (0.027)	-0.144*** (0.027)	-0.147*** (0.026)
Without activity	-0.315*** (0.035)	-0.333*** (0.034)	-0.417*** (0.034)	-0.423*** (0.033)	-0.422*** (0.032)
Others	-1.002*** (0.026)	-0.999*** (0.026)	-0.968*** (0.025)	-0.979*** (0.025)	-0.953*** (0.025)
Border department (ref : No)					
Yes	-0.025* (0.014)	0.003 (0.014)	-0.003 (0.014)	0.017 (0.013)	0.009 (0.013)
Type of urban area (ref value : City center)					
Suburban area	-0.206*** (0.013)	-0.193*** (0.012)	-0.159*** (0.012)	-0.153*** (0.012)	-0.122*** (0.012)
Isolated city	-0.333*** (0.032)	-0.309*** (0.032)	-0.246*** (0.032)	-0.182*** (0.031)	-0.194*** (0.031)
Rural area	-0.534*** (0.049)	-0.479*** (0.048)	-0.340*** (0.047)	-0.259*** (0.046)	-0.149*** (0.046)
Constant	0.223*** (0.057)	0.219*** (0.057)	0.152*** (0.058)	0.079 (0.058)	0.139* (0.058)
Observations	50,374	52,693	55,123	57,517	59,575
Log Likelihood	-33,413.400	-35,163.750	-36,963.420	-38,543.390	-39,841.400
χ^2 (df = 20)	2,585.006***	2,531.245***	2,485.266***	2,647.016***	2,846.785***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

B.2 TEST OF THE SELECTION VARIABLE

Tableau B.9 – Correlation test for the selection variable (Gifts and Remunerations)

	<i>Dependent variable :</i>	
	log(Amount)	
	(Gifts)	(Remunerations)
Number of years of practicing	0.01533*** (0.00044)	0.01606*** (0.00102)
Professor position (ref. value : No)		
Yes	0.83939*** (0.06615)	0.61730*** (0.05520)
Gender of physician (ref. value : Male)		
Female	-0.13268*** (0.00997)	-0.30636*** (0.02146)
Global density of physician in the department	-0.00019*** (0.00004)	0.00114*** (0.00008)
Type of physician (ref value : General practitioner)		
Specialist	0.45271*** (0.01052)	0.58641*** (0.03171)
Type of employment (ref value : self-employed)		
Both	-0.09997*** (0.01753)	0.05105 (0.04229)
Salaried	-0.20809*** (0.01775)	0.12068*** (0.04244)
Percentage of patients with long time illness in the department	-0.00024 (0.00198)	-0.00664 (0.00445)
Type of practicing health institution (ref value : RUH)		
Other public health institutions	-0.52420*** (0.01742)	-0.47175*** (0.03089)
Group practice office	-0.43396*** (0.02271)	-0.56867*** (0.05183)
Individual practice office	-0.45725*** (0.02345)	-0.61352*** (0.05737)
Cancer research center	0.70167*** (0.06086)	0.27164*** (0.06376)
Teaching and research	-0.41468** (0.19072)	-0.49139*** (0.18485)
Private health institution with public accreditation	-0.57329*** (0.02079)	-0.37685*** (0.04187)
Corporate practice office	-0.50934*** (0.02622)	-0.41164*** (0.05690)
Without activity	-0.86122*** (0.02775)	-0.47604*** (0.08386)
Others	-0.73023*** (0.02513)	-0.32087*** (0.06136)
Border department (ref : No)		
Yes	0.04544*** (0.01134)	0.01569 (0.02500)
Type of urban area (ref value : City center)		
Suburban area	-0.13461*** (0.01043)	0.04851** (0.02356)
Isolated city	-0.08966*** (0.01842)	-0.12596** (0.06313)
Rural area	-0.09388*** (0.01792)	-0.21091*** (0.06419)
Constant	5.38707*** (0.04821)	6.04893*** (0.10966)
<i>Regional fixed effects</i>	✓	✓
<i>Year fixed effects</i>	✓	✓
<i>Robust standard deviation</i>	✓	✓
Observations	233,312	21,661
R ²	0.06799	0.20827
Adjusted R ²	0.06790	0.20751
F Statistic	810.38500*** (df = 21; 233290)	271.06820*** (df = 21; 21639)

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau B.10 – Correlation test for the selection variable (GPs and Specialists)

	<i>Dependent variable :</i>	
	log(Amount)	
	(GPs)	(Specialists)
Number of years of practicing	0.02414*** (0.00059)	0.01134*** (0.00065)
Professor position (ref. value : No)		
Yes	1.77609*** (0.28861)	1.05999*** (0.07392)
Gender of physician (ref. value : Male)		
Female	-0.18099*** (0.01329)	-0.14499*** (0.01482)
Density of GPs/Specialists in the department	-0.000005 (0.00026)	-0.00021*** (0.00007)
Type of employment (ref value : self-employed)		
Both	-0.09676*** (0.02491)	-0.07425*** (0.02602)
Salaried	-0.28116*** (0.03042)	-0.13910*** (0.02501)
Percentage of patients with long time illness in the department	-0.00298 (0.00260)	0.00021 (0.00295)
Type of practicing health institution (ref value : RUH)		
Other public health institutions	-0.37136*** (0.03381)	-0.60753*** (0.02161)
Group practice office	-0.20762*** (0.03699)	-0.61651*** (0.03360)
Individual practice office	-0.19870*** (0.03791)	-0.75543*** (0.03486)
Cancer research center	0.81248*** (0.15729)	0.70025*** (0.06849)
Teaching and research	-0.81400*** (0.23036)	0.32421 (0.28609)
Private health institution with public accreditation	-0.51334*** (0.04137)	-0.63738*** (0.02735)
Corporate practice office	-0.19162*** (0.04896)	-0.62603*** (0.03410)
Without activity	-0.65696*** (0.04106)	-0.99807*** (0.04141)
Others	-0.45731*** (0.03909)	-0.92213*** (0.04105)
Border department (ref : No)		
Yes	0.03118** (0.01522)	0.03864** (0.01710)
Type of urban area (ref value : City center)		
Suburban area	-0.04179*** (0.01444)	-0.19547*** (0.01518)
Isolated city	-0.04776** (0.02098)	-0.19583*** (0.03834)
Rural area	-0.06267*** (0.01959)	-0.37221*** (0.05627)
Constant	5.04623*** (0.07212)	6.06112*** (0.06731)
<i>Regional fixed effects</i>	✓	✓
<i>Year fixed effects</i>	✓	✓
<i>Robust standard deviation</i>	✓	✓
Observations	93,763	140,680
R ²	0.09038	0.04966
Adjusted R ²	0.09018	0.04952
F Statistic	465.68810*** (df = 20; 93742)	367.50480*** (df = 20; 140659)

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

B.3 QUANTILE REGRESSIONS

Tableau B.11 – Quantile regressions (Gifts)

	<i>Dependent variable :</i>					
	log(Amount)					
	OLS	tau = 0.1	tau = 0.25	tau = 0.5	tau = 0.75	tau = 0.9
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Professor position (ref. value : No)						
Yes	0.622*** (0.027)	0.111*** (0.034)	0.350*** (0.035)	1.328*** (0.045)	0.622*** (0.037)	0.489*** (0.043)
Gender of physician (ref. value : Male)						
Female	-0.049*** (0.006)	-0.010** (0.005)	-0.015*** (0.004)	-0.017*** (0.005)	-0.037*** (0.007)	-0.088*** (0.009)
Global density of physicians in the department	0.0003*** (0.00003)	0.0002*** (0.00003)	0.0002*** (0.00002)	0.0003*** (0.00003)	0.0004*** (0.00005)	0.001*** (0.0001)
Type of physician (ref value : General practitioner)						
Specialist	0.376*** (0.010)	-0.057*** (0.008)	-0.031*** (0.007)	0.132*** (0.009)	0.869*** (0.013)	0.960*** (0.016)
Type of employment (ref value : self-employed)						
Both	0.003 (0.011)	0.008 (0.009)	0.002 (0.008)	0.008 (0.009)	0.007 (0.013)	0.062*** (0.017)
Salaried	0.059*** (0.011)	-0.143*** (0.009)	-0.117*** (0.008)	-0.007 (0.011)	0.171*** (0.016)	0.338*** (0.019)
Type of practicing health institution (ref value : RUH)						
Other public health institutions	-0.296*** (0.012)	-0.008 (0.011)	-0.066*** (0.010)	-0.292*** (0.015)	-0.509*** (0.018)	-0.255*** (0.018)
Group practice office	-0.359*** (0.014)	0.054*** (0.012)	-0.030*** (0.011)	-0.287*** (0.016)	-0.606*** (0.017)	-0.564*** (0.021)
Individual practice office	-0.243*** (0.017)	0.113*** (0.015)	0.044*** (0.013)	-0.186*** (0.018)	-0.456*** (0.020)	-0.345*** (0.026)
Cancer research center	0.503*** (0.028)	0.134*** (0.031)	0.254*** (0.035)	1.021*** (0.067)	0.650*** (0.044)	0.544*** (0.034)
Teaching and research	0.313*** (0.120)	0.225*** (0.076)	0.275** (0.108)	0.222*** (0.058)	0.183 (0.593)	0.676 (0.823)
Private health institution with public accreditation	-0.246*** (0.016)	0.020 (0.014)	-0.017 (0.012)	-0.228*** (0.017)	-0.470*** (0.025)	-0.206*** (0.026)
Corporate practice office	-0.248*** (0.017)	-0.012 (0.015)	-0.047*** (0.014)	-0.248*** (0.019)	-0.464*** (0.024)	-0.181*** (0.026)
Without activity	-0.239*** (0.023)	0.023 (0.018)	0.007 (0.017)	-0.178*** (0.022)	-0.422*** (0.029)	-0.197*** (0.040)
Others	0.158*** (0.046)	0.310*** (0.039)	0.343*** (0.033)	0.275*** (0.040)	0.105* (0.055)	0.405*** (0.072)
Border department (ref : No)						
Yes	0.006 (0.009)	-0.012* (0.007)	-0.007 (0.006)	-0.013* (0.007)	-0.007 (0.009)	-0.009 (0.014)
Average duration of a relationship with one firm	0.574*** (0.004)	0.259*** (0.004)	0.372*** (0.004)	0.657*** (0.005)	0.828*** (0.004)	0.752*** (0.006)
% of physician concerned by industry's payments in the department	-0.336*** (0.092)	-0.124 (0.076)	-0.152** (0.065)	-0.252*** (0.070)	-0.474*** (0.097)	-0.654*** (0.139)
Type of urban area (ref value : City center)						
Suburban area	-0.003 (0.008)	0.022*** (0.006)	0.023*** (0.006)	0.028*** (0.006)	0.013 (0.009)	0.014 (0.012)
Isolated city	-0.049*** (0.013)	0.052*** (0.010)	0.029*** (0.008)	-0.014** (0.007)	-0.038*** (0.011)	-0.107*** (0.018)
Rural area	-0.091*** (0.013)	0.043*** (0.011)	0.014* (0.007)	-0.033*** (0.007)	-0.102*** (0.008)	-0.241*** (0.019)
Herfindahl-Hirschmann concentration index of physician's payments	-2.115*** (0.009)	-2.517*** (0.008)	-2.367*** (0.007)	-2.103*** (0.008)	-1.811*** (0.010)	-1.319*** (0.015)
Inverse Mills Ratio 2015	-0.957*** (0.077)	-0.419*** (0.064)	-0.631*** (0.055)	-0.928*** (0.062)	-1.367*** (0.089)	-1.830*** (0.124)
Inverse Mills Ratio 2016	-0.968*** (0.078)	-0.413*** (0.066)	-0.594*** (0.056)	-0.958*** (0.063)	-1.302*** (0.088)	-1.863*** (0.130)
Inverse Mills Ratio 2017	-0.950*** (0.079)	-0.522*** (0.067)	-0.653*** (0.056)	-0.925*** (0.070)	-1.328*** (0.090)	-1.810*** (0.130)
Inverse Mills Ratio 2018	-0.888*** (0.073)	-0.400*** (0.063)	-0.577*** (0.053)	-0.889*** (0.061)	-1.354*** (0.090)	-1.714*** (0.120)
Inverse Mills Ratio 2019	-0.908*** (0.070)	-0.472*** (0.058)	-0.580*** (0.049)	-0.866*** (0.061)	-1.260*** (0.080)	-1.855*** (0.113)
Constant	6.336*** (0.076)	5.463*** (0.062)	5.739*** (0.054)	5.995*** (0.060)	6.637*** (0.081)	7.499*** (0.120)
<i>Regional fixed effects</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Year fixed effects</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Dummies years of practice</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Observations	233,312	233,312	233,312	233,312	233,312	233,312

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau B.12 – Quantile regressions (Remunerations)

	<i>Dependent variable :</i>					
	log(Amount)					
	OLS	tau = 0.1	tau = 0.25	tau = 0.5	tau = 0.75	tau = 0.9
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Professor position (ref. value : No)						
Yes	0.758*** (0.053)	0.653*** (0.057)	0.808*** (0.053)	0.792*** (0.054)	0.737*** (0.075)	0.757*** (0.096)
Gender of physician (ref. value : Male)						
Female	-0.325*** (0.024)	-0.275*** (0.018)	-0.328*** (0.020)	-0.297*** (0.024)	-0.314*** (0.034)	-0.331*** (0.044)
Global density of physicians in the department	0.001*** (0.0001)	0.0004*** (0.0001)	0.0005*** (0.00005)	0.001*** (0.0001)	0.001*** (0.0001)	0.001*** (0.0001)
Type of physician (ref value : General practitioner)						
Specialist	0.692*** (0.043)	0.830*** (0.034)	0.860*** (0.041)	0.644*** (0.041)	0.567*** (0.061)	0.511*** (0.074)
Type of employment (ref value : self-employed)						
Both	0.017 (0.026)	0.028 (0.019)	0.017 (0.019)	-0.007 (0.025)	0.030 (0.036)	0.027 (0.045)
Salaried	0.071*** (0.026)	0.078*** (0.020)	0.071*** (0.019)	0.083*** (0.025)	0.086** (0.037)	0.030 (0.046)
Type of practicing health institution (ref value : RUH)						
Other public health institutions	-0.617*** (0.043)	-0.536*** (0.036)	-0.658*** (0.036)	-0.633*** (0.042)	-0.613*** (0.060)	-0.571*** (0.076)
Group practice office	-0.698*** (0.048)	-0.590*** (0.039)	-0.703*** (0.038)	-0.667*** (0.046)	-0.662*** (0.066)	-0.564*** (0.089)
Individual practice office	-0.732*** (0.053)	-0.674*** (0.044)	-0.776*** (0.043)	-0.724*** (0.051)	-0.688*** (0.076)	-0.585*** (0.095)
Cancer research center	0.357*** (0.042)	0.317*** (0.032)	0.402*** (0.046)	0.388*** (0.053)	0.338*** (0.058)	0.321*** (0.092)
Teaching and research	-0.506*** (0.196)	-0.588*** (0.202)	-0.526 (0.584)	-0.431*** (0.077)	-0.575*** (0.134)	-0.736** (0.341)
Private health institution with public accreditation	-0.523*** (0.047)	-0.444*** (0.038)	-0.582*** (0.037)	-0.560*** (0.044)	-0.505*** (0.066)	-0.470*** (0.086)
Corporate practice office	-0.549*** (0.048)	-0.520*** (0.043)	-0.621*** (0.039)	-0.548*** (0.046)	-0.438*** (0.068)	-0.427*** (0.090)
Without activity	-0.803*** (0.085)	-0.816*** (0.065)	-0.956*** (0.073)	-0.854*** (0.090)	-0.570*** (0.107)	-0.579*** (0.122)
Others	-0.801*** (0.084)	-0.749*** (0.067)	-0.929*** (0.064)	-0.853*** (0.077)	-0.682*** (0.119)	-0.580*** (0.153)
Border department (ref : No)						
Yes	0.017 (0.020)	0.031** (0.015)	0.052*** (0.016)	0.023 (0.019)	0.001 (0.027)	-0.014 (0.035)
Average duration of a relationship with one firm	0.324*** (0.008)	0.110*** (0.008)	0.191*** (0.009)	0.317*** (0.011)	0.475*** (0.014)	0.570*** (0.018)
% of physician concerned by industry's payments in the department	-0.001 (0.220)	0.021 (0.202)	0.227 (0.143)	0.061 (0.210)	-0.022 (0.319)	-0.214 (0.424)
Type of urban area (ref value : City center)						
Suburban area	-0.030* (0.017)	-0.083*** (0.014)	-0.089*** (0.013)	-0.035** (0.018)	0.019 (0.025)	0.024 (0.029)
Isolated city	-0.182*** (0.042)	-0.259*** (0.019)	-0.258*** (0.034)	-0.216*** (0.034)	-0.173** (0.068)	-0.066 (0.103)
Rural area	-0.194*** (0.040)	-0.159*** (0.018)	-0.211*** (0.031)	-0.186*** (0.041)	-0.176** (0.086)	-0.105 (0.116)
Herfindahl-Hirschmann concentration index of physician's payments	-2.354*** (0.026)	-2.293*** (0.024)	-2.326*** (0.023)	-2.383*** (0.031)	-2.265*** (0.035)	-2.017*** (0.043)
Inverse Mills Ratio 2015	0.822*** (0.116)	1.001*** (0.091)	1.036*** (0.092)	0.849*** (0.108)	0.617*** (0.146)	0.505*** (0.189)
Inverse Mills Ratio 2016	0.565*** (0.106)	0.115 (0.111)	0.853*** (0.097)	0.683*** (0.099)	0.539*** (0.145)	0.415** (0.187)
Inverse Mills Ratio 2017	0.784*** (0.096)	0.775*** (0.074)	0.828*** (0.087)	0.775*** (0.094)	0.692*** (0.136)	0.680*** (0.173)
Inverse Mills Ratio 2018	0.949*** (0.091)	0.969*** (0.074)	1.175*** (0.080)	0.943*** (0.087)	0.785*** (0.132)	0.731*** (0.170)
Inverse Mills Ratio 2019	0.880*** (0.092)	1.011*** (0.085)	1.212*** (0.081)	0.954*** (0.087)	0.642*** (0.127)	0.418** (0.169)
Constant	6.439*** (0.285)	5.279*** (0.227)	5.379*** (0.225)	6.237*** (0.270)	7.033*** (0.379)	7.686*** (0.480)
Regional fixed effects	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Year fixed effects	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dummies years of practice	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Observations	21,661	21,661	21,661	21,661	21,661	21,661

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau B.13 – Quantile regressions (General Practitioners)

	<i>Dependent variable :</i>					
	OLS	tau = 0.1	tau = 0.25	tau = 0.5	tau = 0.75	tau = 0.9
	log(Amount)					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Professor position (ref. value : No)						
Yes	1.759*** (0.091)	0.565*** (0.070)	1.330** (0.553)	2.711*** (0.137)	2.160*** (0.164)	1.323*** (0.114)
Gender of physician (ref. value : Male)						
Female	-0.068*** (0.007)	-0.036*** (0.007)	-0.029*** (0.006)	-0.045*** (0.007)	-0.031*** (0.006)	-0.110*** (0.016)
Density of GPs in the department	0.001*** (0.0002)	0.001*** (0.0002)	0.0005*** (0.0002)	0.0004** (0.0002)	0.0003** (0.0002)	0.001* (0.0004)
Type of employment (ref value : self-employed)						
Both	0.042*** (0.014)	-0.0002 (0.013)	0.009 (0.012)	0.018 (0.013)	0.050*** (0.013)	0.138*** (0.032)
Salaried	0.031* (0.016)	-0.238*** (0.016)	-0.182*** (0.014)	-0.134*** (0.016)	0.087*** (0.018)	0.555*** (0.035)
Type of practicing health institution (ref value : RUH)						
Other public health institutions	-0.267*** (0.015)	0.036* (0.018)	-0.038** (0.015)	-0.138*** (0.019)	-0.605*** (0.050)	-0.475*** (0.035)
Group practice office	-0.316*** (0.018)	0.105*** (0.019)	0.019 (0.017)	-0.119*** (0.020)	-0.645*** (0.051)	-0.933*** (0.027)
Individual practice office	-0.251*** (0.019)	0.135*** (0.020)	0.062*** (0.018)	-0.087*** (0.021)	-0.574*** (0.051)	-0.798*** (0.030)
Cancer research center	0.642*** (0.060)	0.071 (0.079)	0.065 (0.066)	0.713*** (0.269)	1.414*** (0.146)	0.749*** (0.232)
Teaching and research	-0.654*** (0.121)	0.018 (0.302)	-0.005 (0.027)	-0.343** (0.145)	-1.044*** (0.065)	-1.447*** (0.325)
Private health institution with public accreditation	-0.335*** (0.023)	0.045* (0.027)	-0.006 (0.021)	-0.153*** (0.026)	-0.649*** (0.052)	-0.750*** (0.082)
Corporate practice office	-0.183*** (0.023)	0.050** (0.022)	0.020 (0.022)	-0.096*** (0.024)	-0.526*** (0.053)	-0.438*** (0.056)
Without activity	-0.352*** (0.023)	0.049** (0.021)	-0.002 (0.020)	-0.136*** (0.024)	-0.615*** (0.052)	-0.926*** (0.042)
Others	-0.196*** (0.042)	0.318*** (0.042)	0.269*** (0.037)	0.078* (0.041)	-0.498*** (0.059)	-0.803*** (0.096)
Border department (ref : No)						
Yes	-0.021** (0.010)	-0.033*** (0.010)	-0.027*** (0.009)	-0.024*** (0.009)	-0.022*** (0.008)	-0.053** (0.022)
Average duration of a relationship with one firm	0.427*** (0.004)	0.204*** (0.005)	0.288*** (0.005)	0.423*** (0.005)	0.692*** (0.006)	0.844*** (0.011)
% of GPs concerned by industry's payments in the department	-0.325*** (0.084)	0.080 (0.079)	-0.028 (0.071)	-0.166** (0.076)	-0.351*** (0.070)	-0.690*** (0.171)
Type of urban area (ref value : City center)						
Suburban area	-0.050*** (0.008)	0.018*** (0.007)	-0.003 (0.006)	-0.013* (0.007)	-0.042*** (0.006)	-0.127*** (0.016)
Isolated city	-0.093*** (0.011)	0.017* (0.011)	-0.016* (0.010)	-0.048*** (0.010)	-0.084*** (0.008)	-0.249*** (0.020)
Rural area	-0.095*** (0.011)	0.024** (0.010)	-0.007 (0.009)	-0.043*** (0.010)	-0.098*** (0.008)	-0.273*** (0.021)
Herfindahl-Hirschmann concentration index of physician's payments	-2.288*** (0.010)	-2.663*** (0.010)	-2.491*** (0.009)	-2.301*** (0.010)	-2.045*** (0.009)	-1.470*** (0.025)
Inverse Mills Ratio 2015	-0.315*** (0.074)	-0.165** (0.069)	-0.325*** (0.064)	-0.282*** (0.070)	-0.480*** (0.055)	-0.965*** (0.161)
Inverse Mills Ratio 2016	-0.362*** (0.075)	-0.174** (0.073)	-0.322*** (0.065)	-0.311*** (0.068)	-0.415*** (0.060)	-0.983*** (0.161)
Inverse Mills Ratio 2017	-0.288*** (0.080)	-0.342*** (0.077)	-0.399*** (0.068)	-0.206*** (0.075)	-0.304*** (0.066)	-0.649*** (0.193)
Inverse Mills Ratio 2018	-0.134* (0.079)	-0.164** (0.078)	-0.276*** (0.066)	-0.132* (0.073)	-0.210*** (0.066)	-0.415** (0.205)
Inverse Mills Ratio 2019	-0.081 (0.080)	-0.175** (0.076)	-0.166** (0.067)	-0.069 (0.071)	-0.176*** (0.057)	-0.274 (0.199)
Constant	6.427*** (0.075)	5.335*** (0.070)	5.698*** (0.066)	6.054*** (0.072)	6.683*** (0.077)	7.504*** (0.156)
<i>Regional fixed effects</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Year fixed effects</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Dummies years of practice</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Observations	93,763	93,763	93,763	93,763	93,763	93,763

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau B.14 – Quantile regressions (Specialists)

	<i>Dependent variable :</i>					
	OLS	tau = 0.1	tau = 0.25	tau = 0.5	tau = 0.75	tau = 0.9
	log(Amount)					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Professor position (ref. value : No)						
Yes	0.736*** (0.035)	0.114*** (0.038)	0.469*** (0.084)	1.222*** (0.031)	0.620*** (0.026)	0.724*** (0.045)
Gender of physician (ref. value : Male)						
Female	-0.114*** (0.009)	-0.002 (0.007)	-0.021*** (0.007)	-0.093*** (0.012)	-0.184*** (0.011)	-0.192*** (0.012)
Density of specialists in the department	0.001*** (0.0001)	0.0001** (0.00005)	0.0002*** (0.00005)	0.0005*** (0.0001)	0.001*** (0.0001)	0.001*** (0.0001)
Type of employment (ref value : self-employed)						
Both	-0.066*** (0.017)	-0.006 (0.013)	-0.028** (0.013)	-0.065*** (0.018)	-0.088*** (0.023)	-0.031 (0.024)
Salaried	0.035** (0.016)	-0.116*** (0.012)	-0.096*** (0.012)	0.037** (0.019)	0.182*** (0.023)	0.173*** (0.023)
Type of practicing health institution (ref value : RUH)						
Other public health institutions	-0.397*** (0.017)	-0.019 (0.013)	-0.114*** (0.014)	-0.499*** (0.025)	-0.492*** (0.021)	-0.437*** (0.022)
Group practice office	-0.474*** (0.021)	-0.012 (0.016)	-0.136*** (0.016)	-0.580*** (0.028)	-0.672*** (0.027)	-0.542*** (0.028)
Individual practice office	-0.337*** (0.030)	0.111*** (0.024)	0.025 (0.023)	-0.367*** (0.037)	-0.467*** (0.042)	-0.405*** (0.040)
Cancer research center	0.496*** (0.036)	0.153*** (0.038)	0.321*** (0.055)	0.843*** (0.064)	0.424*** (0.031)	0.607*** (0.046)
Teaching and research	1.222*** (0.208)	0.534*** (0.138)	1.217*** (0.073)	1.472*** (0.262)	1.735* (0.991)	1.073*** (0.106)
Private health institution with public accreditation	-0.375*** (0.021)	0.002 (0.016)	-0.071*** (0.017)	-0.460*** (0.027)	-0.475*** (0.029)	-0.399*** (0.030)
Corporate practice office	-0.401*** (0.023)	-0.031* (0.017)	-0.118*** (0.019)	-0.527*** (0.031)	-0.542*** (0.032)	-0.400*** (0.034)
Without activity	-0.265*** (0.038)	0.038 (0.028)	0.005 (0.028)	-0.303*** (0.042)	-0.365*** (0.070)	-0.100* (0.056)
Others	0.120 (0.082)	0.294*** (0.062)	0.344*** (0.060)	0.233** (0.097)	0.300*** (0.107)	0.239** (0.106)
Border department (ref : No)						
Yes	0.040*** (0.013)	0.017* (0.010)	0.016 (0.010)	0.024 (0.018)	0.064*** (0.015)	0.037** (0.016)
Average duration of a relationship with one firm	0.700*** (0.005)	0.319*** (0.005)	0.487*** (0.006)	0.971*** (0.010)	0.950*** (0.005)	0.713*** (0.007)
% of specialists concerned by industry's payments in the department	-0.401*** (0.126)	-0.165* (0.096)	-0.358*** (0.095)	-0.548*** (0.163)	-0.673*** (0.157)	-0.257 (0.161)
Type of urban area (ref value : City center)						
Suburban area	0.056*** (0.016)	0.031** (0.012)	0.057*** (0.012)	0.072*** (0.020)	0.119*** (0.021)	0.089*** (0.022)
Isolated city	0.060* (0.032)	0.100*** (0.019)	0.114*** (0.023)	0.097*** (0.037)	0.108** (0.048)	0.103*** (0.039)
Rural area	0.122*** (0.046)	0.108*** (0.031)	0.143*** (0.035)	0.195*** (0.058)	0.156*** (0.056)	0.194*** (0.066)
Herfindahl-Hirschmann concentration index of physician's payments	-2.109*** (0.015)	-2.377*** (0.012)	-2.238*** (0.011)	-1.977*** (0.021)	-1.652*** (0.016)	-1.374*** (0.020)
Inverse Mills Ratio 2015	-0.998*** (0.127)	-0.554*** (0.099)	-0.713*** (0.096)	-1.135*** (0.146)	-2.088*** (0.164)	-1.370*** (0.160)
Inverse Mills Ratio 2016	-1.115*** (0.131)	-0.575*** (0.095)	-0.818*** (0.092)	-1.376*** (0.150)	-2.134*** (0.174)	-1.349*** (0.174)
Inverse Mills Ratio 2017	-1.136*** (0.132)	-0.645*** (0.099)	-0.845*** (0.102)	-1.474*** (0.161)	-1.954*** (0.177)	-1.284*** (0.172)
Inverse Mills Ratio 2018	-1.049*** (0.129)	-0.465*** (0.098)	-0.716*** (0.088)	-1.393*** (0.152)	-1.815*** (0.182)	-1.292*** (0.167)
Inverse Mills Ratio 2019	-1.138*** (0.121)	-0.575*** (0.092)	-0.793*** (0.085)	-1.349*** (0.144)	-2.119*** (0.167)	-1.454*** (0.167)
Constant	6.646*** (0.115)	5.377*** (0.089)	5.655*** (0.087)	5.989*** (0.141)	7.640*** (0.147)	8.236*** (0.144)
Regional fixed effects	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Year fixed effects	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dummies years of practice	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Observations	140,680	140,680	140,680	140,680	140,680	140,680

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

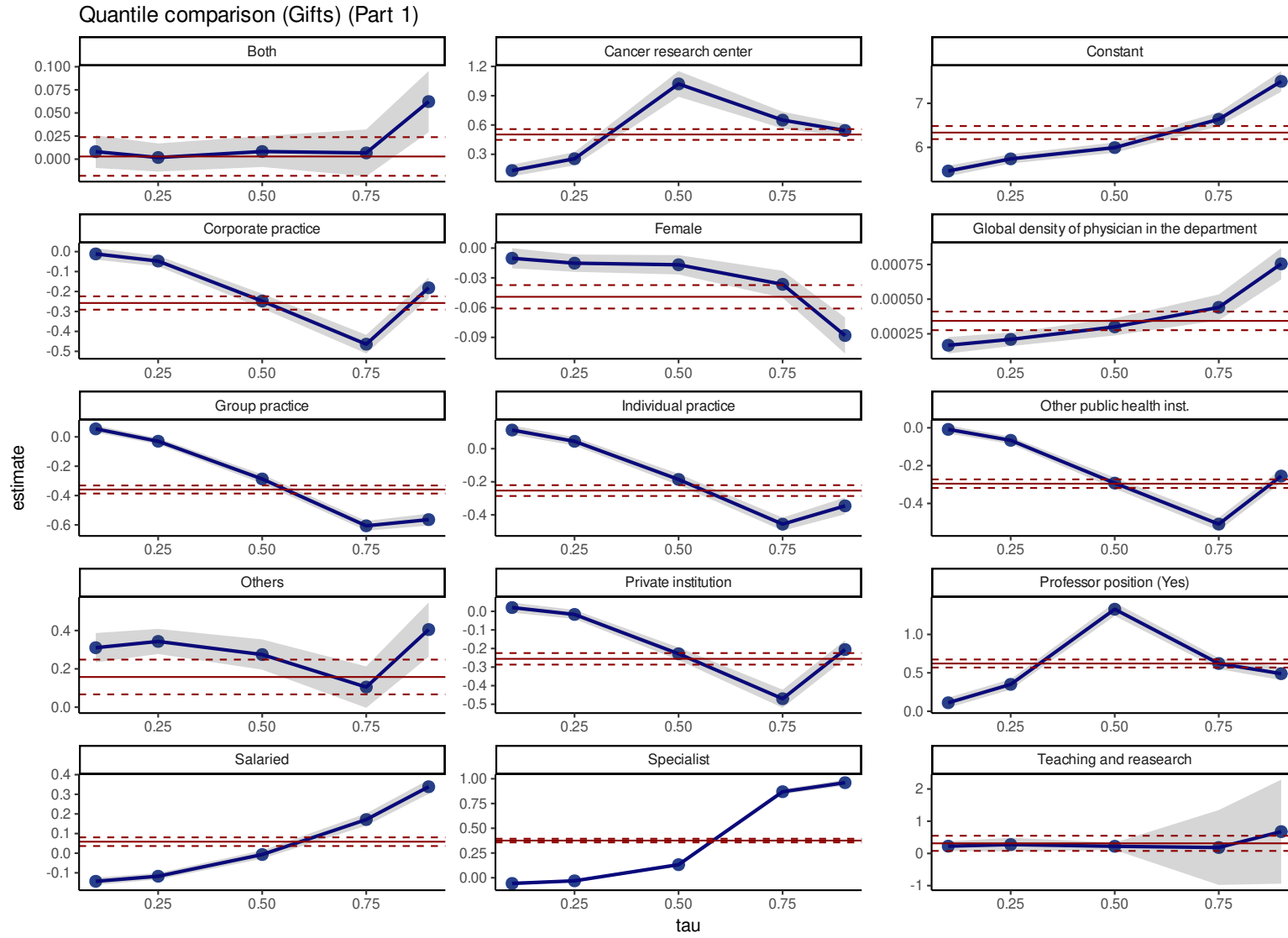


Figure B.1 – Quantile comparison (Gifts) (Part 1)

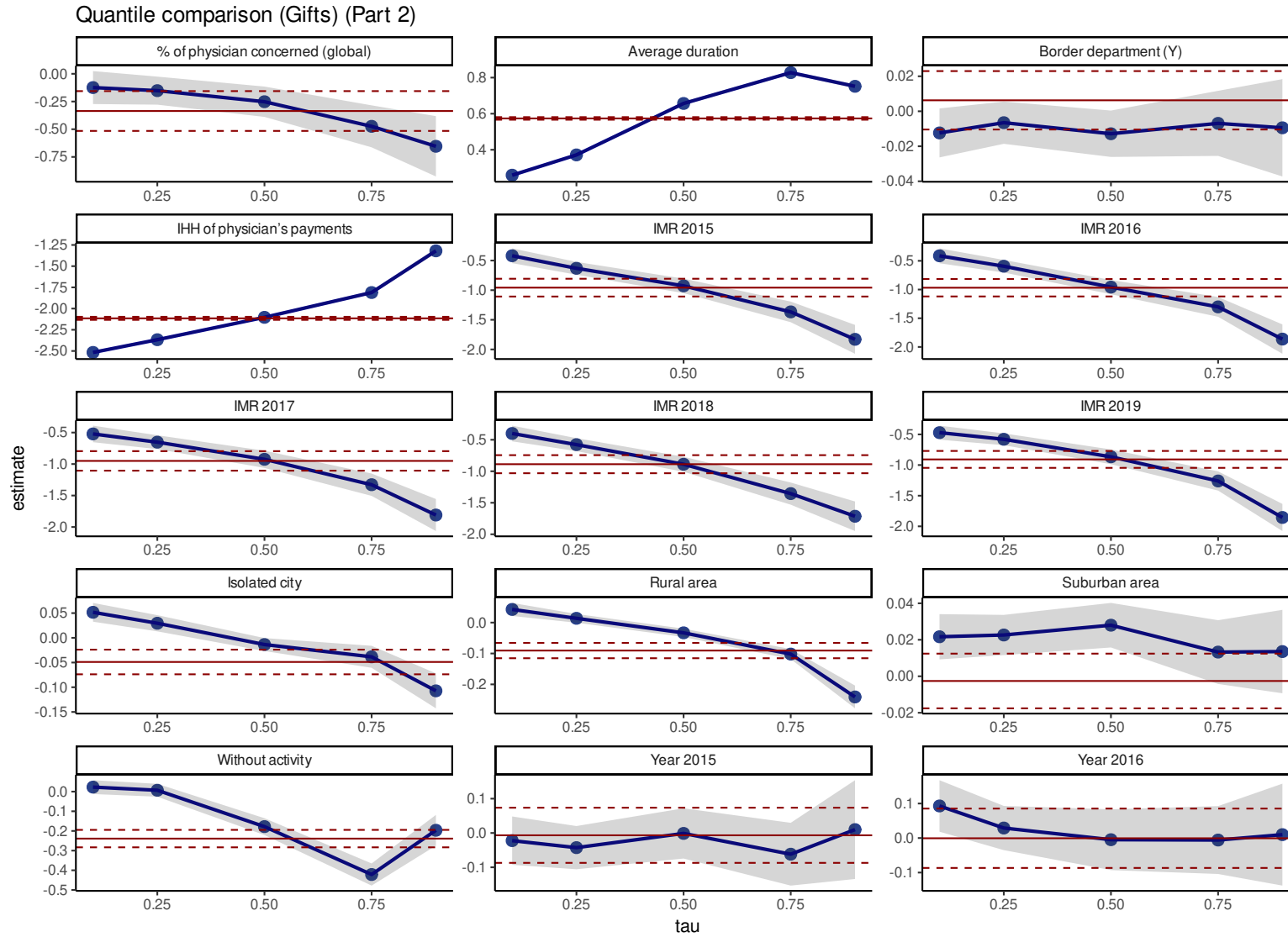


Figure B.2 – Quantile comparison (Gifts) (Part 2)

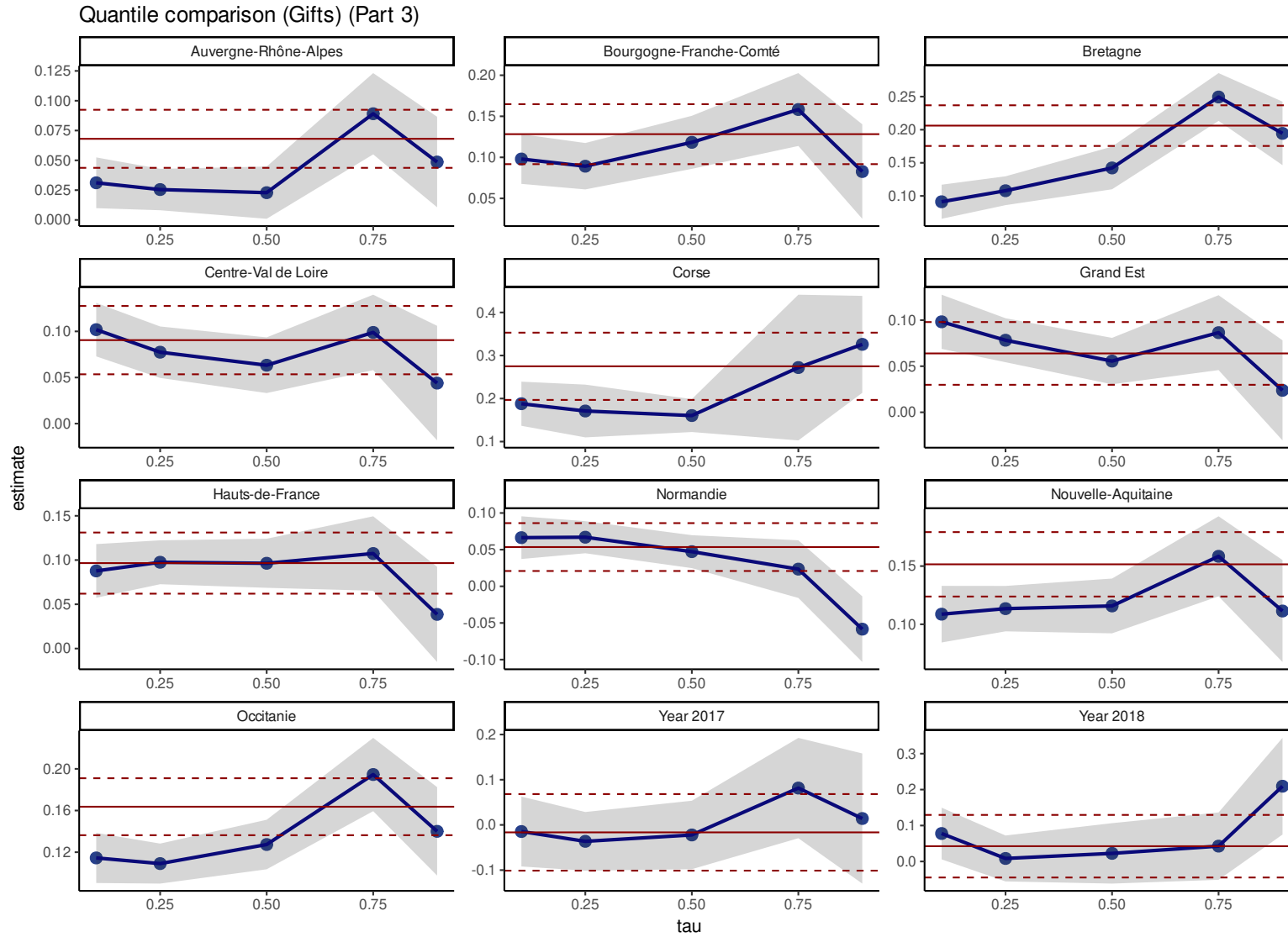


Figure B.3 – Quantile comparison (Gifts) (Part 3)

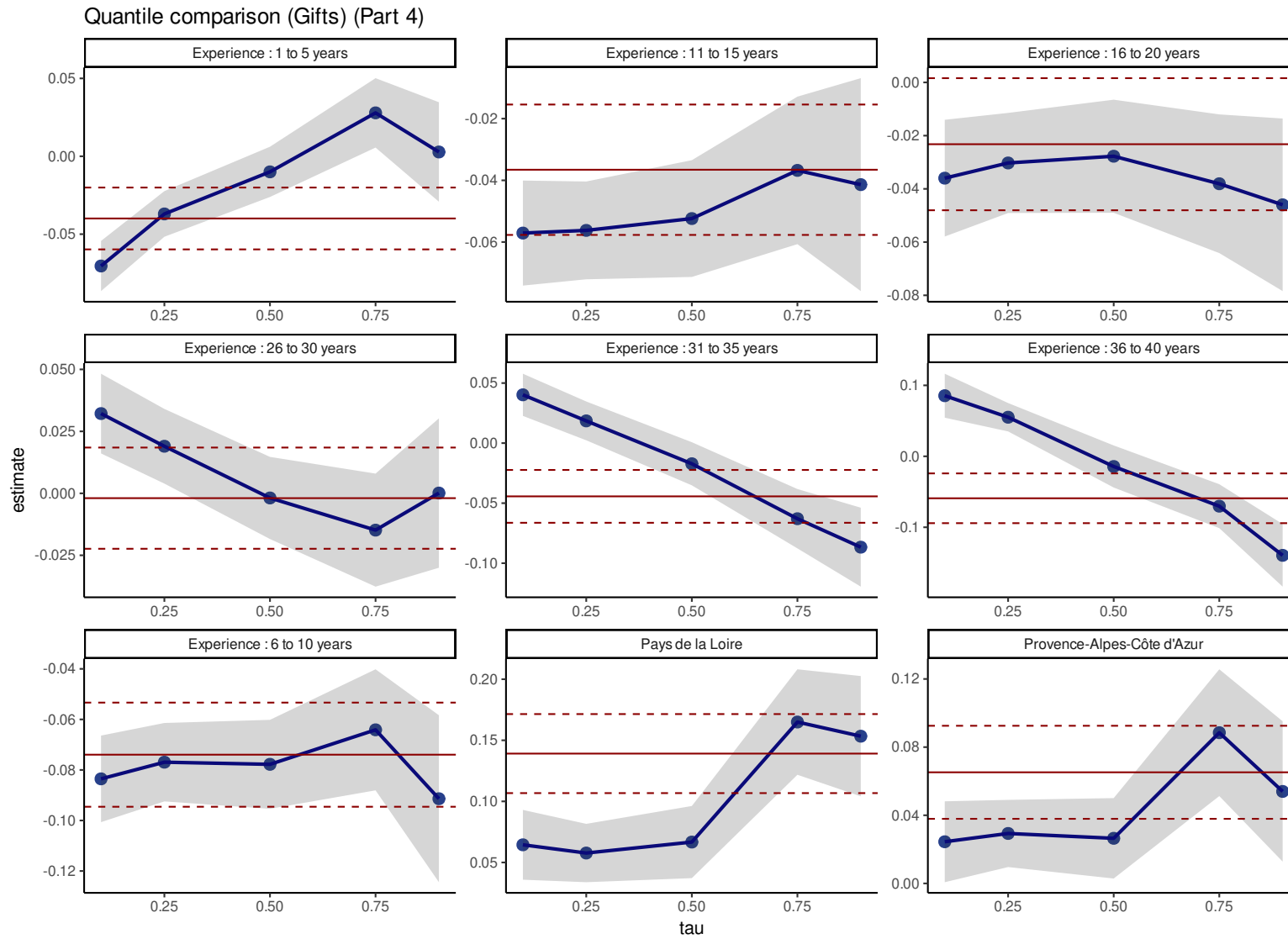


Figure B.4 – Quantile comparison (Gifts) (Part 4)

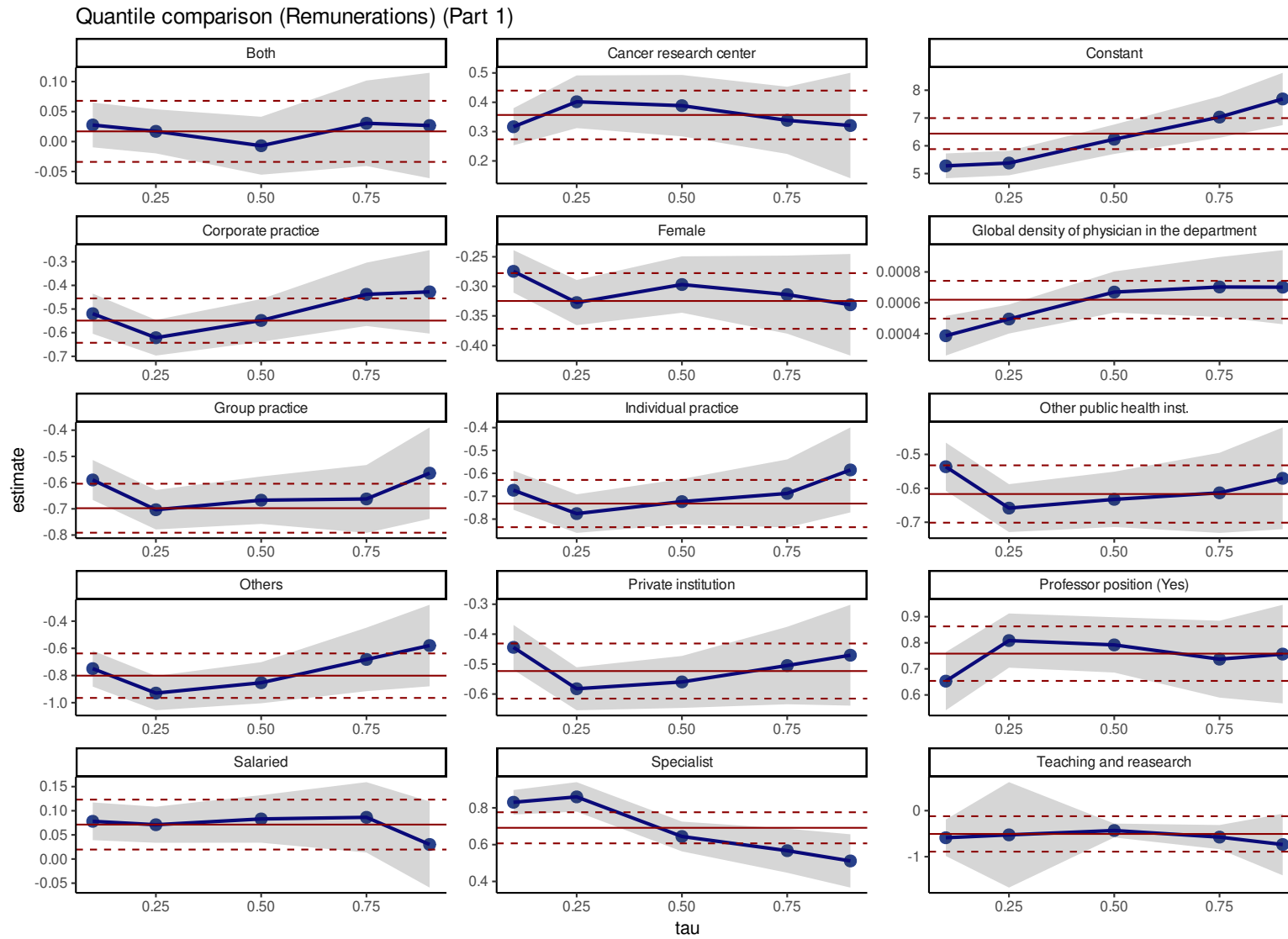


Figure B.5 – Quantile comparison (Remunerations) (Part 1)

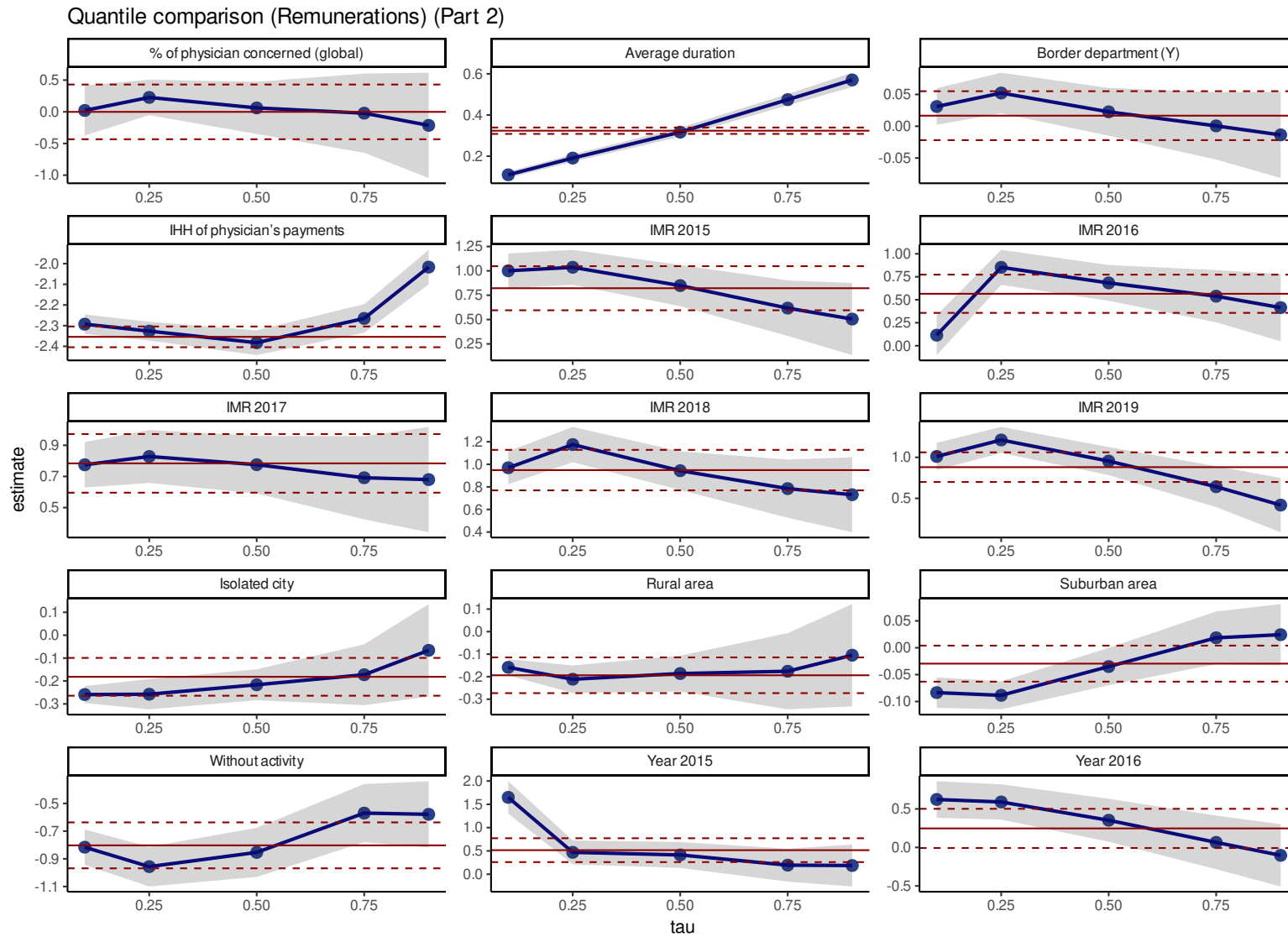


Figure B.6 – Quantile comparison (Remunerations) (Part 2)

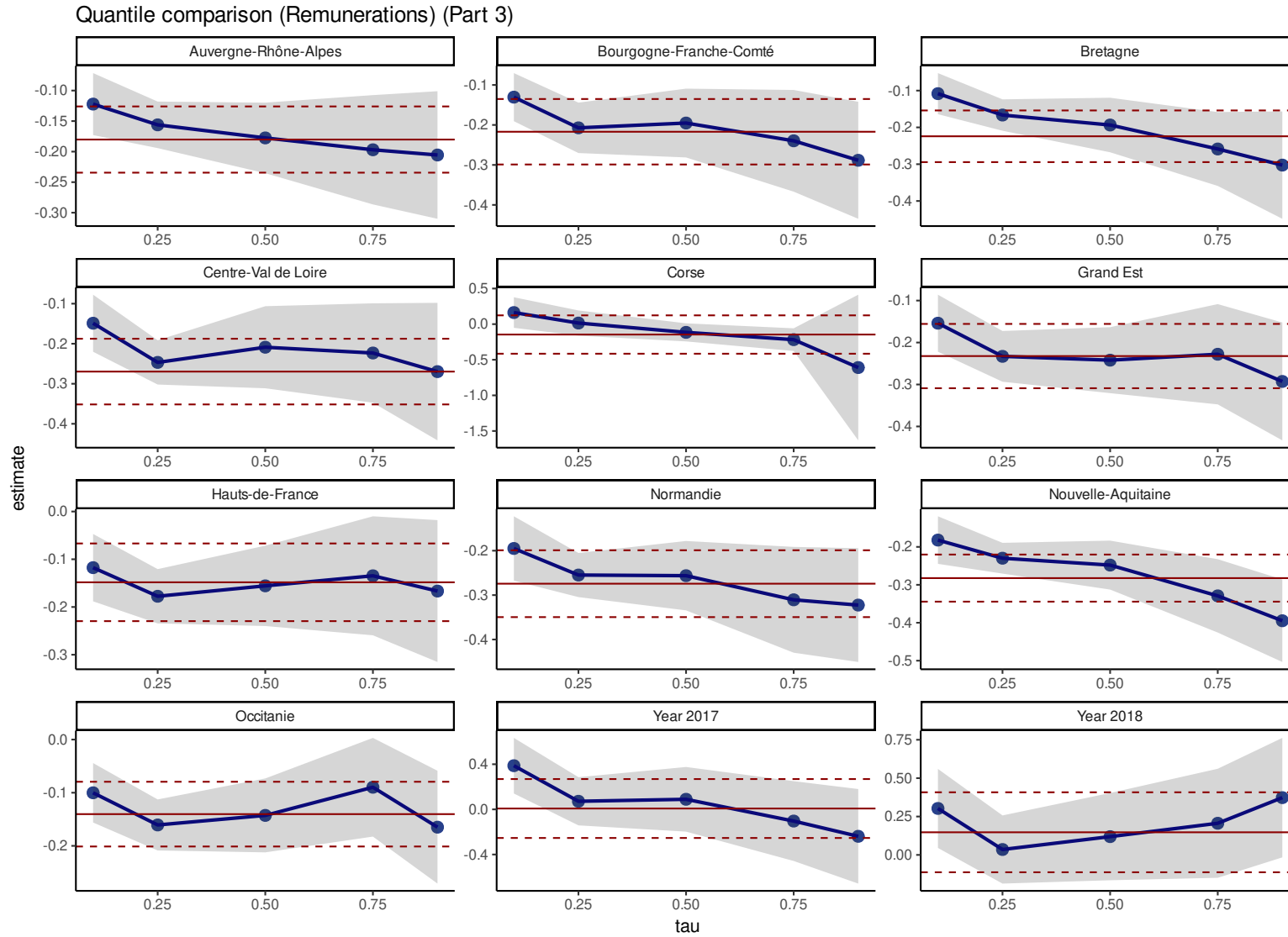


Figure B.7 – Quantile comparison (Remunerations) (Part 3)

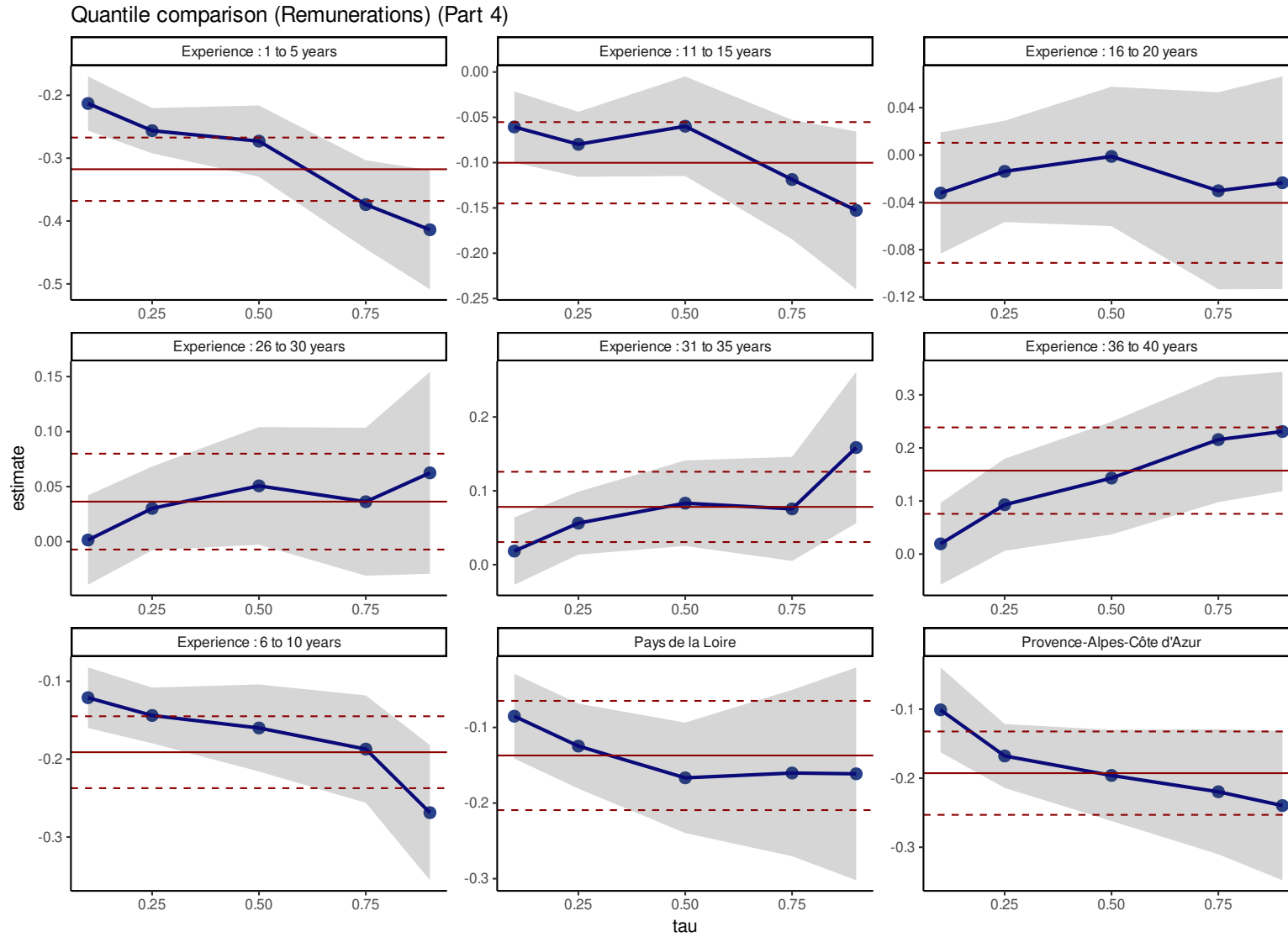


Figure B.8 – Quantile comparison (Remunerations) (Part 4)

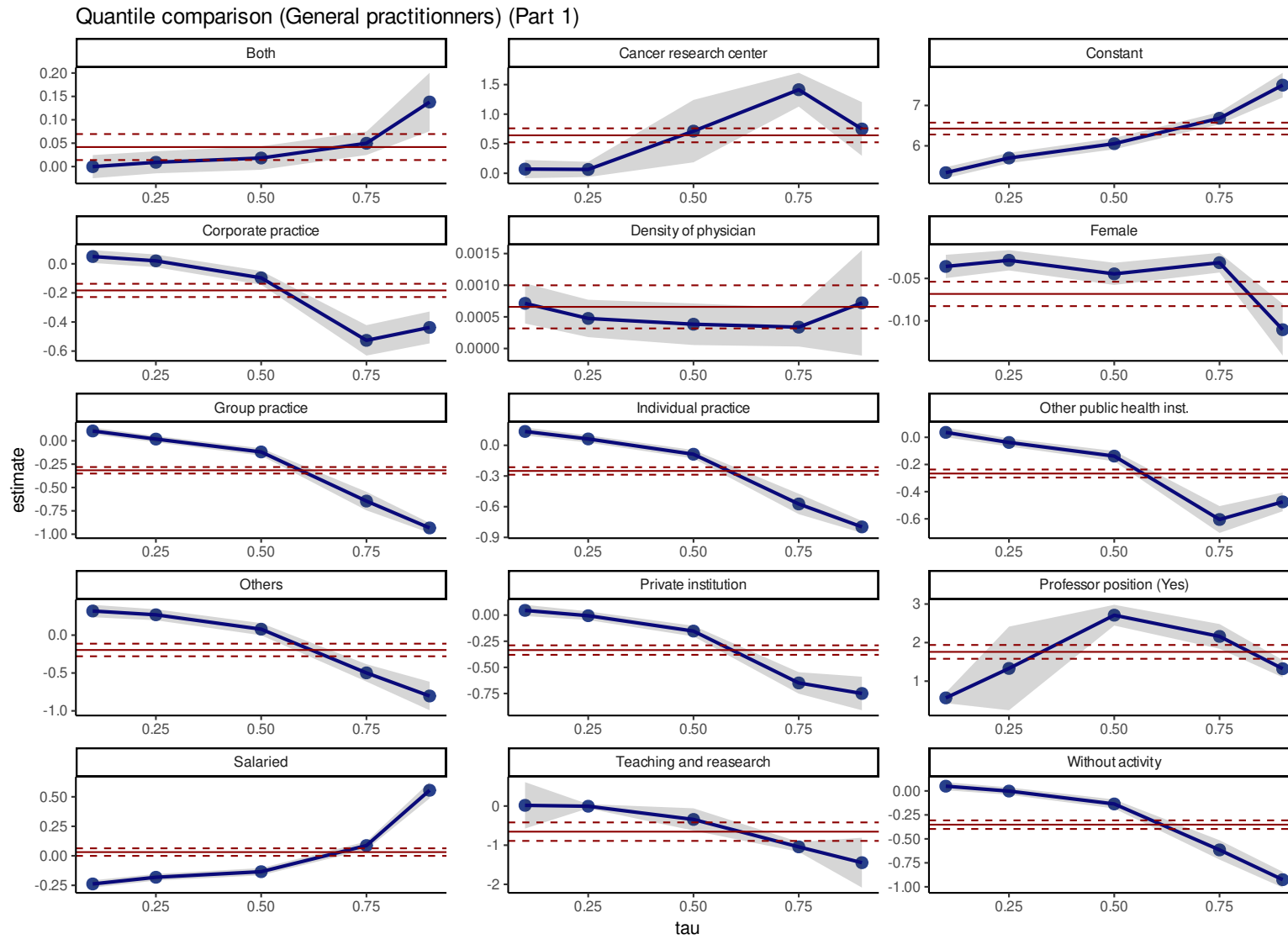


Figure B.9 – Quantile comparison (GPs) (Part 1)

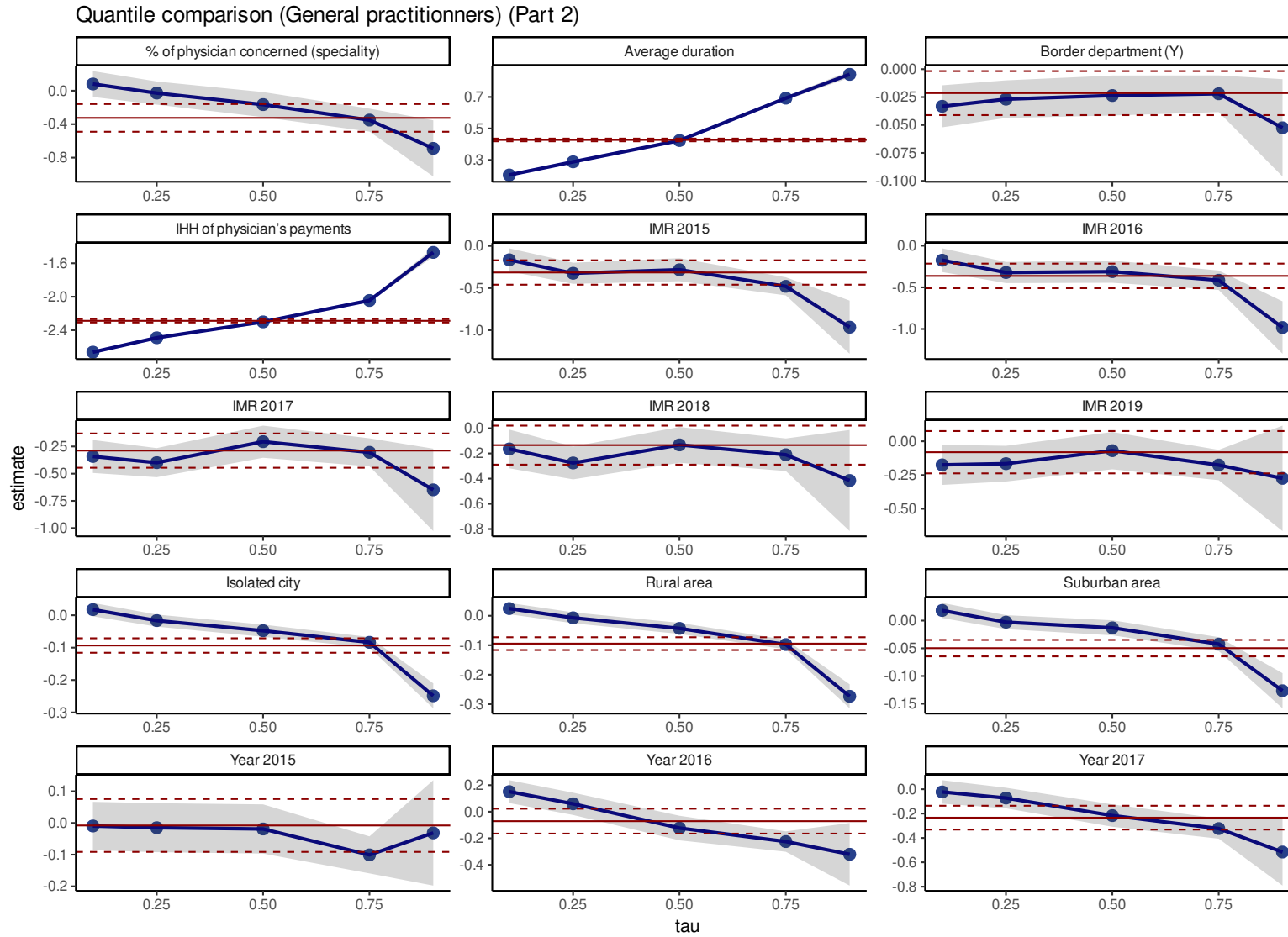


Figure B.10 – Quantile comparison (GPs) (Part 2)

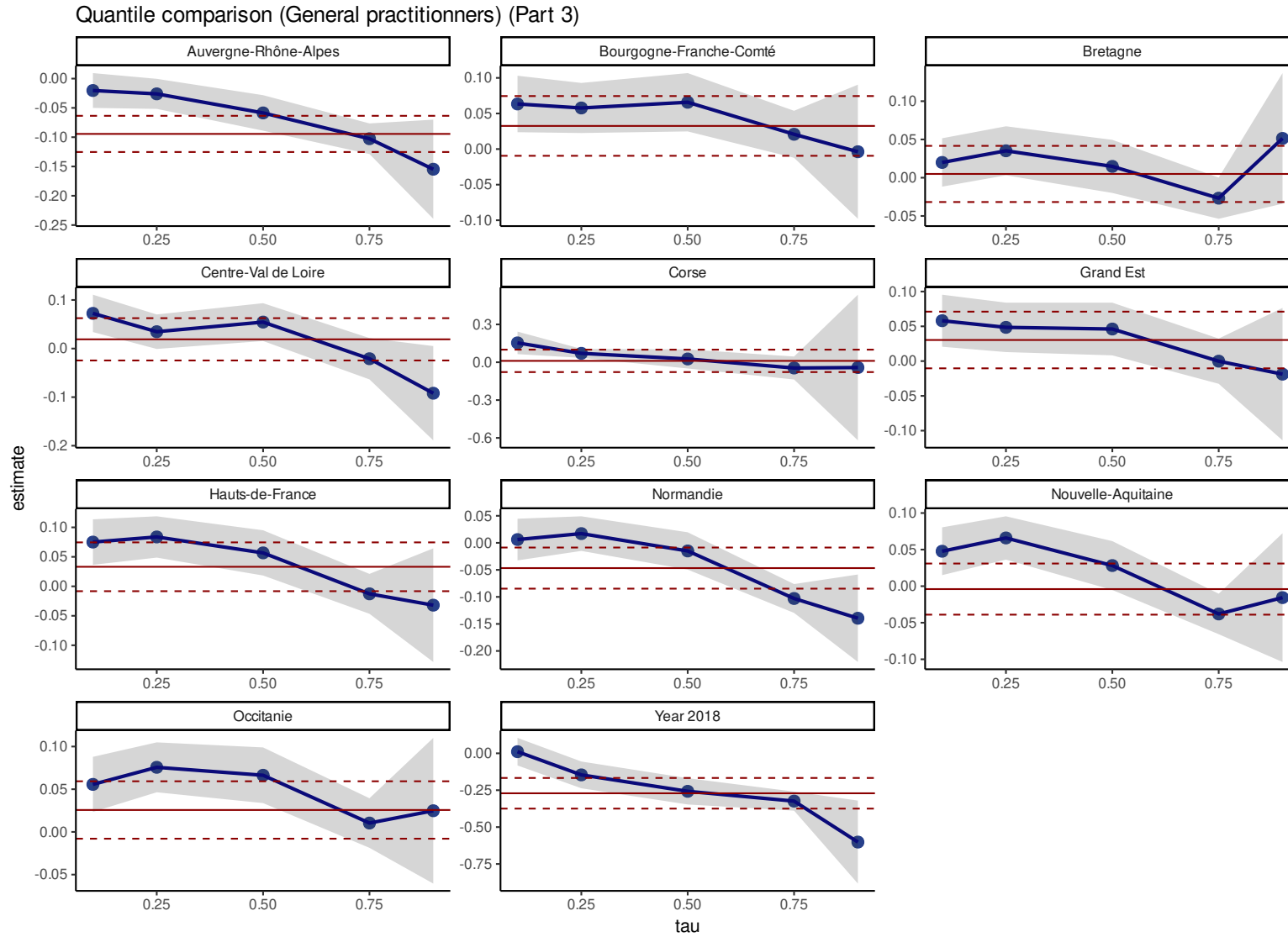


Figure B.11 – Quantile comparison (GPs) (Part 3)

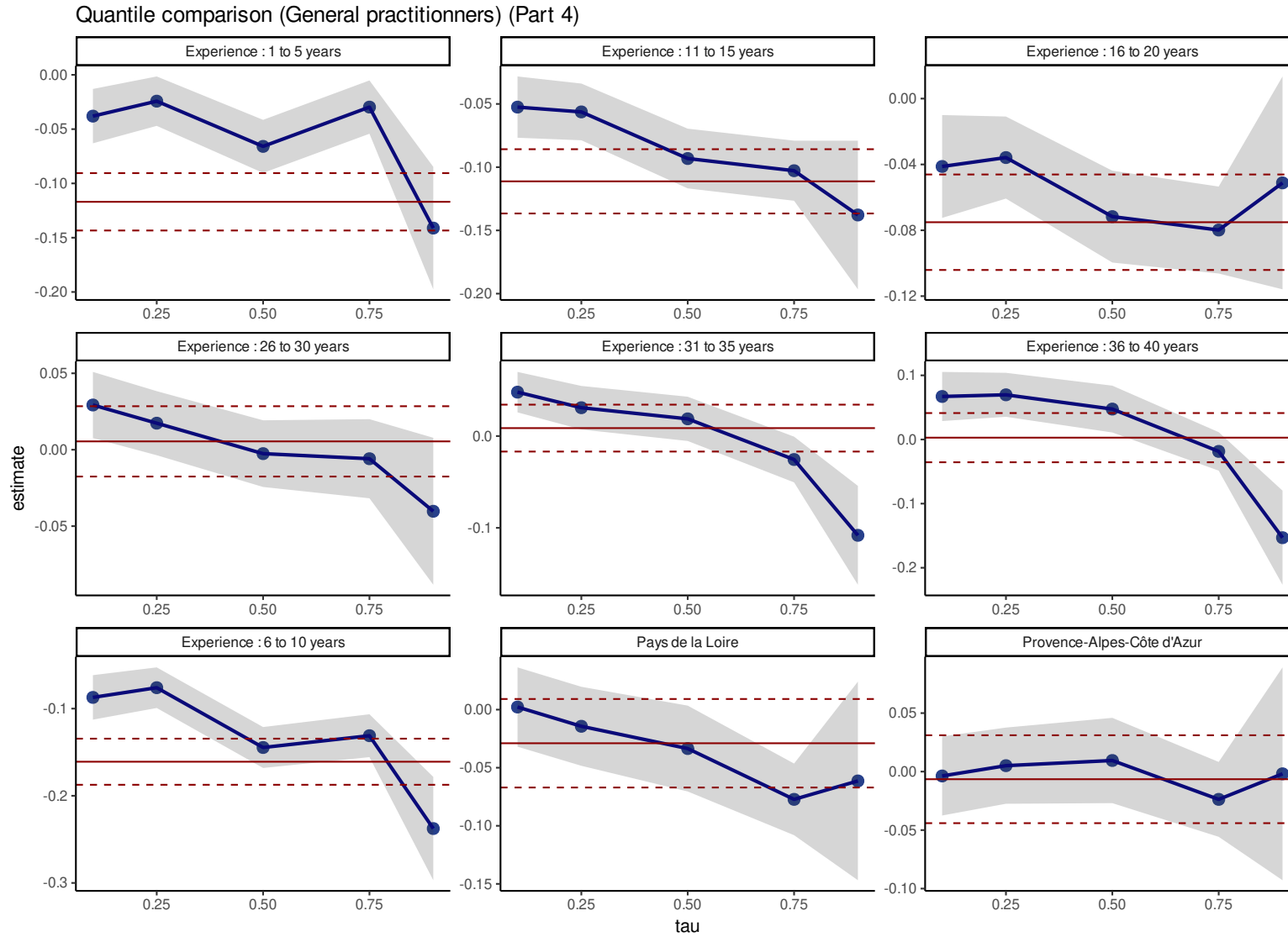


Figure B.12 – Quantile comparison (GPs) (Part 4)

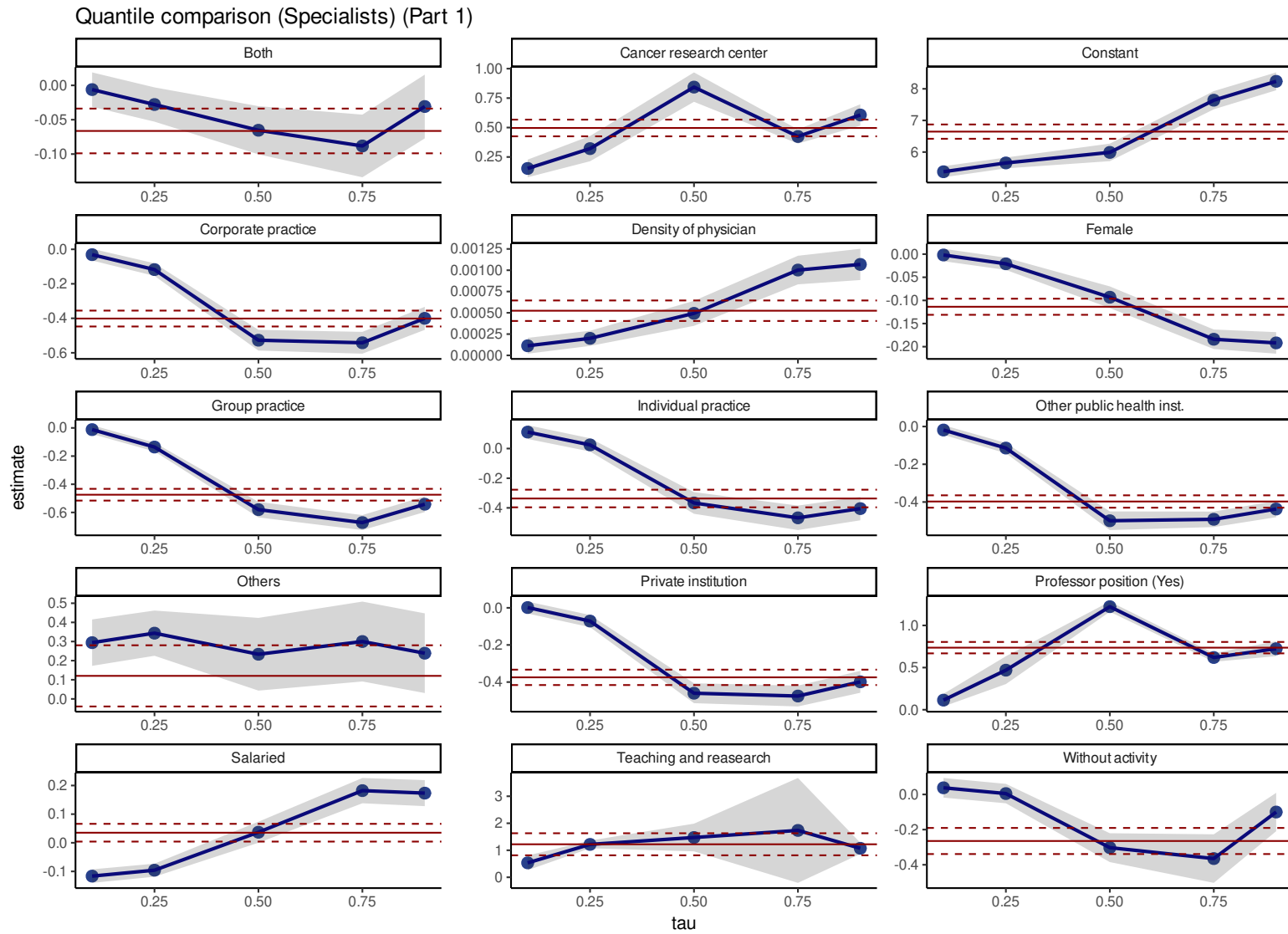


Figure B.13 – Quantile comparison (Specialists) (Part 1)

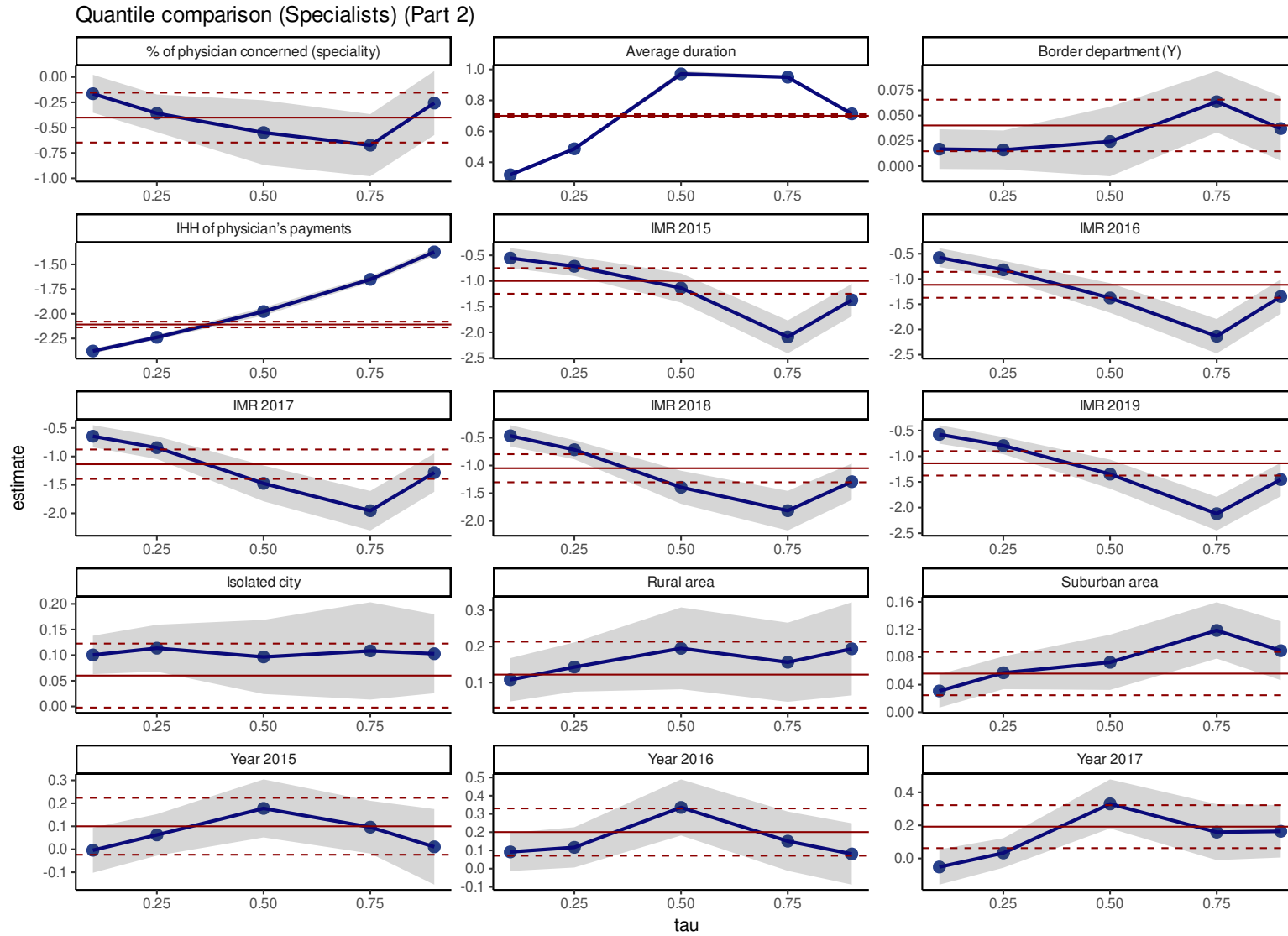


Figure B.14 – Quantile comparison (Specialists) (Part 2)

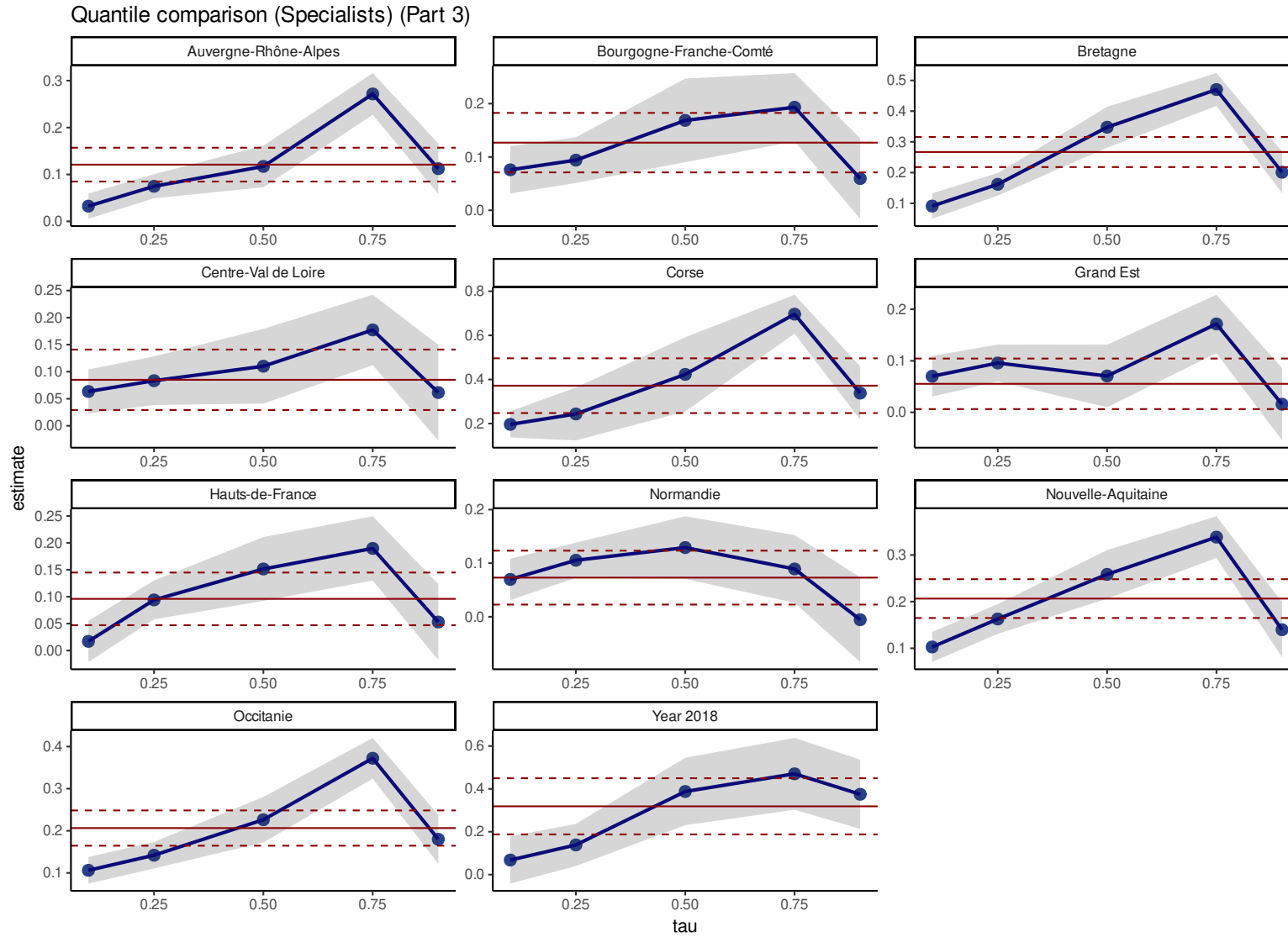


Figure B.15 – Quantile comparison (Specialists) (Part 3)

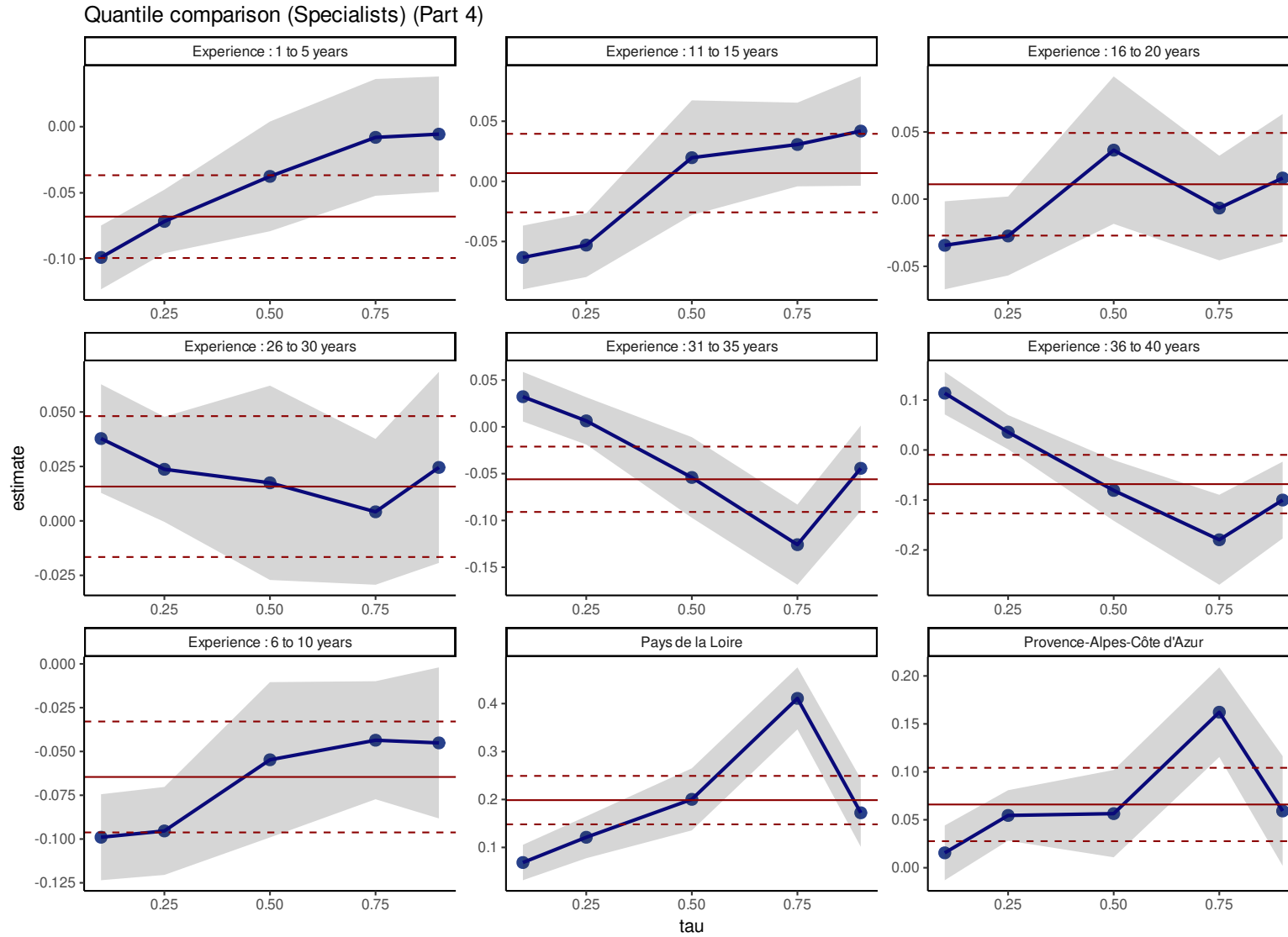


Figure B.16 – Quantile comparison (Specialists) (Part 4)



Annexe du chapitre 3

C.1 ANNEXES

Tableau C.1 – Groupes exclus

Molécule	% CA hors taxe	% Nbre. de boîtes	Molécule	% CA hors taxe	% Nbre. de boîtes	Molécule	% CA hors taxe	% Nbre. de boîtes
gonadotrophine menopausique humaine	94.398	91.214	efavirenz	8.154	8.263	gadoterique acide	0.358	0.470
fenticonazole	69.111	62.196	lopinavir et ritonavir	6.807	6.332	pregabaline	0.337	0.129
levocabastine	62.524	74.091	follitropine alfa	6.231	14.141	tenofovir disoproxil	0.191	0.522
racecadotril	59.001	54.980	abacavir	6.090	16.287	aprepitant	0.188	0.337
latanoprost	53.008	57.703	proguanil en association	5.736	8.390	olanzapine	0.150	0.299
betaxolol	51.629	61.651	mycophenolique acide	5.136	2.551	leflunomide	0.143	0.165
everolimus	43.665	88.250	oxycodone	4.318	0.379	etanercept	0.132	0.608
rizatriptan	42.354	34.807	metoprolol	3.853	1.331	enoxaparine	0.070	0.139
lamivudine	39.426	45.439	riluzole	3.231	6.834	levetiracetam	0.060	0.091
aripiprazole	38.942	8.171	mupirocine	3.184	2.645	nevirapine	0.043	0.118
alitreinoine	37.982	37.972	valganciclovir	2.165	7.434	valsartan	0.020	0.044
atorvastatine	28.025	51.257	fulvestrant	1.926	2.259	urapidil	0.013	0.002
zoledronique acide	22.534	31.641	risedronique acide	1.480	0.203	imatinib	0.007	0.003
silodosine	20.286	20.299	entecavir	1.101	0.621	ivermectine	0.004	0.014
insuline glargine	15.663	19.005	cefepime	1.011	1.528	sevelamer	0.004	0.004
zofenopril	14.172	5.937	acetylleucine	0.752	1.054	eletriptan	0.003	0.003
ezetimibe	11.609	26.677	darunavir	0.654	0.548	lercanidipine	0.002	0.002
oseltamivir	10.770	15.899	montelukast	0.542	0.626	telmisartan	0.002	0.001
galantamine	10.680	7.864	apomorphine	0.497	2.003	nebiivolol	0.001	0.001
adalimumab	10.603	10.668	anastrozole	0.473	0.492	pramipexole	0.001	0.001
ramipril et diuretiques	9.663	5.596	rivastigmine	0.458	0.867	repaglinide	0.000	0.000
memantine	9.257	5.544	ritonavir	0.426	0.326			

Source : Calcul à partir de Médicam et de la base des médicaments

Tableau C.2 – Distribution des variables principales

Statistiques	Durée d'observation	Écart des prix	Ratio des prix	Nb moyen de concurrents	Taux de remboursement	Durée d'observation	Écart des prix	Ratio des prix	Nb moyen de concurrents	Taux de remboursement
<i>Perte de 25% du marché</i>						<i>Perte de 50% du marché</i>				
Min.	1.00	-0.18	0.28	1.00	0.15	1.00	0.00	0.31	1.00	0.15
Moyenne	10.95	48.11	0.49	4.26	0.64	16.50	31.59	0.50	5.62	0.62
Médiane	6.00	13.76	0.45	3.64	0.65	11.00	11.99	0.47	5.80	0.65
Écart-type	10.80	165.35	0.11	2.97	0.18	15.73	81.62	0.11	3.30	0.19
Max.	85.00	1962.19	1.00	12.56	1.00	104.00	888.76	1.00	13.96	1.00
Kurtosis	10.76	75.75	4.80	-0.39	1.37	7.60	59.30	4.12	-0.74	1.14
Skewness	2.74	8.11	2.15	0.73	-0.26	2.49	7.01	1.98	0.35	-0.46
<i>Perte de 75% du marché</i>						<i>Perte de 90% du marché</i>				
Min.	1.00	0.15	0.40	1.00	0.15	4.00	0.18	0.47	1.00	0.15
Moyenne	25.37	15.03	0.51	7.33	0.60	56.37	8.29	0.60	8.33	0.54
Médiane	22.00	9.28	0.49	7.88	0.65	60.00	5.22	0.56	9.18	0.65
Écart-type	17.56	17.59	0.10	3.46	0.16	28.47	8.10	0.12	5.23	0.18
Max.	89.00	179.45	0.89	14.27	1.00	113.00	32.44	0.95	16.97	0.65
Kurtosis	2.26	40.64	3.21	-0.98	2.14	-1.07	2.00	1.59	-1.47	-0.54
Skewness	1.50	5.07	1.83	-0.13	-1.37	0.03	1.64	1.39	-0.01	-1.15

Source : Calcul à partir de Médicam et de la base des médicaments

C.I.1 MODÈLE AVEC CARRÉ DU NOMBRE DE CONCURRENTS

Tableau C.3 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (carré du nombre de concurrents)

	Durée pour :		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Rapport des prix	-0.043*** (0.006)	-0.060*** (0.008)	-0.081*** (0.009)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.318*** (0.081)	0.453*** (0.080)	0.332*** (0.093)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période au carré	-0.016** (0.007)	-0.022*** (0.006)	-0.013** (0.006)
Taux de remboursement moyen sur la période	-0.839** (0.361)	-1.092*** (0.353)	-1.379*** (0.417)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-0.755*** (0.246)	-0.846*** (0.308)	-0.750** (0.351)
Observations	392	392	392
R ²	0.333	0.423	0.418
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-980.945	-873.626	-692.646
Wald Test (df = 5)	115.910***	144.170***	150.200***
LR Test (df = 5)	158.785***	215.233***	212.064***
Score (Logrank) Test (df = 5)	131.669***	167.858***	160.465***

Note : *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.4 – Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (carré du nombre de concurrents)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Rapport des prix	0.0951	1	0.7578	0.1897	1	0.6631	0.4484	1	0.5031
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.5561	1	0.4558	0.5370	1	0.4637	0.1575	1	0.6915
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période au carré	0.5477	1	0.4593	0.0986	1	0.7536	0.0093	1	0.9230
Taux de remboursement moyen sur la période	0.1793	1	0.6720	0.0003	1	0.9856	1.2691	1	0.2599
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	2.4924	1	0.1144	0.0585	1	0.8089	3.5281	1	0.0603
Modèle global	3.7101	5	0.5919	3.0190	5	0.6971	7.2246	5	0.2045

Tableau C.5 – Ratio des risques pour le modèle 3.1 (carré du nombre de concurrents)

	Perte de 25% de parts de marché		Perte de 50% de parts de marché		Perte de 75% de parts de marché	
	exp(β)	exp(- β)	exp(β)	exp(- β)	exp(β)	exp(- β)
Rapport des prix	0.9582	1.0437	0.9420	1.0616	0.9221	1.0845
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	1.3739	0.7279	1.5735	0.6355	1.3937	0.7175
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période au carré	0.9841	1.0162	0.9780	1.0225	0.9874	1.0128
Taux de remboursement moyen sur la période	0.4320	2.3148	0.3357	2.9791	0.2517	3.9726
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)S	0.4701	2.1271	0.4293	2.3292	0.4722	2.1176
	Concordance=0,709, se=0,015		Concordance=0,780, se=0,016		Concordance=0,814, se=0,017	

C.1.2 MODÈLE AVEC ÉCART DE PRIX

Tableau C.6 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (écart de prix)

	<i>Durée pour :</i>		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Prix moyen hors taxe du princeps sur la période	-0.013*** (0.004)	-0.018*** (0.004)	-0.066*** (0.011)
Écart des prix	0.022*** (0.006)	0.030*** (0.007)	0.110*** (0.019)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.157*** (0.021)	0.160*** (0.018)	0.170*** (0.020)
Taux de remboursement moyen sur la période	-0.971** (0.388)	-0.888** (0.403)	-0.793 (0.491)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-0.927*** (0.246)	-1.091*** (0.309)	-0.670* (0.351)
Observations	390	390	390
R ²	0.252	0.284	0.353
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-998.137	-911.300	-711.910
Wald Test (df = 5)	85.400***	103.400***	102.620***
LR Test (df = 5)	113.156***	130.254***	169.714***
Score (Logrank) Test (df = 5)	92.634***	104.842***	96.084***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.7 – Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (écart de prix)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Prix moyen hors taxe du princeps sur la période	6.5184	1	0.0107	25.8214	1	0.0000	11.6964	1	0.0006
Écart des prix	5.0718	1	0.0243	23.3993	1	0.0000	7.9116	1	0.0049
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.4609	1	0.4972	2.1249	1	0.1449	0.0186	1	0.8916
Taux de remboursement moyen sur la période	0.3120	1	0.5765	0.0005	1	0.9817	0.9830	1	0.3215
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	1.7286	1	0.1886	0.1703	1	0.6798	3.0129	1	0.0826
Modèle global	21.2618	5	0.0007	32.6588	5	0.0000	28.6587	5	0.0000

C.1.3 MODÈLE AVEC LE CARRÉ DE L'ÉCART DE PRIX

Tableau C.8 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (carré de l'écart de prix)

	<i>Durée pour :</i>		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Prix moyen hors taxe du princeps sur la période	-0.013*** (0.004)	-0.022*** (0.005)	-0.076*** (0.012)
Écart des prix	0.025*** (0.007)	0.043*** (0.009)	0.162*** (0.023)
Écart des prix au carré	-0.00000 (0.00000)	-0.00001** (0.00000)	-0.0002*** (0.0001)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.157*** (0.021)	0.163*** (0.018)	0.161*** (0.021)
Taux de remboursement moyen sur la période	-1.136*** (0.398)	-1.149*** (0.398)	-0.750 (0.484)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-0.868*** (0.247)	-0.966*** (0.306)	-0.630* (0.350)
Observations	390	390	390
R ²	0.257	0.302	0.379
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-996.918	-906.388	-703.843
Wald Test (df = 6)	86.650***	106.720***	114.890***
LR Test (df = 6)	115.594***	140.077***	185.848***
Score (Logrank) Test (df = 6)	96.820***	106.498***	96.225***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.9 – Tests de l’hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (carré de l’écart de prix)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Prix moyen hors taxe du princeps sur la période	4.7658	1	0.0290	30.9216	1	0.0000	8.6391	1	0.0033
Écart des prix	3.5080	1	0.0611	28.3293	1	0.0000	4.1759	1	0.0410
Écart des prix au carré	0.4997	1	0.4796	22.8308	1	0.0000	1.4317	1	0.2315
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.4088	1	0.5226	2.0101	1	0.1563	0.0019	1	0.9654
Taux de remboursement moyen sur la période	0.3677	1	0.5443	0.1422	1	0.7061	1.3530	1	0.2448
La molécule jouit d’un statut spécial (ref : Non)	2.5098	1	0.1131	0.3446	1	0.5572	2.6106	1	0.1062
Modèle global	31.0301	6	0.0000	38.3216	6	0.0000	28.1779	6	0.0001

C.I.4 MODÈLE AVEC L’ÉCART DE PRIX PAR CATÉGORIE

Tableau C.10 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois événements (écart de prix catégoriel)

	<i>Durée pour :</i>		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Seuil de l’écart de prix : quartiles (ref : ≤25%)			
25%-50%	0.512*** (0.174)	0.462** (0.187)	0.367* (0.207)
50%-75%	0.030 (0.173)	0.049 (0.188)	-0.173 (0.220)
>75%	0.372** (0.184)	0.403** (0.198)	0.168 (0.237)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.153*** (0.021)	0.152*** (0.018)	0.173*** (0.021)
Taux de remboursement moyen sur la période	-1.273*** (0.365)	-1.651*** (0.348)	-1.709*** (0.375)
La molécule jouit d’un statut spécial (ref : Non)	-1.148*** (0.245)	-1.175*** (0.303)	-0.875** (0.351)
Observations	392	392	392
R ²	0.226	0.244	0.218
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-1,010.140	-926.521	-750.477
Wald Test (df = 6)	92.970***	103.620***	88.830***
LR Test (df = 6)	100.396***	109.443***	96.401***
Score (Logrank) Test (df = 6)	99.393***	111.558***	95.866***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.11 – Tests de l’hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (écart de prix catégoriel)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Seuil de l’écart de prix : quartiles (ref : ≤25%)	5.0273	3	0.1698	14.2399	3	0.0026	0.4556	3	0.9285
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.0017	1	0.9668	3.5499	1	0.0595	0.7789	1	0.3775
Taux de remboursement moyen sur la période	0.3606	1	0.5482	1.3613	1	0.2433	1.6575	1	0.1979
La molécule jouit d’un statut spécial (ref : Non)	4.1176	1	0.0424	0.3407	1	0.5594	1.3767	1	0.2407
Modèle global	10.6308	6	0.1005	21.2819	6	0.0016	4.3681	6	0.6270

Tableau C.12 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (écart de prix médiane)

	<i>Durée pour :</i>		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Seuil de l'écart de prix : médiane (ref : ≤ 50%)			
≥ 50%	-0.091 (0.123)	-0.036 (0.132)	-0.239 (0.154)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.160*** (0.020)	0.157*** (0.018)	0.175*** (0.020)
Taux de remboursement moyen sur la période	-1.057*** (0.366)	-1.501*** (0.355)	-1.634*** (0.381)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-1.084*** (0.243)	-1.171*** (0.303)	-0.880** (0.348)
Observations	392	392	392
R ²	0.201	0.225	0.207
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-1,016.315	-931.226	-753.123
Wald Test (df = 4)	80.420***	92.980***	82.610***
LR Test (df = 4)	88.045***	100.032***	91.110***
Score (Logrank) Test (df = 4)	85.876***	98.789***	88.472***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.13 – Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (écart de prix médiane)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Seuil de l'écart de prix : médiane (ref : ≤ 50%)	1.5522	1	0.2128	1.2689	1	0.2600	0.0303	1	0.8619
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.0332	1	0.8554	3.8983	1	0.0483	0.7946	1	0.3727
Taux de remboursement moyen sur la période	0.0545	1	0.8154	0.7842	1	0.3759	1.3371	1	0.2475
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	3.2836	1	0.0700	0.2435	1	0.6217	1.6929	1	0.1932
Modèle global	4.9714	4	0.2902	6.0129	4	0.1982	3.8490	4	0.4268

C.1.5 MODÈLE AVEC LE LOGARITHME DU RAPPORT DES PRIX

Tableau C.14 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (logarithme rapport de prix)

	<i>Durée pour :</i>		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Logarithme du rapport des prix	-2.736*** (0.359)	-3.810*** (0.428)	-4.747*** (0.491)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.147*** (0.021)	0.166*** (0.019)	0.155*** (0.021)
Taux de remboursement moyen sur la période	-0.953*** (0.353)	-1.227*** (0.353)	-1.473*** (0.411)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-0.746*** (0.245)	-0.870*** (0.307)	-0.817** (0.351)
Observations	392	392	392
R ²	0.336	0.410	0.412
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-979.945	-877.960	-694.601
Wald Test (df = 4)	121.330***	147.670***	158.760***
LR Test (df = 4)	160.786***	206.565***	208.152***
Score (Logrank) Test (df = 4)	135.737***	167.907***	170.396***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.15 – Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (logarithme rapport de prix)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Logarithme du rapport des prix	0.4243	1	0.5148	0.1748	1	0.6759	0.1154	1	0.7341
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	1.4174	1	0.2338	0.0575	1	0.8104	0.0710	1	0.7898
Taux de remboursement moyen sur la période	0.0559	1	0.8131	0.0106	1	0.9178	1.9286	1	0.1649
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	2.7149	1	0.0994	0.0810	1	0.7759	3.6877	1	0.0548
Modèle global	5.3546	4	0.2528	0.2617	4	0.9922	6.3278	4	0.1760

C.1.6 MODÈLE AVEC LE LOGARITHME DU NOMBRE MOYEN DE CONCURRENTS GÉNÉRIQUES SUR LA PÉRIODE

Tableau C.16 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (logarithme du nombre moyen de concurrents génériques)

	Durée pour :		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Rapport des prix	-0.043*** (0.006)	-0.060*** (0.008)	-0.082*** (0.009)
Logarithme du nombre moyen de concurrents génériques sur la période 25	0.560*** (0.083)	0.797*** (0.098)	0.841*** (0.120)
Taux de remboursement moyen sur la période	-0.810** (0.353)	-1.061*** (0.347)	-1.376*** (0.410)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-0.783*** (0.245)	-0.845*** (0.308)	-0.722** (0.350)
Observations	392	392	392
R ²	0.326	0.408	0.418
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-983.063	-878.576	-692.621
Wald Test (df = 4)	110.550***	135.050***	145.240***
LR Test (df = 4)	154.550***	205.332***	212.114***
Score (Logrank) Test (df = 4)	125.664***	157.052***	153.576***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.17 – Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (logarithme du nombre moyen de concurrents génériques)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Rapport des prix	0.0231	1	0.8792	0.0027	1	0.9584	0.4865	1	0.4855
Logarithme du nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.0664	1	0.7967	1.2465	1	0.2642	0.5503	1	0.4582
Taux de remboursement moyen sur la période	0.2793	1	0.5972	0.0064	1	0.9360	1.1453	1	0.2845
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	2.3980	1	0.1215	0.0989	1	0.7532	3.4200	1	0.0644
Modèle global	3.0513	4	0.5493	1.3340	4	0.8556	6.0057	4	0.1987

C.1.7 MODÈLE AVEC LE LOGARITHME DU RAPPORT DES PRIX ET DU NOMBRE MOYEN DE CONCURRENTS GÉNÉRIQUES SUR LA PÉRIODE

Tableau C.18 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (logarithme du nombre moyen de concurrents génériques et du rapport de prix)

	Durée pour :		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Logarithme du rapport des prix	-2.640*** (0.359)	-3.591*** (0.424)	-4.630*** (0.489)
Logarithme du nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.569*** (0.084)	0.803*** (0.098)	0.839*** (0.120)
Taux de remboursement moyen sur la période	-0.806** (0.352)	-1.076*** (0.348)	-1.351*** (0.406)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-0.794*** (0.245)	-0.886*** (0.307)	-0.792** (0.351)
Observations	392	392	392
R ²	0.337	0.416	0.418
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-979.715	-875.780	-692.727
Wald Test (df = 4)	117.920***	142.790***	154.620***
LR Test (df = 4)	161.245***	210.924***	211.900***
Score (Logrank) Test (df = 4)	132.168***	164.480***	163.847***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.19 – Tests de l’hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (logarithme du nombre moyen de concurrents génériques et du rapport de prix)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Logarithme du rapport des prix	0.5978	1	0.4394	0.3072	1	0.5794	0.0724	1	0.7879
Logarithme du nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.1575	1	0.6915	1.3576	1	0.2440	0.7523	1	0.3857
Taux de remboursement moyen sur la période	0.2424	1	0.6225	0.0018	1	0.9660	1.0929	1	0.2958
La molécule jouit d’un statut spécial (ref : Non)	2.1292	1	0.1445	0.0282	1	0.8665	3.7825	1	0.0518
Modèle global	3.4265	4	0.4891	1.5269	4	0.8219	6.2256	4	0.1829

C.1.8 MODÈLE AVEC INCLUSION DE LA VARIABLE INDICATRICE DES MALADIES CHRONIQUES

Tableau C.20 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (avec prise en compte des maladies chroniques)

	<i>Durée pour :</i>		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Rapport des prix	-0.044*** (0.006)	-0.063*** (0.008)	-0.084*** (0.009)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.143*** (0.021)	0.170*** (0.020)	0.156*** (0.021)
Taux de remboursement moyen sur la période	-0.959*** (0.354)	-1.200*** (0.356)	-1.497*** (0.418)
La molécule jouit d’un statut spécial (ref : Non)	-0.732*** (0.246)	-0.861*** (0.310)	-0.787** (0.361)
La molécule traite une maladie chronique (ref : Oui)	-0.007 (0.143)	0.184 (0.162)	0.090 (0.183)
Observations	392	392	392
R ²	0.324	0.402	0.412
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-983.473	-880.532	-694.582
Wald Test (df = 5)	113.110***	138.900***	148.470***
LR Test (df = 5)	153.730***	201.419***	208.191***
Score (Logrank) Test (df = 5)	128.757***	160.634***	160.008***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.21 – Tests de l’hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (avec prise en compte des maladies chroniques)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Rapport des prix	0.0010	1	0.9753	0.0335	1	0.8547	0.6741	1	0.4116
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	1.1745	1	0.2785	0.0017	1	0.9673	0.0110	1	0.9164
Taux de remboursement moyen sur la période	0.0958	1	0.7569	0.0025	1	0.9601	2.0175	1	0.1555
La molécule jouit d’un statut spécial (ref : Non)	2.9961	1	0.0835	0.1087	1	0.7416	3.6020	1	0.0577
La molécule traite une maladie chronique (ref : Oui)	0.6357	1	0.4253	0.0192	1	0.8897	5.4237	1	0.0199
Modèle global	5.1090	5	0.4027	0.1615	5	0.9995	11.3203	5	0.0454

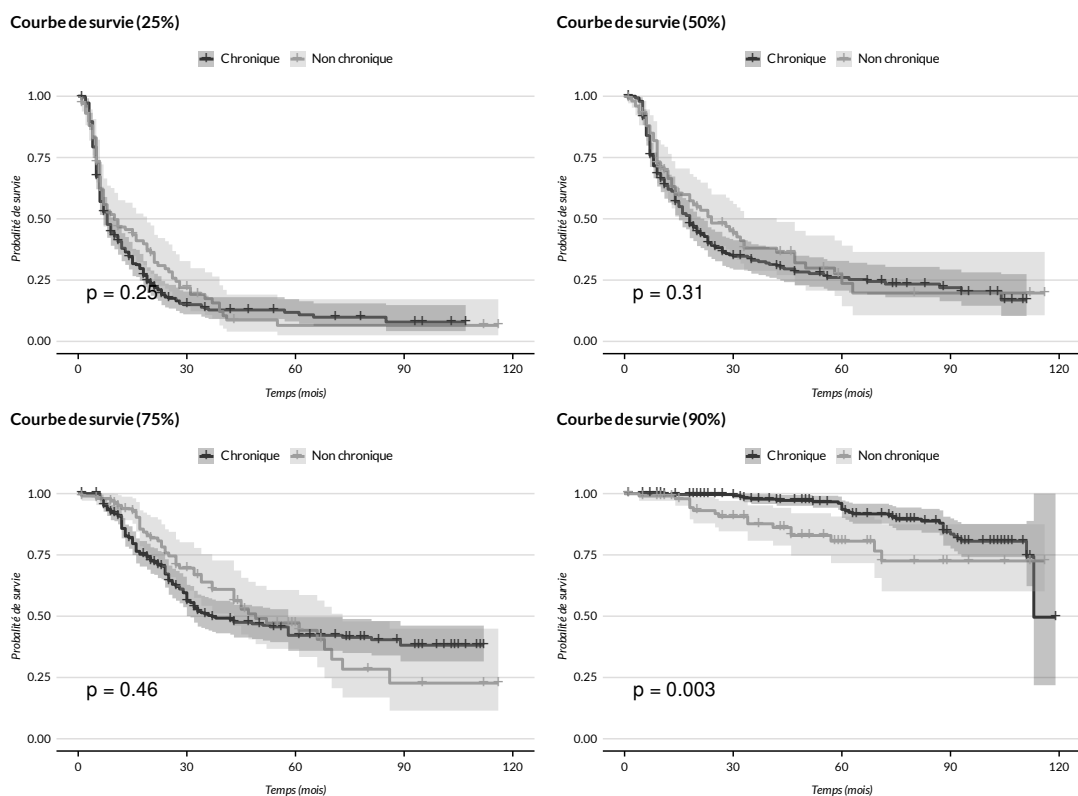


Figure C.1 – Courbes de survie différenciées par le type de maladies

C.1.9 MODÈLE AVEC LE SEUIL DU CHIFFRE D'AFFAIRES : LES QUARTILES

Tableau C.22 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois évènements (prise en compte de la taille du marché (quartiles))

	Durée pour :		
	Perte de 25% du marché (1)	Perte de 50% du marché (2)	Perte de 75% du marché (3)
Rapport des prix	-0.045*** (0.006)	-0.059*** (0.008)	-0.084*** (0.009)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.101*** (0.022)	0.124*** (0.021)	0.141*** (0.023)
Taux de remboursement moyen sur la période	-1.331*** (0.361)	-1.540*** (0.362)	-1.564*** (0.421)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-0.785*** (0.248)	-0.822*** (0.310)	-0.745** (0.351)
Seuil du marché : quartiles (ref : ≤25%)			
25%-50%	0.096 (0.174)	0.136 (0.205)	0.170 (0.242)
50%-75%	0.707*** (0.180)	0.504** (0.205)	0.236 (0.236)
>75%	1.013*** (0.190)	0.828*** (0.218)	0.341 (0.248)
Observations	392	392	392
R ²	0.386	0.426	0.415
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-964.844	-872.605	-693.710
Wald Test (df = 7)	147.920***	160.620***	149.350***
LR Test (df = 7)	190.987***	217.275***	209.934***
Score (Logrank) Test (df = 7)	166.674***	186.424***	162.594***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.23 – Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (prise en compte de la taille du marché (quartiles))

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Rapport des prix	0.1163	1	0.7331	0.2019	1	0.6532	0.7030	1	0.4018
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	2.7147	1	0.0994	0.0053	1	0.9420	0.0120	1	0.9129
Taux de remboursement moyen sur la période	0.0280	1	0.8671	0.1020	1	0.7495	1.9889	1	0.1585
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	3.2484	1	0.0715	0.2338	1	0.6287	3.4215	1	0.0644
Seuil du marché : quartiles (ref : <25%)	2.3323	3	0.5064	10.9051	3	0.0123	17.4144	3	0.0006
Modèle global	10.3896	7	0.1675	11.7800	7	0.1080	23.2802	7	0.0015

C.1.10 MODÈLE AVEC LE SEUIL DU CHIFFRE D'AFFAIRES : MÉDIANE

Tableau C.24 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois événements (prise en compte de la taille du marché (médiane))

	Durée pour :		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Rapport des prix	-0.044*** (0.006)	-0.059*** (0.008)	-0.084*** (0.009)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.105*** (0.022)	0.133*** (0.021)	0.145*** (0.023)
Taux de remboursement moyen sur la période	-1.260*** (0.360)	-1.475*** (0.362)	-1.525*** (0.415)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-0.800*** (0.248)	-0.834*** (0.309)	-0.748** (0.350)
Seuil du marché : médiane (ref : $\leq 50\%$)			
>50%	0.783*** (0.134)	0.558*** (0.153)	0.189 (0.170)
Observations	392	392	392
R ²	0.380	0.420	0.414
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-966.615	-874.462	-694.080
Wald Test (df = 5)	144.560***	155.500***	149.670***
LR Test (df = 5)	187.445***	213.560***	209.194***
Score (Logrank) Test (df = 5)	162.816***	180.385***	162.270***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.25 – Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (prise en compte de la taille du marché (médiane))

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Rapport des prix	0.0726	1	0.7876	0.1493	1	0.6992	0.6641	1	0.4151
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	2.1106	1	0.1463	0.0173	1	0.8955	0.0184	1	0.8920
Taux de remboursement moyen sur la période	0.0443	1	0.8333	0.1572	1	0.6918	2.0009	1	0.1572
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	3.1722	1	0.0749	0.1703	1	0.6799	3.4959	1	0.0615
Seuil du marché : médiane (ref : $\leq 50\%$)	0.0034	1	0.9534	1.0021	1	0.3168	5.6617	1	0.0173
Modèle global	6.6811	5	0.2455	1.3175	5	0.9331	12.2003	5	0.0321

Tableau C.26 – Ratio des risques pour le modèle 3.1 (prise en compte de la taille du marché (médiane))

	Perte de 25% de parts de marché		Perte de 50% de parts de marché		Perte de 75% de parts de marché	
	exp(β)	exp(- β)	exp(β)	exp(- β)	exp(β)	exp(- β)
Rapport des prix	0.9568	1.0451	0.9431	1.0604	0.9197	1.0873
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	1.1106	0.9004	1.1424	0.8753	1.1555	0.8654
Taux de remboursement moyen sur la période	0.2835	3.5271	0.2288	4.3706	0.2175	4.5974
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	0.4492	2.2263	0.4341	2.3035	0.4732	2.1134
Seuil du marché : médiane (ref : $\leq 50\%$)	2.1870	0.4573	1.7473	0.5723	1.2079	0.8279

C.1.11 MODÈLE AVEC UNE VARIABLE INDICATRICE POUR L'ANNÉE 2012

Tableau C.27 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois événements (indicatrice de concurrence avant et après 2012)

	Durée pour :		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Rapport des prix	-0.042*** (0.006)	-0.059*** (0.008)	-0.092*** (0.010)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.171*** (0.024)	0.203*** (0.024)	0.139*** (0.022)
Taux de remboursement moyen sur la période	-1.116*** (0.362)	-1.541*** (0.374)	-1.500*** (0.419)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-0.755*** (0.246)	-0.855*** (0.308)	-0.682* (0.351)
La concurrence générique est arrivé après 2012 (ref:Non)	0.395** (0.163)	0.548*** (0.191)	-0.402** (0.191)
Observations	392	392	392
R ²	0.335	0.413	0.418
Max. Possible R ²	0.996	0.993	0.983
Log Likelihood	-980.413	-876.880	-692.539
Wald Test (df = 5)	120.300***	148.070***	145.340***
LR Test (df = 5)	159.849***	208.724***	212.278***
Score (Logrank) Test (df = 5)	136.184***	167.507***	160.612***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.28 – Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (indicatrice de concurrence avant et après 2012)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Rapport des prix	0.1307	1	0.7177	0.0662	1	0.7969	0.6889	1	0.4065
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	2.9416	1	0.0863	0.0282	1	0.8666	0.0556	1	0.8136
Taux de remboursement moyen sur la période	0.0064	1	0.9362	0.6821	1	0.4089	1.2212	1	0.2691
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	3.1075	1	0.0779	0.1473	1	0.7011	2.7715	1	0.0960
La concurrence générique est arrivé après 2012 (ref:Non)	11.9025	1	0.0006	18.0268	1	0.0000	10.0096	1	0.0016
Modèle global	16.9123	5	0.0047	27.2143	5	0.0001	14.9546	5	0.0106

C.1.12 MODÈLE AVEC L'ÉCHANTILLON 2013-2019

Tableau C.29 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois événements (échantillon 2013-2019)

	Durée pour :		
	Perte de 25% du marché	Perte de 50% du marché	Perte de 75% du marché
	(1)	(2)	(3)
Rapport des prix	-0.036*** (0.007)	-0.041*** (0.009)	-0.051*** (0.012)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.199*** (0.042)	0.260*** (0.040)	0.187*** (0.038)
Taux de remboursement moyen sur la période	-0.769* (0.458)	-1.838*** (0.521)	-2.402*** (0.668)
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	-0.482* (0.266)	-0.319 (0.331)	-0.310 (0.386)
Observations	252	252	252
R ²	0.253	0.292	0.240
Max. Possible R ²	0.992	0.981	0.931
Log Likelihood	-578.460	-458.802	-302.501
Wald Test (df = 4)	60.160***	74.100***	58.310***
LR Test (df = 4)	73.584***	87.024***	69.235***
Score (Logrank) Test (df = 4)	66.914***	83.955***	63.929***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

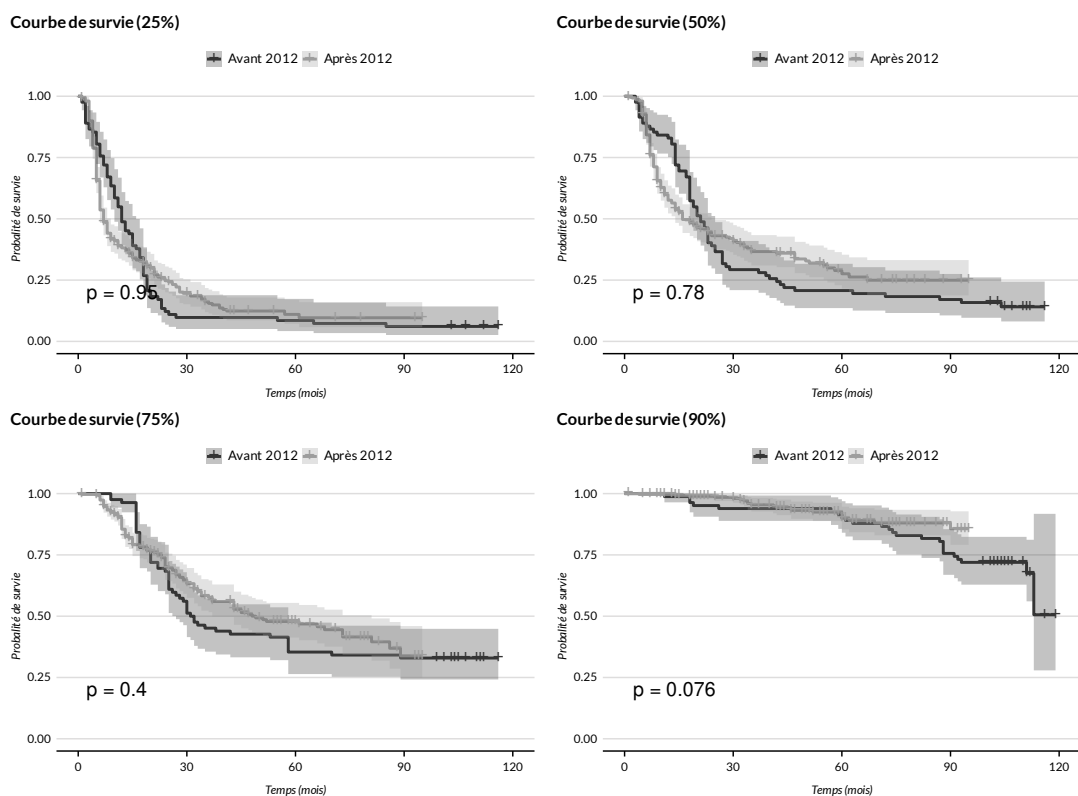


Figure C.2 – Courbes de survie différenciées par l'année d'arrivée de la concurrence (2012)

Tableau C.30 – Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (échantillon 2013-2019)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Rapport des prix	0.2820	1	0.5954	1.7768	1	0.1825	0.3093	1	0.5781
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.5855	1	0.4442	0.0561	1	0.8128	2.6161	1	0.1058
Taux de remboursement moyen sur la période	2.0029	1	0.1570	0.2604	1	0.6099	0.0044	1	0.9474
La molécule jouit d'un statut spécial (ref : Non)	0.1790	1	0.6722	4.1618	1	0.0413	10.9223	1	0.0010
Modèle global	2.9493	4	0.5664	6.2086	4	0.1841	12.2849	4	0.0154

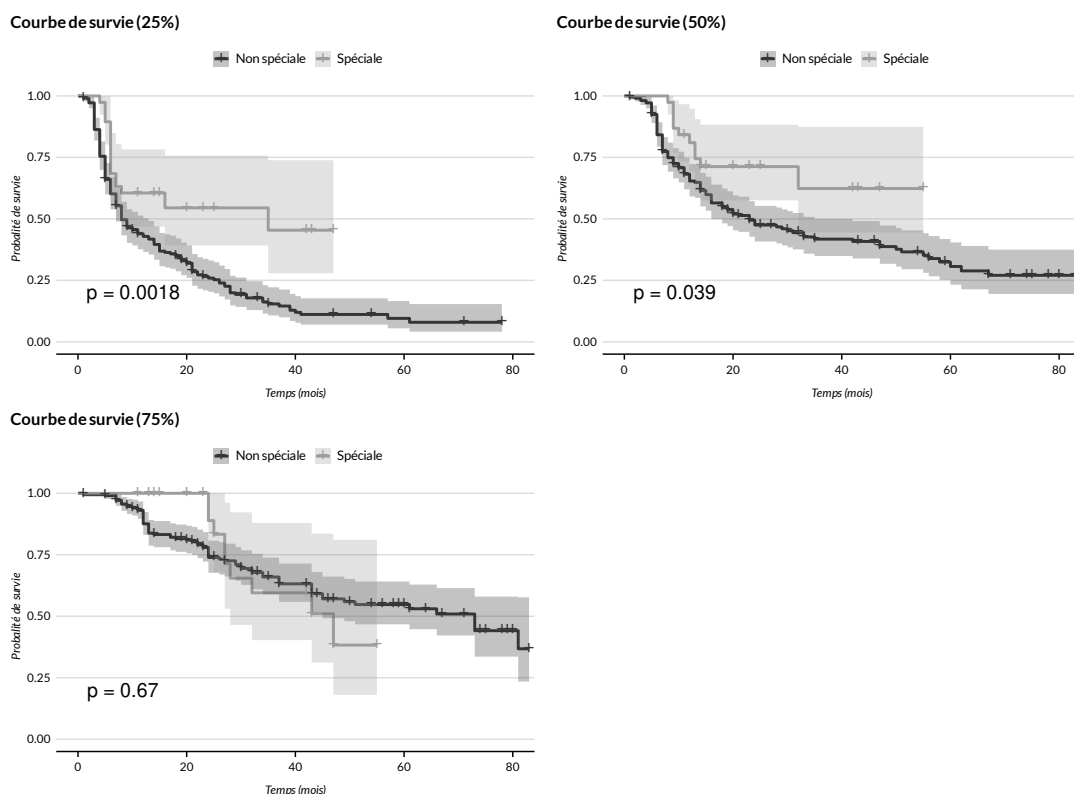


Figure C.3 – Courbes de survie différenciées suivant le type de molécule (échantillon 2013-2019)

Tableau C.31 – Estimations du modèle 3.1 pour les trois événements (échantillon 2013-2019 sans les molécules spéciales)

	Durée pour :		
	Perte de 25% du marché (1)	Perte de 50% du marché (2)	Perte de 75% du marché (3)
Rapport des prix	-0.037*** (0.007)	-0.041*** (0.009)	-0.051*** (0.012)
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.202*** (0.042)	0.261*** (0.040)	0.178*** (0.036)
Taux de remboursement moyen sur la période	-0.838* (0.461)	-1.891*** (0.521)	-2.444*** (0.671)
Observations	252	252	252
R ²	0.242	0.289	0.238
Max. Possible R ²	0.992	0.981	0.931
Log Likelihood	-580.283	-459.303	-302.842
Wald Test (df = 3)	58.870***	74.620***	58.330***
L.R. Test (df = 3)	69.939***	86.024***	68.552***
Score (Logrank) Test (df = 3)	65.160***	83.955***	63.722***

Note :

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tableau C.32 – Tests de l'hypothèse de risques proportionnels pour les trois modèles (échantillon 2013-2019 sans les molécules spéciales)

	Perte de 25% de parts de marché			Perte de 50% de parts de marché			Perte de 75% de parts de marché		
	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur	χ^2	degrés de liberté	p-valeur
Rapport des prix	0.2592	1	0.6107	1.8911	1	0.1691	0.2493	1	0.6176
Nombre moyen de concurrents génériques sur la période	0.7775	1	0.3779	0.0322	1	0.8576	2.5488	1	0.1104
Taux de remboursement moyen sur la période	2.0118	1	0.1561	0.3146	1	0.5749	0.0003	1	0.9872
Modèle global	2.9354	3	0.4017	2.4609	3	0.4824	3.1527	3	0.3687

D

Annexe du chapitre 4

D.1 RÉSULTATS DES ESTIMATIONS DE L'ÉQUATION D'ÉVOLUTION DES PARTS DE MARCHÉ

Tableau D.1 – Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 1

No	médicament	groupe	spécification	lambda	alpha	beta	gamma	RSS
1	actonel 35 mg (acide risédronique)	g4	1	-0.010388**	-0.35104**	0.204163***	-	0.441773
2	aerius 5 mg (desloratadine)	g1	3	0.116296***	0.214331***	0.0493***	-0.108645***	0.077304
3	aerius 5 mg (desloratadine)	g3	2	0.064386**	0.196273	0.120803***	-0.024362***	0.100773
4	aprovel 150 mg (irbesartan)	g1	2	-0.267126***	-4.447916***	0.143524*	0.181211***	0.038272
5	aprovel 150 mg (irbesartan)	g4	2	-0.064376***	-2.459517***	0.164275***	0.076044***	0.078835
6	aprovel 300 mg (irbesartan)	g2	2	-0.197239***	-4.359897***	0.152542**	0.174626***	0.032898
7	aprovel 300 mg (irbesartan)	g5	1	-0.043933***	-1.500291***	0.161459***	-	0.074392
8	aprovel 75 mg (irbesartan)	g3	3	-0.326265***	-6.906547***	0.158531**	2.044574***	0.055031
9	aprovel 75 mg (irbesartan)	g6	2	-0.081041***	-2.494451***	0.163332**	0.095867***	0.074950
10	arava 10 mg (leflunomide)	g1	1	0.000675***	-0.034156***	0.547863***	-	0.018235
11	arava 20 mg (leflunomide)	g2	1	0.000471***	-0.03529***	0.520966***	-	0.017865
12	atacand 4 mg (candesartan cilexetil)	g6	2	-0.072657***	-1.538762***	0.101809***	0.037268***	0.053689
13	atacand/kenzen 16 mg (candesartan cilexetil)	g5	2	-0.037188***	-1.367471***	0.169968***	0.040958***	0.073374
14	atacand/kenzen 32 mg (candesartan cilexetil)	g2	2	0.003996***	-0.403134***	0.171139***	0.029025***	0.101234
15	atacand/kenzen 8 mg (candesartan cilexetil)	g7	1	-0.037475***	-0.839135***	0.177853***	-	0.106120
16	avodart 0,5 mg (dutasteride)	g1	3	-0.093981**	-1.404901***	0.159408***	0.264689***	0.107560
17	azopt 10 mg/ml (brinzolamide)	g1	1	0.015967***	-0.10008***	0.534305***	-	0.010930
18	cellcept 250 mg (mycophenolate mofetil)	g2	2	0.001355***	0.007073**	0.874542**	-0.002026***	0.028716
19	cellcept 500 mg (mycophenolate mofetil)	g1	2	0.002242**	0.039368***	0.829729***	-0.005074***	0.066188
20	cokenzen/hytacand 16 mg/12,5 mg (candesartan cilexetil, hydrochlorothiazide)	g1	2	-0.058419***	-0.732951***	0.223762***	0.015883***	0.050746
21	cokenzen/hytacand 16 mg/12,5 mg (candesartan cilexetil, hydrochlorothiazide)	g3	2	0.003137***	-0.181479***	0.199852***	0.0093***	0.053069
22	cokenzen/hytacand 8 mg/12,5 mg (candesartan cilexetil, hydrochlorothiazide)	g2	2	-0.08598***	-1.126793***	0.210081***	0.041161***	0.076194
23	cokenzen/hytacand 8 mg/12,5 mg (candesartan cilexetil, hydrochlorothiazide)	g4	2	-0.015015***	-0.51006***	0.211635***	0.010249***	0.047538
24	comtan 200 mg (entacapone)	g1	1	0.000264***	-0.014476***	0.403716***	-	0.112177
25	cotriatec (ramipril, hydrochlorothiazide)	g1	2	0.002916***	0.050455***	0.138859***	-0.01619***	0.057326
26	cymbalta 30 mg (duloxetine)	g1	1	0.017717**	-0.035874**	0.439964***	-	0.169653
27	différine 0,1 p. 100 (adapalène)	g1	1	-0.007887***	-0.025996***	0.147104***	-	0.109033
28	ebixa 10 mg (chlorhydrate de memantine)	g1	3	-0.009121**	-0.353175***	0.117344***	-0.024052***	0.027124
29	ebixa 20 mg (chlorhydrate de memantine)	g2	1	-0.009174***	-0.408218***	0.13082***	-	0.028907
30	evista/optruma 60 mg (chlorhydrate de raloxifène)	g1	3	0.003686***	0.03236***	0.181102***	-0.030581***	0.076039
31	evista/optruma 60 mg (chlorhydrate de raloxifène)	g2	3	0.000947***	0.02493***	0.18331***	-0.02673***	0.041123
32	exelon 1,5 mg (rivastigmine)	g6	2	0.000734***	0.033413***	0.381877***	-0.013691***	0.179708
33	exelon 4,5 mg (rivastigmine)	g7	2	0.00066***	0.025519***	0.324766***	-0.011361***	0.170910
34	exelon 6 mg (rivastigmine)	g8	2	0.000416***	0.015547***	0.27443***	-0.008494***	0.260510
35	ezetrol 10 mg (ezetimibe)	g3	1	-0.021861***	-1.282191***	0.188269***	-	0.008508
36	glucor 100 mg (acarbose)	g2	2	0.012271***	0.004174	0.140993***	-0.010871***	0.511770
37	glucor 50 mg (acarbose)	g2	2	0.010726***	-0.004239	0.109511***	-0.007857***	0.559951
38	inexium 20 mg (esomeprazole)	g1	3	0.019413***	-0.333866***	0.014518**	0.105636***	0.133595
39	inexium 20 mg (esomeprazole)	g4	3	0.01216***	-0.401223***	0.139671***	0.130152***	0.099503
40	iperten 10 mg (chlorhydrate de manidipine)	g1	2	-0.011065***	-0.267523***	0.177261***	0.023117***	0.192147
41	iperten 10 mg (chlorhydrate de manidipine)	g3	2	-0.008245***	-0.356582***	0.187063***	0.028416***	0.229279
42	iperten 20 mg (chlorhydrate de manidipine)	g2	1	-0.009728***	-0.10999***	0.171103***	-	0.281882
43	iperten 20 mg (chlorhydrate de manidipine)	g4	2	-0.016878***	-0.525088***	0.191479***	0.035962***	0.257921
44	ixel 50 mg (chlorhydrate de milnacipran)	g2	2	-0.000532***	-0.019773***	0.174227***	-0.001314***	0.045812
45	ixprim/zaldiar 37,5 mg/325 mg (chlorhydrate de tramadol, paracétamol)	g1	3	1.076923***	5.873645***	0.12453***	-1.984877***	0.009972
46	keppra 1 000 mg (levetiracetam)	g4	2	0.00036***	-0.065476***	0.738484***	0.00287***	0.023648
47	keppra 100 mg/ml (levetiracetam)	g6	1	-0.00045***	-0.040151***	0.735599***	-	0.006760
48	keppra 250 mg (levetiracetam)	g2	3	0.002554***	0.001917	0.516371***	-0.017397***	0.034243
49	keppra 500 mg (levetiracetam)	g5	2	0.000841***	-0.068902***	0.520022***	0.002282***	0.032566
50	kivexa (abacavir, lamivudine)	g1	3	0.000332***	-0.044752	0.318694***	-0.038656***	0.002676

Tableau D.2 – Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 1(suite)

No	médicament	groupe	spécification	lambda	alpha	beta	gamma	RSS
51	lercan/zanidip 10 mg (chlorhydrate de lercanidipine)	g1	3	-0.020659***	-1.680131***	0.106787***	0.564584***	0.144839
52	lercapress/zanextra 20 mg/10 mg (maleate d'enalapril, chlorhydrate de lercanidipine)	g1	3	-0.002141**	0.031184	0.306511***	-0.062533***	0.000954
53	loceryl 5 % (amorolfine)	g1	2	-0.013019**	-0.295679***	0.049104***	0.011608***	0.114765
54	lumigan 0,3 mg/ml (bimatoprost)	g1	2	-0.008403**	-0.123556***	0.628804***	0.015991**	0.009290
55	lyrica 100 mg (pregabaline)	g6	3	0.00692**	0.118863***	0.162625***	-0.034216***	0.034274
56	lyrica 150 mg (pregabaline)	g5	3	0.001854***	0.023842	0.170658***	-0.032264***	0.028489
57	lyrica 200 mg (pregabaline)	g8	2	0.000974**	0.017761	0.233881***	-0.007842***	0.019553
58	lyrica 300 mg (pregabaline)	g7	3	0.000541***	0.007532	0.228281***	-0.028045***	0.023551
59	lyrica 75 mg (pregabaline)	g3	3	0.014274**	0.184433***	0.154758***	-0.041012***	0.038453
60	malarone (atovaquone, chlorhydrate de proguanil)	g2	2	0.190999***	1.127941***	0.205634***	-0.087334***	0.935679
61	micardis/pritor 40 mg (telmisartan)	g1	3	0.04455***	7.126509***	0.194145***	-2.977309***	0.094253
62	micardis/pritor 40 mg (telmisartan)	g3	2	0.006169**	-0.870703***	0.170548***	0.06902***	0.094147
63	micardis/pritor 80 mg (telmisartan)	g2	2	0.036863***	3.365947***	0.20131***	-0.308987***	0.057305
64	micardis/pritor 80 mg (telmisartan)	g4	2	0.010404**	2.730077***	0.189521***	-0.251811***	0.054971
65	micardisplus/pritorplus 40/12,5 mg (telmisartan, hydrochlorothiazide)	g1	1	0.018019**	-0.038669***	0.220083***	-	0.067742
66	micardisplus/pritorplus 40/12,5 mg (telmisartan, hydrochlorothiazide)	g4	1	0.005473***	-0.039723***	0.204343***	-	0.071208
67	micardisplus/pritorplus 80 mg/25 mg (telmisartan, hydrochlorothiazide)	g3	1	0.014186***	-0.053789***	0.217676***	-	0.062695
68	micardisplus/pritorplus 80 mg/25 mg (telmisartan, hydrochlorothiazide)	g5	1	0.004492**	-0.062695***	0.207366***	-	0.055451
69	micardisplus/pritorplus 80/12,5 mg (telmisartan, hydrochlorothiazide)	g2	1	0.016408***	-0.04704***	0.218633***	-	0.077541
70	micardisplus/pritorplus 80/12,5 mg (telmisartan, hydrochlorothiazide)	g6	1	0.004945**	-0.063822***	0.223353***	-	0.056920
71	mupiderm 2 p. 100 (mupirocine)	g1	1	0.064161***	-0.077648***	0.126522***	-	0.113037
72	naramig 2,5 mg (chlorhydrate de naratriptan)	g2	1	-0.016066***	-0.416859***	0.321512***	-	0.074068
73	noctamide 2 mg (lormetazepam)	g2	1	0.05503**	-0.031374**	0.091645***	-	0.088510
74	novonorm 0,5 mg (repaglinide)	g3	2	-0.009801***	-0.060821***	0.09909***	-0.003628***	0.158725
75	novonorm 1 mg (repaglinide)	g5	2	-0.00913***	-0.063867***	0.105***	-0.003588***	0.136298
76	novonorm 1 mg (repaglinide)	g7	2	-0.002372**	-0.039505	0.098262***	-0.005097***	0.207681
77	novonorm 2 mg (repaglinide)	g4	2	-0.00771**	-0.049513	0.121706***	-0.004397***	0.136276
78	oxynorm/oxynormoro 20 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	g4	1	0.00175**	-0.015821**	0.720059***	-	0.001989
79	pariet 10 mg (rabéprazole sodique)	g1	2	-0.168897***	-0.980795***	0.043457***	0.028487***	0.051193
80	pariet 10 mg (rabéprazole sodique)	g3	2	-0.183778***	-1.801744***	0.16015***	0.051142***	0.019323
81	pariet 20 mg (rabéprazole sodique)	g2	3	-0.040413***	-1.35632***	0.068788***	0.434707***	0.073790
82	procoralan 7,5 mg (ivabradine)	g1	1	-0.012324**	-0.450348***	0.364032***	-	0.007279
83	renagel/renvela 800 mg (sevelamer)	g1	1	-0.001657***	-0.145021***	0.625913***	-	0.007731
84	rilutek 50 mg (riluzole)	g2	2	0.000111**	-0.307263***	0.330283***	0.03323***	0.122322
85	stalevo 125 mg/31,25 mg/200 mg (levodopa, carbidopa, entacapone)	g4	3	-0.001763***	-0.31915***	0.767404***	0.120331***	0.002169
86	tahor 10 mg (atorvastatine calcique trihydratee)	g1	1	-0.123601***	-1.06862***	0.400726***	-	0.120279
87	tahor 10 mg (atorvastatine calcique trihydratee)	g9	1	-0.029632***	-0.921606***	0.090903***	-	0.031187
88	tahor 20 mg (atorvastatine calcique trihydratee)	g10	1	-0.014793***	-0.870268***	0.086334***	-	0.040493
89	tahor 20 mg (atorvastatine calcique trihydratee)	g2	1	-0.063909***	-1.039675***	0.412746***	-	0.162262
90	tahor 40 mg (atorvastatine calcique trihydratee)	g11	2	-0.013733***	-1.422108***	0.085441***	0.04079***	0.035521
91	tahor 40 mg (atorvastatine calcique trihydratee)	g3	1	-0.044006***	-0.866651***	0.403453***	-	0.119429
92	tahor 80 mg (atorvastatine calcique trihydratee)	g12	3	-0.007723***	0.360992	0.084289***	-0.410699***	0.052694
93	tahor 80 mg (atorvastatine calcique trihydratee)	g4	3	0.020203***	-0.162379***	0.373041***	0.110357***	0.165303
94	tavanic 500 mg (levofloxacine hemihydrate)	g1	2	0.006657**	-0.295459***	0.072583***	0.015532***	0.125619
95	tenstaten 50 mg (chlorhydrate de cicletanine)	g1	1	-0.04277***	-0.191714**	0.295894***	-	0.195256
96	tenstaten 50 mg (chlorhydrate de cicletanine)	g2	1	-0.016712***	-0.198807***	0.335778***	-	0.221676
97	truvada (emtricitabine, tenofovir disoproxil)	g1	2	0.001378***	0.231296**	0.199623***	-0.021287**	0.007605
98	viramune 400 mg (nevirapine)	g2	2	-0.031784**	-1.829532**	0.342516***	0.009019***	0.002107
99	wystamm 10 mg (rupatadine)	g2	1	-0.026242***	-0.231592***	0.244923***	-	0.005379
100	xalatan 50 microgrammes/ml (latanoprost)	g1	2	0.021276***	0.704866***	0.417068***	-0.072776***	0.238343
101	xalatan 50 microgrammes/ml (latanoprost)	g2	2	0.008152***	-0.298945***	0.451596***	0.023369***	0.433172
102	xeroquel lp 300 mg (quetiapine)	g3	2	-0.003327***	-0.168366***	0.105068***	0.00241***	0.021944
103	xeroquel lp 400 mg (quetiapine)	g4	1	-0.001761***	-0.138171***	0.116103***	-	0.036437
104	xeroquel lp 400 mg (quetiapine)	g6	1	-0.000658***	-0.140021***	0.139651***	-	0.025551
105	xeroquel lp 50 mg (quetiapine)	g2	1	-0.006196***	-0.137125***	0.120557***	-	0.050222

Tableau D.3 – Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 2

No	médicament	groupe	spécification	lambda	alpha	beta	gamma	RSS
1	abilify 10 mg (aripiprazole)	g1	1	0.002556	-0.125121***	0.130785***	-	0.038982
2	abilify 15 mg (aripiprazole)	g2	2	0.000483	-0.189084***	0.126606***	0.005785**	0.026792
3	abilify 5 mg (aripiprazole)	g3	2	-0.000188	-0.297165***	0.140655***	0.015373***	0.059447
4	actonel 5 mg (acide risedronique)	g2	1	0.000037	-0.019264***	0.326521***	-	0.074247
5	actonel 75 mg (acide risedronique),	g3	2	0.003463	0.038626	0.207279***	-0.01365***	0.193898
6	actonel 75 mg (risedronate monosodique)	g5	2	0.000665	0.023241	0.197612***	-0.011533***	0.080344
7	almogran 12.5 mg (almotriptan)	g1	3	-0.000428	-0.164536***	0.242888***	0.035735***	0.046432
8	almogran 12.5 mg (almotriptan)	g2	3	-0.004541	-0.298757***	0.293785***	0.057074***	0.028076
9	aricept 10 mg (chlorhydrate de donepezil)	g1	3	0.000461	1.149879***	0.169297***	-0.500833***	0.027325
10	aricept 5 mg (chlorhydrate de donepezil)	g2	3	0.003858	0.415747***	0.171676***	-0.184653***	0.039949
11	arimidex 1 mg (anastrozole)	g2	3	-0.000537	-2.622613***	0.340955***	0.897579***	0.159593
12	arimidex 1 mg (anastrozole)	g3	1	-0.000094	-0.058944***	0.330773***	-	0.192152
13	atacand/kenzen 16 mg (candesartan cilexetil)	g1	3	-0.044754	2.12598**	0.187001***	-1.153859***	0.074895
14	atacand/kenzen 4 mg (candesartan cilexetil)	g3	2	0.035251	0.968812	0.211697***	-0.103027***	0.073665
15	atacand/kenzen 8 mg (candesartan cilexetil)	g4	3	-0.032094	0.60973	0.18397***	-0.449081***	0.077198
16	azilect 1 mg (rasagiline)	g1	3	-0.000238	-0.291483***	0.429127***	0.064113***	0.005894
17	baraclude 0,5 mg (entecavir)	g1	2	-0.000101	-0.153442***	0.367966***	0.0028***	0.002375
18	baraclude 1 mg (entecavir)	g2	1	-0.000014	-0.133597***	0.488153***	-	0.007109
19	celebrex 100 mg (celecoxib)	g1	1	0.006014	-0.130675***	0.170265***	-	0.053657
20	celebrex 200 mg (celecoxib)	g2	1	0.005078	-0.203581***	0.134133***	-	0.053409
21	coaprovel 150 mg/12,5 mg (irbesartan, hydrochlorothiazide)	g1	1	0.008354	-0.08074**	0.176442***	-	0.100298
22	coaprovel 150 mg/12,5 mg (irbesartan, hydrochlorothiazide)	g2	2	0.004325	-0.006676	0.196663***	-0.004821**	0.146847
23	coaprovel 300 mg/12,5 mg (irbesartan, hydrochlorothiazide)	g2	2	0.006594	-0.03466	0.183285***	-0.006197***	0.082529
24	coaprovel 300 mg/12,5 mg (irbesartan, hydrochlorothiazide)	g5	2	0.002396	-0.004914	0.182893***	-0.008568***	0.086137
25	coaprovel 300 mg/25 mg (irbesartan, hydrochlorothiazide)	g3	2	0.006154	-0.022148	0.183396***	-0.0081**	0.168946

Tableau D.4 – Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 2 (suite)

No	médicament	groupe	specification	lambda	alpha	beta	gamma	RSS
26	coaprovel 300 mg/25 mg (irbesartan, hydrochlorothiazide)	g6	2	0.000632	-0.042624	0.182304***	-0.00962***	0.171401
27	combivir 150 mg/300 mg (lamivudine, zidovudine)	g1	3	0.000058	-0.046158***	0.432686***	0.011718**	0.097537
28	comtan 200 mg (entacapone)	g2	1	0.00016	-0.033334**	0.562281***	-	0.057843
29	coveram 10 mg/10 mg (perindopril, amlodipine)	g3	1	-0.001254	-0.182837***	0.098273**	-	0.018478
30	coveram 10 mg/10 mg (perindopril, amlodipine)	g7	1	-0.003306	-0.182945**	0.818602***	-	0.002730
31	coveram 5 mg/10 mg (perindopril, amlodipine)	g1	1	-0.004725	-0.097616***	0.754994***	-	0.000910
32	coveram 5 mg/10 mg (perindopril, amlodipine)	g5	1	-0.001601	-0.083407***	0.722451***	-	0.001709
33	crestor 10 mg (rosuvastatine)	g2	3	-0.01119	-0.402218***	0.155382**	0.038863***	0.020226
34	crestor 10 mg (rosuvastatine)	g5	3	-0.00283	-0.405243***	0.148058**	0.042949***	0.018116
35	crestor 20 mg (rosuvastatine)	g3	3	-0.005255	-0.334936***	0.163343**	0.03619***	0.017150
36	crestor 20 mg (rosuvastatine)	g6	3	-0.001612	-0.339502***	0.153884***	0.033935***	0.016656
37	crestor 5 mg (rosuvastatine)	g1	3	-0.014898	-0.432887***	0.166407***	0.045711***	0.020684
38	crestor 5 mg (rosuvastatine)	g4	2	-0.005831	-0.46068***	0.165823**	0.010878***	0.015123
39	cymbalta 30 mg (duloxetine)	g2	3	-0.016753	-0.477583**	0.144307***	0.129617***	0.028460
40	cymbalta 60 mg (duloxetine)	g3	1	0.005798	-0.147739**	0.137367***	-	0.017786
41	dotarem 0,5 mmol/ml (acide gadoterique, oxyde de gadolinium)	g3	1	-0.002566	-0.17466**	0.728395**	-	0.003442
42	dotarem 0,5 mmol/ml (acide gadoterique, oxyde de gadolinium)	g4	1	-0.00206	-0.212019***	0.74209***	-	0.004518
43	exelon 3 mg (rivastigmine)	g5	2	0.000471	0.017244	0.348393**	-0.010213***	0.375123
44	femara 2,5 mg (letrozole)	g1	2	0.000231	0.078212**	0.294906***	-0.00921***	0.138516
45	glivec 100 mg (mesilate d'imatinib)	g1	3	-0.000079	-1.472859***	0.41404***	0.546025***	0.011514
46	glivec 400 mg (mesilate d'imatinib)	g2	3	0.000009	-1.531262**	0.47823***	0.573349***	0.007068
47	gonal-f 300 ui/0,5 ml (22 microgrammes/0,5 ml) (follitropine alfa)	g4	2	-0.019427	-0.492127	0.432944***	0.030865***	0.063402
48	inexium 0,5 mg (esomeprazole)	g3	3	0.006022	-0.375728***	0.053877**	0.115025**	0.152058
49	inexium 40 mg (esomeprazole)	g6	3	-0.001587	-0.55149***	0.220075***	0.144849***	0.111521
50	inspra 25 mg (eplerenone)	g3	3	-0.718199	-12.642593	0.200457**	-0.055333**	0.046700
51	inspra 25 mg (eplerenone)	g5	3	-0.81991	-41.251607	0.184322***	-0.026182**	0.042225
52	inspra 50 mg (eplerenone)	g4	3	-0.619133	-10.925428	0.266591***	-0.037453**	0.040378
53	isimig/tigreat 2,5 mg (frovatriptan)	g2	2	-0.204033	-2.710127	0.64367***	-0.026118**	0.025643
54	ixel 25 mg (chlorhydrate de milnacipran)	g1	3	-0.000065	-0.020337***	0.228194***	-0.00336***	0.051017
55	lercan/zanidip 10 mg (chlorhydrate de lercanidipine)	g5	3	-0.001849	-0.926102**	0.10333**	0.311604***	0.137322
56	lercan/zanidip 20 mg (chlorhydrate de lercanidipine)	g2	3	-0.011483	-1.308743***	0.103359**	0.441155***	0.154166
57	lercan/zanidip 20 mg (chlorhydrate de lercanidipine)	g6	3	-0.000377	-0.645569***	0.09205**	0.21367***	0.103278
58	lercapress/zanextra 20 mg/10 mg (maleate d'enalapril, chlorhydrate de lercanidipine)	g1	2	0.00044	0.022433	0.308197***	-0.010167***	0.005095
59	lyrica 25 mg (pregabaline)	g2	3	-1.215321	-6.368912	0.128006**	-0.032153**	0.040896
60	lyrica 25 mg (pregabaline)	g2	3	1.225023	9.580745	0.141329**	-0.021124**	0.054067
61	lyrica 50 mg (pregabaline)	g4	3	-0.658849	-8.63283	0.154545**	-0.032511***	0.047150
62	maxalt 10 mg (benzoate de rizatriptan)	g7	3	-0.001612	-0.162516***	0.262766***	0.043213***	0.193979
63	maxalt/maxaltlyo 10 mg (benzoate de rizatriptan)	g3	1	-0.004467	-0.072442***	0.608843**	-	0.154109
64	modiodal 100 mg (modafinil)	g1	1	0.000488	-0.01046***	0.409166***	-	0.486171
65	naramig 2,5 mg (chlorhydrate de naratriptan)	g1	2	0.001175	-0.291871***	0.224748**	0.024003***	0.094870
66	nebilox/temerit 5 mg (chlorhydrate de nebevivolol)	g1	3	0.008445	-0.751095***	0.137371**	0.268208**	0.241424
67	nebilox/temerit 5 mg (chlorhydrate de nebevivolol)	g3	2	-0.00056	-0.334784**	0.156336**	0.01887***	0.207480
68	novonorm 0,5 mg (repaglinide)	g6	2	-0.001142	-0.014568	0.097145**	-0.005632**	0.268940
69	novonorm 2 mg (repaglinide)	g8	2	-0.002214	-0.029158	0.127982**	-0.006213***	0.265986
70	oxynorm/oxynormoro 10 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	g2	2	0.000201	-0.033687**	0.681938***	0.008975**	0.001307
71	procoralan 5 mg (ivabradine)	g1	1	-0.013856	-0.471494***	0.343062***	-	0.010863
72	reminyl lp 16 mg (galantamine)	g2	3	0.002503	0.196627	0.195958**	-0.122468***	0.053904
73	renvela 2,4 g (carbonate de sevelamer)	g2	3	0.000042	-0.113785***	0.538793***	0.034939***	0.004608
74	rovalcyte 450 mg (valganciclovir)	g2	2	0.000016	-0.03405***	0.388488***	-0.005043**	0.019806
75	seroplex 15 mg (escitalopram)	g4	3	0.103193	8.076843	0.131914**	-3.107867***	0.027487
76	seroplex 20 mg (escitalopram)	g5	3	0.030793	8.430819	0.131622***	-3.432245***	0.023044
77	seroplex 5 mg (escitalopram)	g1	3	0.085481	4.865762	0.278076**	-1.987328***	0.076077
78	seroplex 5 mg (escitalopram)	g2	3	0.30609	8.715399***	0.120505***	-3.148855***	0.023646
79	sifrol 0,18 mg (pramipexole)	g5	2	-0.004861	0.015519	0.514796**	-0.007125**	0.171613
80	sifrol 0,7 mg (pramipexole)	g1	2	-1.262827	-65.260011	0.721301**	0.347495***	0.174723
81	sifrol 0,7 mg (pramipexole)	g9	2	-0.001255	0.069735**	0.638268**	-0.013984***	0.153075
82	singulair 10 mg (montelukast sodique)	g3	3	-0.001331	8.809298	0.136173**	-3.715766***	0.018915
83	stalevo 100 mg/25 mg/200 mg (levodopa, carbidopa, entacapone)	g3	3	-0.000815	-0.237184**	0.748824***	0.065383**	0.002240
84	stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg (levodopa, carbidopa, entacapone)	g5	3	-0.000507	-0.163724**	0.764245***	0.024201**	0.002413
85	stalevo 175 mg/43,75 mg/200 mg (levodopa, carbidopa, entacapone)	g6	3	0.000389	-0.171911***	0.783801**	0.044589**	0.003225
86	stalevo 200 mg/50 mg/200 mg (levodopa, carbidopa, entacapone)	g7	3	-0.000629	-0.269138***	0.764421**	0.081532***	0.002708
87	stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg (levodopa, carbidopa, entacapone)	g1	1	0.000724	-0.096554***	0.752012**	-	0.005368
88	stalevo 75 mg/18,75 mg/200 mg (levodopa, carbidopa, entacapone)	g2	3	0.000311	-0.185569**	0.783253**	0.045135***	0.001943
89	tazocilline 4 g/500 mg (piperacilline, tazobactam)	g2	2	0.003302	0.428871***	0.086596**	-0.147808**	0.888193
90	viramune 200 mg (nevirapine anhydride)	g3	3	0.000021	-0.037428***	0.322442**	0.008935***	0.019794
91	viread 245 mg (fumarate de tenofovir disoproxil)	g5	2	-0.028761	-4.377618	0.379506***	0.03189***	0.003861
92	wystamm 10 mg (rupatadine)	g1	1	0.013037	-0.093895**	0.419207***	-	0.009506
93	xagrid 0,5 mg (anagrelide)	g1	1	0.000184	-0.124002**	0.547893**	-	0.003079
94	xeloda 150 mg (capecitabine)	g1	2	0.001473	0.100364**	0.611014**	-0.018595**	0.037868
95	xeloda 500 mg (capecitabine)	g2	1	0.000084	-0.057716***	0.608358**	-	0.034270
96	xeroquel lp 300 mg (quetiapine)	g5	3	-0.000267	-0.082258***	0.132914***	-0.015752***	0.027076
97	xeroquel lp 50 mg (quetiapine)	g1	2	0.024439	0.064661	0.151141**	-0.017277***	0.194893
98	zofenil 30 mg (zofenopril calcium)	g1	2	-0.01008	-0.034448	0.482364***	-0.037027***	1.065097
99	zofenil 30 mg (zofenopril calcium)	g5	1	-0.003332	-0.086472***	0.4567***	-	0.628766
100	zomig/zomigoro 2,5 mg (zolmitriptan)	g1	2	-0.007131	0.267745**	0.163391***	-0.033425***	0.083875
101	zomig/zomigoro 2,5 mg (zolmitriptan)	g2	2	-0.002587	0.433295	0.265046***	-0.047501***	0.050763
102	zonegran 100 mg (zonisamide)	g3	3	-0.000481	-0.077717***	0.867334**	0.019439***	0.001497
103	zonegran 25 mg (zonisamide)	g1	1	0.000771	-0.043442**	0.817876**	-	0.003885
104	zonegran 50 mg (zonisamide)	g2	3	0.001314	-0.051718***	0.840159**	0.009594**	0.001431
105	zyprexa 5 mg (olanzapine)	g4	2	0.003139	0.257582**	0.145974**	-0.019907***	0.076269
106	zyprexa 7,5 mg (olanzapine)	g2	3	0.001714	0.741405***	0.112511***	-0.13013***	0.055569

Tableau D.5 – Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 3

No	médicament	groupe	spécification	lambda	alpha	beta	gamma	RSS
1	aclasta 5 mg (acide zoledronique anhydre)	g3	1	-0.016688	-3.12518	0.599459***	-	0.350485
2	actonel 35 mg (acide risédronique)	g1	3	-7.101997	-69.60015	0.174219***	0.097708	0.333861
3	aerius 0,5 mg/ml (desloratadine)	g2	1	0.011982	-0.040412	0.135446***	-	1.516883
4	aotal (acetylhomotaurinate de calcium)	g1	2	0.011607***	0.187202	0.109451***	-0.221739	0.227949
5	aotal 333 mg (acamprosate)	g2	1	0.001716	-0.098894	0.130641***	-	0.143608
6	arcoxia 30 mg (etoricoxib)	g1	1	-0.885861	-3.672365	0.250763***	-	0.069548
7	aromasine 25 mg (exemestane)	g1	1	-0.056451	-2.745392	0.568495***	-	0.187283
8	atripla 600 mg/200 mg/245 mg (efavirenz, emtricitabine, tenofovir, disoproxil)	g1	3	0.027165	8.546459	0.361047***	-0.048709	0.002855
9	axepim 1 g (dichlorhydrate de cefepime)	g1	1	-0.020673	-0.162832	0.347752***	-	2.725116
10	axepim 2 g (dichlorhydrate de cefepime)	g3	1	-0.009737	-0.187501	0.371081***	-	4.135476
11	coveram 5 mg/5 mg (perindopril, amlodipine)	g6	1	-0.00117	-0.074856	0.7221***	-	0.003325
12	dotarem 0,5 mmol/ml (acide gadoterique)	g2	1	-0.001096	-0.14638	0.849034***	-	0.003832
13	eupressyl/mediatensyl 30 mg (urapidil)	g1	1	-6.256458	-7.488496	0.648321***	-	0.049944
14	exelon 4,6 mg/24 h (rivastigmine)	g10	2	-0.479879	-5.623658	0.242202***	-0.003887	0.036821
15	exelon 9,5 mg/24 h (rivastigmine)	g11	2	-8.601645	-100.005326	0.27821***	-0.003246	0.033197
16	ezetrol 10 mg (ezetimibe)	g1	1	-0.762474	-9.099149	0.394183***	-	0.095160
17	faslodex 250 mg/5 ml (fulvestrant)	g1	1	0.084072	9.540851	0.826486***	-	0.040697
18	glucor 100 mg (acarbose)	g4	1	0.187647	-0.039233	0.963585***	-	0.010285
19	glucor 50 mg (acarbose)	g3	1	0.16069	-0.00536	0.844563***	-	0.243521
20	gonal-f 450 ui/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml) (follitropine alfa)	g5	1	-0.004984	-0.186648	0.552003***	-	0.052193
21	gonal-f 75 ui (5,5 microgrammes)(follitropine alfa)	g1	1	-0.038892	-0.247051	0.133401***	-	0.254550
22	gonal-f 900 ui/1,5 ml (66 microgrammes/1,5 ml) (follitropine alfa)	g8	1	-0.003591	-0.238462	0.879378***	-	0.006352
23	inegy 10 mg/20 mg (ezetimibe, simvastatine)	g1	1	0.050234	0.5111291	0.435772***	-	0.522196
24	inegy 10 mg/40 mg (ezetimibe, simvastatine)	g4	1	0.011084	0.361395	0.303717***	-	0.347898
25	inspra 50 mg (eplerenone)	g6	1	-0.148239	-7.551108	0.25473***	-	0.041132
26	isimig/tigreat 2,5 mg (frovatriptan)	g1	1	-0.900545	-2.072278	0.645854***	-	0.184126
27	keppra 100 mg/ml (levetiracetam)	g3	2	0.441112	4.216324	0.975669***	0.239637	0.000156
28	maxalt/maxaltlyo 5 mg (benzoate de rizatriptan)	g6	1	-0.012762	-0.216923	0.642475***	-	0.153846
29	menopur 75 ui (menotropine)	g3	1	2.178623	19.288089	0.796284***	-	0.035012
30	meronem 1 g (meropenem)	g1	1	0.000041	-0.035829	0.347449***	-	0.221818
31	norvir 100 mg (ritonavir)	g1	1	0.007434	-0.030493	0.392368***	-	0.074101
32	orgalutran 0,25 mg/0,5 ml (ganirelix)	g1	1	-2.072636	-30.608523	0.540024***	-	0.170917
33	oxynorm/oxynormoro 5 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	g1	1	0.014746	-0.016324	0.750277***	-	0.007053
34	pariet 20 mg (rabéprazole sodique)	g4	1	-0.584043	-3.328349	0.219133***	-	0.083217
35	relpax 20 mg (eletriptan)	g3	1	-0.001222	-0.080537	0.276777***	-	0.229996
36	relpax 40 mg (eletriptan)	g4	1	-0.004988	-0.120731	0.246418***	-	0.251890
37	relpax 40 mg (eletriptan)	g5	1	0.002324	-0.11317	0.295605***	-	0.212744
38	reminyl lp 24 mg (galantamine)	g3	1	0.001608	-0.067897	0.236739***	-	0.048370
39	reminyl lp 8 mg (galantamine)	g1	1	0.005185***	-0.006614	0.169555***	-	0.059105
40	seroplex 10 mg (escitalopram)	g3	1	0.094011	-0.079848	0.114731***	-	0.027644
41	seroplex 20 mg/ml (escitalopram)	g6	1	-1.089705	-6.734036	0.799612***	-	0.717691
42	sifrol 0,18 mg (pramipexole)	g7	2	-2.43555	-31.034666	0.613432***	-0.008824	0.175556
43	sifrol 0,26 mg (pramipexole)	g1	1	-0.036166	-0.021185	0.765407***	-	0.040392
44	sifrol 0,52 mg (pramipexole)	g2	1	-0.109309	0.070463	0.822789***	-	0.059248
45	sifrol 1,05 mg (pramipexole)	g6	2	-0.007031	-0.332446	0.808383***	0.065269	0.012714
46	sifrol 2,10 mg (pramipexole)	g10	1	-0.004504	-0.240454	0.831759***	-	0.016310
47	singulair 4 mg (montelukast sodique)	g1	1	-0.001523	-0.130647	0.384585***	-	0.092433
48	singulair 5 mg (montelukast sodique)	g2	1	0.049994	-0.139265	0.210023***	-	0.093142
49	stromectol 3 mg (ivermectine)	g2	2	-9.662105	-67.181354	0.295644***	-0.175477	0.007365
50	tamiflu 30 mg (oseltamivir)	g1	1	-0.012865	-0.14999	0.669955***	-	0.265197
51	tamiflu 45 mg (oseltamivir)	g2	1	-2.367564	-18.819275	0.793015***	-	0.146803
52	tamiflu 75 mg (oseltamivir)	g3	1	-0.01331	-0.348769	0.631884***	-	0.046801
53	tanganil/tanganilpro 500 mg (acetylleucine)	g2	1	-1.99119	-2.412281	0.499155***	-	1.114701
54	tiorfan 100 mg (racecadotril)	g2	1	4.58657	5.88986	0.103802***	-	0.071155
55	zyprexa 10 mg (olanzapine)	g1	1	0.000395	-0.087106	0.062121***	-	0.331354

Tableau D.6 – Paramètres estimés pour les modèles de catégorie 4

No	médicament	groupe	specification	lambda	alpha	beta	gamma	RSS
1	apokinon 5 mg/ml (chlorhydrate d'apomorphine)	g2	1	0.000148	-0.005428	0	-	0.012434
2	arcoxia 60 mg (etoricoxib)	g2	1	-0.584217	-3.826784	0.22213	-	0.109339
3	ceris 20 mg (chlorure de tropium)	g1	1	-0.001115	-0.015637	0	-	0.094630
4	coveram 10 mg/10 mg (perindopril, amlodipine)	g4	2	0.000073	-0.040716	0	0.011932	0.000680
5	coveram 10 mg/5 mg (perindopril, amlodipine)	g8	1	0.000032	-0.00805	0	-	0.003163
6	coveram 5 mg/5 mg (perindopril, amlodipine)	g2	1	-0.000317	-0.019338	0.113716	-	0.000959
7	enbrel 25 mg (etanercept)	g2	1	5.036099	349.874897	0.776715	-	0.000468
8	enbrel 50 mg (etanercept)	g3	1	0.000097	0.003499	0	-	0.014695
9	epivir 150 mg (lamivudine)	g3	2	0.000005	-0.010589***	0	-0.000538	0.036303
10	epivir 300 mg (lamivudine)	g4	3	0.000037***	-0.013229***	0.08692	-0.005374	0.096429
11	eupressyl/mediatensyl 60 mg (urapidil)	g2	1	-34.646404	-80.874359	0.704049	-	0.057984
12	exelon 1,5 mg (rivastigmine)	g1	1	-0.000686	-0.026807***	0	-	1.134013
13	exelon 3 mg (rivastigmine)	g2	2	-0.000246	0.016655**	0	-0.008872***	0.624660
14	exelon 4,5 mg (rivastigmine)	g3	1	-0.000634	-0.027017***	0	-	1.128681
15	exelon 6 mg (rivastigmine)	g4	1	-0.000698	-0.027922***	0	-	0.896781
16	inegy 10 mg/20 mg (ezetimibe, simvastatine)	g3	3	0.004762	0.051331	0	0.041772	0.350675
17	inegy 10 mg/40 mg (ezetimibe, simvastatine)	g2	1	0.035652	0.459225	0.276806	-	0.449942
18	inexium 20 mg (esomeprazole)	g1	3	0.02813***	-0.259965***	0.005533	0.07763***	0.126103
19	isimig/tigreat 2,5 mg (frovatriptan)	g2	1	0.002377	-0.00853	0.469816	-	0.251250
20	izilox 400 mg (moxifloxacin anhydre)	g1	1	0.000965***	-0.017034***	0	-	0.151932
21	izilox 400 mg (moxifloxacin anhydre)	g2	1	0.000393**	-0.022002***	0	-	0.139559
22	kestin 10 mg (ebastine)	g1	1	795.962434***	612.869424***	0	-	0.253032
23	kestin/kestinlyo 10 mg (ebastine)	g2	3	-0.001416	-0.027775**	0.042228	0.005315**	0.285792
24	lantus 100 ui/ml (insuline glargine)	g3	1	-0.000379	-0.008991	0	-	0.002177
25	nasonex 50 microgrammes/dose (furoate de mometasone monohydrate)	g1	1	-0.035531***	-0.107361***	0.039709	-	0.413590
26	noctamide 1 mg (lormetazepam)	g1	1	0.113535***	-0.020457***	0	-	0.202957
27	orgalutran 0,25 mg/0,5 ml (ganirelix)	g2	1	0.000071	-0.034821	0.019849	-	0.087566
28	oxycontin lp 10 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	g5	2	-0.000513	-0.012064**	0	-0.000677	0.025013
29	oxycontin lp 15 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	g6	2	-0.000528	-0.01141	0	-0.001774	0.021324
30	oxycontin lp 20 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	g7	1	-0.000305	-0.013094	0	-	0.028244
31	oxycontin lp 30 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	g8	2	-0.000413	-0.013439	0.28864	-0.003995	0.022557
32	oxycontin lp 40 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	g9	1	-0.000116	-0.011202**	0	-	0.015234
33	oxycontin lp 5 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	g3	1	-0.001492	-0.015623**	0	-	0.032246
34	oxycontin lp 60 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	g10	2	-0.000084	-0.006758	0	-0.002148	0.017924
35	oxycontin lp 80 mg (chlorhydrate d'oxycodone)	g11	3	-0.00008	-0.009777	0	-0.000911	0.019988
36	sustiva 600 mg (efavirenz)	g4	3	0.000001	-0.020086***	0	0.003717***	0.087918
37	tazocilline 2 g/250 mg (piperacilline, tazobactam)	g1	3	0.022067***	0.25838**	0.028939	-0.374231**	0.903818
38	travatan 40 microgrammes/ml (travoprost)	g1	2	0.000116	-0.035536	0	0.00213**	0.014398
39	ziagen 300 mg (abacavir)	g2	1	0.000658	0.032004	0	-	0.025769

D.2 OPTIMALITÉ DU PRIX

Tableau D.7 – Optimalité du prix

Molécule	Groupe	Période	Durée de la période (mois)	Prix du princeps	Prix du générique	Prix optimal	Optimalité
brinzolamide	g1	P1	6	8.67	3.65	8.67	Optimal
brinzolamide	g1	P2	1	7.30	3.65	7.30	Optimal
brinzolamide	g1	P3	23	6.94	3.65	6.94	Optimal
brinzolamide	g1	P4	12	6.07	3.39	6.07	Optimal
brinzolamide	g1	P5	2	3.39	3.39	3.39	Optimal
duloxetine	g1	P1	17	2.54	1.27	2.54	Optimal
duloxetine	g1	P2	12	2.22	1.19	2.22	Optimal
duloxetine	g1	P3	11	1.61	1.19	1.61	Optimal
duloxetine	g1	P4	11	1.45	1.01	1.45	Optimal
entacapone	g1	P1	1	45.10	18.04	45.10	Optimal
entacapone	g1	P2	21	36.08	18.04	36.08	Optimal
entacapone	g1	P3	12	31.57	16.78	31.57	Optimal
entacapone	g1	P4	8	21.65	16.78	21.65	Optimal
entacapone	g1	P5	18	19.09	16.78	19.09	Optimal
entacapone	g1	P6	25	18.64	16.78	18.64	Optimal
leflunomide	g1	P1	1	59.80	23.92	59.80	Optimal
leflunomide	g1	P2	12	56.81	23.92	56.81	Optimal
leflunomide	g1	P3	12	45.45	23.92	45.45	Optimal
leflunomide	g1	P4	26	39.77	22.25	39.77	Optimal
leflunomide	g1	P5	23	28.27	22.25	28.27	Optimal
leflunomide	g1	P6	2	23.48	22.25	23.48	Optimal
leflunomide	g2	P1	1	59.80	23.92	59.80	Optimal
leflunomide	g2	P2	12	56.81	23.92	56.81	Optimal
leflunomide	g2	P3	12	45.45	23.92	45.45	Optimal
leflunomide	g2	P4	26	39.77	22.25	39.77	Optimal
leflunomide	g2	P5	23	28.27	22.25	28.27	Optimal
leflunomide	g2	P6	2	23.48	22.25	23.48	Optimal
lormetazepam	g2	P1	11	1.24	0.93	1.24	Optimal
lormetazepam	g2	P2	33	1.12	0.93	0.93	Non optimal
lormetazepam	g2	P3	23	1.03	0.93	0.93	Non optimal
lormetazepam	g2	P4	2	0.98	0.93	0.93	Non optimal
mupirocine	g1	P1	7	4.26	2.43	4.26	Optimal
mupirocine	g1	P2	31	3.41	2.43	2.43	Non optimal
oxycodone	g4	P1	6	7.49	3.00	7.49	Optimal
oxycodone	g4	P2	23	5.99	3.00	5.99	Optimal
oxycodone	g4	P3	2	4.06	3.00	4.06	Optimal
telmisartan et diuretiques	g1	P1	10	12.58	5.03	12.58	Optimal
telmisartan et diuretiques	g1	P2	5	10.06	5.03	10.06	Optimal
telmisartan et diuretiques	g1	P3	4	8.40	4.50	8.40	Optimal
telmisartan et diuretiques	g1	P4	19	7.50	4.50	4.50	Non optimal
telmisartan et diuretiques	g1	P5	24	5.10	3.30	5.10	Optimal
telmisartan et diuretiques	g1	P6	11	4.50	3.00	4.50	Optimal
telmisartan et diuretiques	g2	P1	10	15.31	6.12	15.31	Optimal
telmisartan et diuretiques	g2	P2	5	12.25	6.12	12.25	Optimal
telmisartan et diuretiques	g2	P3	4	8.40	4.50	8.40	Optimal
telmisartan et diuretiques	g2	P4	19	7.50	4.50	7.50	Optimal
telmisartan et diuretiques	g2	P5	24	5.10	3.30	5.10	Optimal
telmisartan et diuretiques	g2	P6	11	4.50	3.00	4.50	Optimal
telmisartan et diuretiques	g3	P1	10	15.31	6.12	15.31	Optimal
telmisartan et diuretiques	g3	P2	5	12.25	6.12	12.25	Optimal
telmisartan et diuretiques	g3	P3	4	8.40	4.50	8.40	Optimal
telmisartan et diuretiques	g3	P4	19	7.50	4.50	7.50	Optimal
telmisartan et diuretiques	g3	P5	24	5.10	3.30	5.10	Optimal
telmisartan et diuretiques	g3	P6	11	4.50	3.00	4.50	Optimal
telmisartan et diuretiques	g4	P1	10	35.85	14.34	35.85	Optimal

Tableau D.8 – Optimalité du prix (suite I)

Molécule	Groupe	Période	Durée de la période (mois)	Prix du princeps	Prix du générique	Prix optimal	Optimalité
telmisartan et diuretiques	g4	P2	5	28.68	14.34	28.68	Optimal
telmisartan et diuretiques	g4	P3	4	25.20	13.50	25.20	Optimal
telmisartan et diuretiques	g4	P4	19	22.50	13.50	13.50	Non optimal
telmisartan et diuretiques	g4	P5	24	15.30	9.90	15.30	Optimal
telmisartan et diuretiques	g4	P6	11	13.50	9.00	13.50	Optimal
telmisartan et diuretiques	g5	P1	10	43.63	17.45	43.63	Optimal
telmisartan et diuretiques	g5	P2	5	34.90	17.45	34.90	Optimal
telmisartan et diuretiques	g5	P3	4	25.20	13.50	25.20	Optimal
telmisartan et diuretiques	g5	P4	19	22.50	13.50	22.50	Optimal
telmisartan et diuretiques	g5	P5	24	15.30	9.90	15.30	Optimal
telmisartan et diuretiques	g5	P6	11	13.50	9.00	13.50	Optimal
telmisartan et diuretiques	g6	P1	10	43.63	17.45	43.63	Optimal
telmisartan et diuretiques	g6	P2	5	34.90	17.45	34.90	Optimal
telmisartan et diuretiques	g6	P3	4	25.20	13.50	25.20	Optimal
telmisartan et diuretiques	g6	P4	19	22.50	13.50	22.50	Optimal
telmisartan et diuretiques	g6	P5	24	15.30	9.90	15.30	Optimal
telmisartan et diuretiques	g6	P6	11	13.50	9.00	13.50	Optimal
telmisartan et diuretiques	g6	P6	11	13.50	9.00	13.50	Optimal
candesartan	g2	P1	2	25.50	12.00	25.50	Optimal
candesartan	g2	P2	32	24.00	12.00	24.00	Optimal
candesartan	g2	P3	4	8.40	4.50	8.40	Optimal
candesartan	g2	P4	11	7.50	4.50	7.50	Optimal
candesartan	g2	P5	8	6.00	4.50	6.00	Optimal
candesartan	g2	P6	24	5.10	3.30	5.10	Optimal
candesartan	g2	P7	11	4.50	3.00	4.50	Optimal
candesartan et diuretiques	g3	P1	2	41.00	18.22	41.00	Optimal
candesartan et diuretiques	g3	P2	32	36.45	18.22	36.45	Optimal
candesartan et diuretiques	g3	P3	4	25.20	13.50	25.20	Optimal
candesartan et diuretiques	g3	P4	11	22.50	13.50	22.50	Optimal
candesartan et diuretiques	g3	P5	8	18.00	13.50	18.00	Optimal
candesartan et diuretiques	g3	P6	24	15.30	9.90	15.30	Optimal
candesartan et diuretiques	g3	P7	11	13.50	9.00	13.50	Optimal
latanoprost	g1	P1	1	12.26	4.90	12.26	Optimal
latanoprost	g1	P2	4	10.42	4.90	10.42	Optimal
latanoprost	g1	P3	27	9.81	4.90	9.81	Optimal
latanoprost	g1	P4	12	8.58	4.56	8.58	Optimal
latanoprost	g1	P5	51	4.56	4.56	4.56	Optimal
latanoprost	g2	P1	1	36.78	14.71	36.78	Optimal
latanoprost	g2	P2	4	31.26	14.71	31.26	Optimal
latanoprost	g2	P3	27	27.95	13.98	27.95	Optimal
latanoprost	g2	P4	12	24.46	13.00	24.46	Optimal
latanoprost	g2	P5	51	13.00	13.00	13.00	Optimal
levetiracetam	g4	P1	5	113.66	51.15	113.66	Optimal
levetiracetam	g4	P2	11	96.61	51.15	96.61	Optimal
levetiracetam	g4	P3	9	91.78	51.15	91.78	Optimal
levetiracetam	g4	P4	1	79.22	51.15	79.22	Optimal
levetiracetam	g4	P5	5	75.26	51.15	75.26	Optimal
levetiracetam	g4	P6	35	66.22	51.15	66.22	Optimal
levetiracetam	g4	P7	12	41.04	33.25	41.04	Optimal
levetiracetam	g4	P8	22	20.52	19.20	20.52	Optimal
levetiracetam	g5	P1	5	56.82	25.57	56.82	Optimal
levetiracetam	g5	P2	9	48.30	25.57	48.30	Optimal
levetiracetam	g5	P3	11	45.89	25.57	45.89	Optimal
levetiracetam	g5	P4	1	39.61	25.57	39.61	Optimal
levetiracetam	g5	P5	5	37.63	25.57	37.63	Optimal
levetiracetam	g5	P6	35	33.12	25.57	33.12	Optimal

Tableau D.9 – Optimalité du prix (suite II)

Molécule	Groupe	Période	Durée de la période (mois)	Prix du princeps	Prix du générique	Prix optimal	Optimalité
levetiracetam	g5	P7	34	20.52	19.20	20.52	Optimal
levofloxacin	g1	P1	39	14.29	7.96	14.29	Optimal
levofloxacin	g1	P2	28	12.50	7.40	7.40	Non optimal
levofloxacin	g1	P3	33	9.38	7.40	9.38	Optimal
levofloxacin	g1	P4	2	7.81	7.40	7.81	Optimal
mycophenolique acide	g1	P1	1	104.29	46.93	104.29	Optimal
mycophenolique acide	g1	P2	25	88.65	46.93	88.65	Optimal
mycophenolique acide	g1	P3	9	73.69	43.64	73.69	Optimal
mycophenolique acide	g1	P4	1	62.06	43.64	62.06	Optimal
mycophenolique acide	g1	P5	11	58.96	43.64	58.96	Optimal
mycophenolique acide	g1	P6	12	44.19	43.64	44.19	Optimal
mycophenolique acide	g1	P7	27	42.22	43.64	44.19	Non optimal
mycophenolique acide	g1	P8	2	41.46	43.64	44.19	Non optimal
mycophenolique acide	g1	P9	22	43.64	43.64	43.64	Optimal
mycophenolique acide	g2	P1	1	104.29	46.93	104.29	Optimal
mycophenolique acide	g2	P2	25	88.65	46.93	88.65	Optimal
mycophenolique acide	g2	P3	9	73.69	45.28	73.69	Optimal
mycophenolique acide	g2	P4	1	62.06	43.64	62.06	Optimal
mycophenolique acide	g2	P5	11	58.96	43.64	58.96	Optimal
mycophenolique acide	g2	P6	12	44.19	43.64	44.19	Optimal
mycophenolique acide	g2	P7	29	42.22	43.64	44.19	Non optimal
mycophenolique acide	g2	P8	22	43.64	43.64	43.64	Optimal
proguanil en association	g2	P1	1	28.07	16.84	16.84	Non optimal
proguanil en association	g2	P2	30	22.46	16.84	16.84	Non optimal
proguanil en association	g2	P3	43	19.65	15.66	15.66	Non optimal
ramipril et diurétiques	g1	P1	2	16.80	6.43	16.80	Optimal
ramipril et diurétiques	g1	P2	21	12.85	5.78	12.85	Optimal
ramipril et diurétiques	g1	P3	7	10.15	5.14	10.15	Optimal
ramipril et diurétiques	g1	P4	24	5.91	3.58	5.91	Optimal
ramipril et diurétiques	g1	P5	23	5.10	3.30	5.10	Optimal
ramipril et diurétiques	g1	P6	11	4.50	3.00	4.50	Optimal
riluzole	g2	P1	23	240.30	120.15	240.30	Optimal
riluzole	g2	P2	7	192.24	120.15	192.24	Optimal
riluzole	g2	P3	10	182.63	120.15	182.63	Optimal
riluzole	g2	P4	10	155.23	120.15	155.23	Optimal
riluzole	g2	P5	10	139.71	120.15	139.71	Optimal
riluzole	g2	P6	1	120.15	120.15	120.15	Optimal
riluzole	g2	P7	25	114.14	120.15	120.15	Non optimal
rivastigmine	g6	P1	7	66.29	26.84	66.29	Optimal
rivastigmine	g6	P2	16	47.73	23.86	47.73	Optimal
rivastigmine	g6	P3	12	41.76	22.19	41.76	Optimal
rivastigmine	g6	P4	17	22.19	22.19	22.19	Optimal
rivastigmine	g6	P5	29	15.68	15.68	15.68	Optimal
rivastigmine	g7	P1	7	66.29	26.84	66.29	Optimal
rivastigmine	g7	P2	16	47.73	23.86	47.73	Optimal
rivastigmine	g7	P3	12	41.76	22.19	41.76	Optimal
rivastigmine	g7	P4	17	22.19	22.19	22.19	Optimal
rivastigmine	g7	P5	29	15.68	15.68	15.68	Optimal
rivastigmine	g8	P1	7	66.29	26.84	66.29	Optimal
rivastigmine	g8	P2	17	47.73	23.86	47.73	Optimal
rivastigmine	g8	P3	12	41.76	22.19	41.76	Optimal
rivastigmine	g8	P4	17	22.19	22.19	22.19	Optimal
rivastigmine	g8	P5	29	15.68	15.68	15.68	Optimal
telmisartan	g2	P1	1	15.31	6.12	15.31	Optimal
telmisartan	g2	P2	14	12.25	6.12	6.12	Non optimal
telmisartan	g2	P3	4	8.40	4.50	4.50	Non optimal

Tableau D.10 – Optimalité du prix (suite III)

Molécule	Groupe	Période	Durée de la période (mois)	Prix du princeps	Prix du générique	Prix optimal	Optimalité
telmisartan	g2	P3	4	8.40	4.50	4.50	Non optimal
telmisartan	g2	P4	19	7.50	4.50	4.50	Non optimal
telmisartan	g2	P5	24	5.10	3.30	3.30	Non optimal
telmisartan	g2	P6	11	4.50	3.00	4.50	Optimal
telmisartan	g3	P1	1	35.85	14.34	35.85	Optimal
telmisartan	g3	P2	14	28.68	14.34	28.68	Optimal
telmisartan	g3	P3	4	25.20	13.50	13.50	Non optimal
telmisartan	g3	P4	19	22.50	13.50	13.50	Non optimal
telmisartan	g3	P5	24	15.30	9.90	15.30	Optimal
telmisartan	g3	P6	11	13.50	9.00	13.50	Optimal
telmisartan	g4	P1	1	43.63	17.45	43.63	Optimal
telmisartan	g4	P2	14	34.90	17.45	17.45	Non optimal
telmisartan	g4	P3	4	25.20	13.50	13.50	Non optimal
telmisartan	g4	P4	19	22.50	13.50	13.50	Non optimal
telmisartan	g4	P5	24	15.30	9.90	15.30	Optimal
telmisartan	g4	P6	11	13.50	9.00	13.50	Optimal
tenofovir disoproxil et emtricitabine	g1	P1	7	347.31	138.92	249.84	Non optimal
tenofovir disoproxil et emtricitabine	g1	P2	22	295.21	138.92	138.92	Non optimal
atorvastatine	g4	P1	1	28.76	11.07	28.76	Optimal
atorvastatine	g4	P2	21	22.13	11.07	11.07	Non optimal
atorvastatine	g4	P3	23	10.00	5.00	5.00	Non optimal
atorvastatine	g4	P4	25	8.40	4.20	4.20	Non optimal
atorvastatine	g4	P5	11	5.60	3.95	5.60	Optimal
atorvastatine	g4	P6	11	4.20	3.36	4.20	Optimal
desloratadine	g1	P1	2	3.37	1.52	3.37	Optimal
desloratadine	g1	P2	22	2.86	1.42	1.42	Non optimal
desloratadine	g1	P3	40	2.50	1.32	1.32	Non optimal
desloratadine	g1	P4	32	1.88	1.32	1.88	Optimal
desloratadine	g1	P5	2	1.57	1.32	1.57	Optimal
esomeprazole	g2	P1	3	7.66	3.45	7.66	Optimal
esomeprazole	g2	P2	20	6.51	3.26	4.41	Non optimal
esomeprazole	g2	P3	4	5.07	2.53	2.53	Non optimal
esomeprazole	g2	P4	21	4.82	2.53	2.53	Non optimal
esomeprazole	g2	P5	12	4.01	2.53	2.53	Non optimal
esomeprazole	g2	P6	15	3.20	2.53	2.53	Non optimal
esomeprazole	g2	P7	19	3.06	2.38	2.38	Non optimal
esomeprazole	g2	P8	11	2.53	1.91	2.53	Optimal
esomeprazole	g4	P1	3	15.32	6.89	15.32	Optimal
esomeprazole	g4	P2	20	13.02	6.51	13.02	Optimal
esomeprazole	g4	P3	4	10.13	5.06	5.06	Non optimal
esomeprazole	g4	P4	21	9.62	5.06	9.62	Optimal
esomeprazole	g4	P5	12	8.01	5.06	8.01	Optimal
esomeprazole	g4	P6	15	6.41	5.06	6.41	Optimal
esomeprazole	g4	P7	19	6.12	4.76	6.12	Optimal
esomeprazole	g4	P8	11	5.05	3.82	5.05	Optimal
pregabaline	g3	P1	11	21.64	8.66	13.13	Non optimal
pregabaline	g3	P2	40	20.16	8.66	8.66	Non optimal
pregabaline	g6	P1	11	32.46	12.98	32.46	Optimal
pregabaline	g6	P2	40	30.24	12.98	12.98	Non optimal
raloxifene	g1	P1	14	22.13	9.96	22.13	Optimal
raloxifene	g1	P2	14	21.02	9.96	19.12	Non optimal
raloxifene	g1	P3	15	16.82	9.96	16.82	Optimal
raloxifene	g1	P4	11	14.72	9.26	14.72	Optimal
raloxifene	g1	P5	16	13.92	9.26	13.92	Optimal
raloxifene	g1	P6	33	11.73	9.26	11.73	Optimal
raloxifene	g1	P7	2	9.78	9.26	9.78	Optimal

Tableau D.11 – Optimalité du prix (suite IV)

Molécule	Groupe	Période	Durée de la période (mois)	Prix du princeps	Prix du générique	Prix optimal	Optimalité
raloxifene	g1	P7	2	9.78	9.26	9.78	Optimal
raloxifene	g2	P1	14	63.07	28.38	63.07	Optimal
raloxifene	g2	P2	14	59.92	28.38	59.92	Optimal
raloxifene	g2	P3	15	47.94	28.38	47.94	Optimal
raloxifene	g2	P4	11	41.95	26.39	41.95	Optimal
raloxifene	g2	P5	16	39.67	26.39	39.67	Optimal
raloxifene	g2	P6	33	33.43	26.39	33.43	Optimal
raloxifene	g2	P7	2	27.87	26.39	27.87	Optimal
telmisartan	g1	P1	1	12.58	5.03	12.58	Optimal
telmisartan	g1	P2	14	10.06	5.03	5.03	Non optimal
telmisartan	g1	P3	4	8.40	4.50	4.50	Non optimal
telmisartan	g1	P4	19	7.50	4.50	4.50	Non optimal
telmisartan	g1	P5	24	5.10	3.30	3.30	Non optimal
telmisartan	g1	P6	11	4.50	3.00	4.50	Optimal
tramadol en association	g1	P1	4	3.89	1.56	1.56	Non optimal
tramadol en association	g1	P2	31	3.11	1.56	1.56	Non optimal
tramadol en association	g1	P3	9	2.72	1.45	1.45	Non optimal
tramadol en association	g1	P4	36	2.45	1.31	1.31	Non optimal
tramadol en association	g1	P5	2	1.86	1.31	1.31	Non optimal

D.3 ESTIMATIONS ALTERNATIVES ALTERNATIVES DES DÉTERMINANTS DE β

Tableau D.12 – Estimations alternatives des déterminants de β

	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4
Constante	0.478*** (0.063)	0.578*** (0.048)	0.468*** (0.057)	0.568*** (0.039)
Poids du groupe dans le marché de la molécule	-0.097* (0.042)	-0.112* (0.047)	-0.080* (0.040)	-0.094* (0.046)
Taux de remboursement moyen	0.339*** (0.083)		0.323*** (0.082)	
Taux de remboursement (réf : $\leq 30\%$)				
> 30% mais $\leq 65\%$		0.106*** (0.028)		0.096*** (0.025)
> 65%		0.245*** (0.063)		0.227*** (0.061)
Nombre de molécules concurrentes (ATC4)	-0.001 (0.003)	-0.001 (0.003)	-0.002 (0.003)	-0.001 (0.003)
La molécule jouit d'un statut spécial (réf : Non spéciale)	0.133* (0.058)	0.140* (0.057)	0.135* (0.057)	0.143* (0.056)
La molécule traite une maladie chronique (réf : chronique)	-0.047 (0.027)	-0.060* (0.028)	-0.060* (0.027)	-0.071* (0.028)
Nombre moyen de concurrents génériques	-0.071*** (0.011)	-0.069*** (0.011)		
Nombre moyen de concurrents génériques au carré	0.002*** (0.001)	0.002*** (0.001)		
Logarithme du nombre moyen de concurrents génériques			-0.184*** (0.017)	-0.179*** (0.017)
Num.Obs.	266	266	266	266
R ₂	0.444	0.434	0.441	0.430
R ₂ Adj.	0.429	0.416	0.428	0.415
AIC	-149.7	-142.7	-150.4	-143.1
BIC	-117.5	-106.9	-121.7	-110.9
Log.Lik.	83.867	81.350	83.179	80.569
F	24.423	20.653	21.717	18.273
RMSE	0.18	0.18	0.18	0.18

Erreurs robustes; . p<0.1; * p<0.05; **p<0.01; ***p<0.01