

# Association entre les cadeaux des firmes pharmaceutiques aux médecins généralistes français et leurs profils de prescription de médicaments en 2016 : étude rétrospective utilisant les bases de données françaises Transparence Santé et le Système National des Données de Santé

BMJ 2019; 367 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l6015> (Publié le 06 Novembre 2019)

Article original en anglais : BMJ 2019;367:l6015

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l6015>

Bruno Goupil, médecin généraliste<sup>1</sup>, Frédéric Balusson, gestionnaire de données et statisticien<sup>2</sup>, Florian Naudet, professeur de thérapeutique et psychiatre<sup>3,4</sup>, Maxime Esvan, statisticien<sup>3</sup>, Benjamin Bastian, chef de clinique et médecin généraliste<sup>1,3</sup>, Anthony Chapron, maître de Conférence Universitaire et médecin généraliste<sup>1,3</sup>, Pierre Frouard, maître de stage universitaire et médecin généraliste<sup>1</sup>

Affiliation des auteurs :

1 Département de de Médecine générale, Université de Rennes 1, Rennes, France

2 EA 7449 (Recherche en Pharmaco-épidémiologie et Recours aux Soins) REPERES, Univ Rennes, CHU Rennes, Rennes, France

3 Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, CIC 1414 (Centre d'Investigation Clinique de Rennes), F-35000 Rennes, France

4 Service de psychiatrie adulte, CHU Rennes, Rennes, France

Contact avec : P Frouard [pierre.frouard@gmail.com](mailto:pierre.frouard@gmail.com)

Accepté le 9 Octobre 2019

Traduction de l'anglais au français par Thierry Gourgues et Jérémy Terrat (novembre 2019).



## Résumé

**Objectif** Évaluer l'association entre les cadeaux des firmes pharmaceutiques aux médecins généralistes français (MG) et leurs profils de prescription de médicaments.

**Design** Etude rétrospective à partir des données de deux bases de données françaises (Système National des Données de Santé, géré par l'Assurance Maladie, et le site gouvernemental Transparence Santé).

**Population** Soins primaires, France.

**Participants** 41 257 MG qui, en 2016, travaillaient exclusivement en libéral et avaient au moins cinq patients enregistrés. Les MG ont été divisés en six groupes selon le montant déclaré des cadeaux reçus des entreprises de produits pharmaceutiques, d'appareils médicaux et autres entreprises en lien avec la santé, dans la base de données Transparence Santé.

**Critères d'évaluation** Les principaux critères ont été le montant remboursé par l'Assurance Maladie des prescriptions de médicaments par consultation (au cabinet ou à domicile) et 11 indicateurs d'efficacité de prescriptions de médicaments utilisés par l'Assurance Maladie pour calculer les incitations financières liées à la performance des médecins. Les caractéristiques des médecins et des patients ont été utilisées comme variables d'ajustement. Le seuil de signification était de 0,001 pour les analyses statistiques.

**Résultats** Le montant par consultation remboursé par l'Assurance Maladie pour les prescriptions de médicaments était plus bas dans le groupe MG sans cadeau dans la base de données Transparence Santé en 2016 et depuis son lancement en 2013 (groupe sans cadeau) par rapport aux groupes MG avec au moins un cadeau en 2016 (-5,33€ (intervalle de confiance de 99,9% -6,99€ à -3,66€) par rapport au groupe MG avec des cadeaux déclarés d'un montant de 1000€ ou plus en 2016) ( $P < 0.001$ ).

Le groupe sans cadeau est également plus souvent prescripteur de génériques pour les antibiotiques (2,17%, 1,47% à 2,88% par rapport au groupe  $\geq 1000$ ), les antihypertenseurs (4,24%, 3,72% à 4,77% par rapport au groupe  $\geq 1000$ ) et les statines (12,14%, 11,03% à 13,26% par rapport au groupe  $\geq 1000$ ) que les MG avec au moins un cadeau entre 2013 et 2016 ( $P < 0,001$ ). Le groupe sans cadeau a également prescrit moins de benzodiazépines pendant plus de 12 semaines (-0,68%, -1,13% à -0,23% par rapport au groupe €240-€999) et de vasodilatateurs (-0,15%, -0,28% à -0,03% par rapport aux  $\geq 1000$ ) que les MG dont les cadeaux d'une valeur égale ou supérieure à 240 € ont été déclarés en 2016, et une proportion plus importante d'inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC) sur l'ensemble des prescriptions d'IEC et de sartans (1,67%, 0,62% à 2,71%) par rapport aux MG dont les cadeaux d'une valeur égale ou supérieure à 1000 € ont été déclarés en 2016 ( $P < 0,001$ ). Les différences n'étaient pas significatives pour la prescription d'aspirine et d'antidépresseurs et d'inhibiteurs de la pompe à protons génériques.

**Conclusion** Les résultats suggèrent que les MG français ne recevant pas de cadeaux des firmes pharmaceutiques ont de meilleurs indicateurs d'efficacité de prescription des médicaments et des prescriptions médicamenteuses moins coûteuses que les MG qui reçoivent des cadeaux. Cette étude observationnelle est susceptible d'entraîner un biais de confusion résiduel et, par conséquent, aucune relation causale ne peut être établie.

**Enregistrement de l'étude** Registre OSF OSF.IO/8M3QR.

## **CE QUE L'ON SAIT DÉJÀ À CE SUJET**

---

La promotion des médicaments est liée à des prescriptions de médicaments moins rationnelles et plus coûteuses. Les médecins généralistes français peuvent recevoir des cadeaux de firmes pharmaceutiques (cadeaux d'équipement, repas, transport, hébergement).

## **CE QUE CETTE ÉTUDE APPORTE**

---

Les résultats de cette étude suggèrent que les médecins généralistes français ne recevant pas de cadeaux des firmes pharmaceutiques ont de meilleurs indicateurs d'efficacité de prescription de médicaments (tels que définis par l'Assurance Maladie française) et de prescription de médicaments moins coûteux que ceux qui reçoivent des cadeaux.

---

## **INTRODUCTION**

Les professionnels de la santé sont sensibles aux activités de marketing et de promotion des firmes pharmaceutiques. Les données de la littérature suggèrent que l'exposition des médecins à de telles activités a un impact négatif sur la qualité et la quantité des médicaments qu'ils prescrivent, ce qui entraîne une baisse de la qualité des soins, des risques injustifiés pour les patients et des prescriptions plus coûteuses. [1, 2]

Pour s'attaquer à ce problème, certains pays ont mis en œuvre des législations, telles que la *Physician Payments Sunshine Act* des États-Unis, pour réglementer les interactions entre les firmes pharmaceutiques et les médecins. [3] La pertinence de ces politiques sur les profils de prescription de médicaments est controversée. [4, 5]

En France, à la suite du scandale sanitaire du benfluorex (Médiator), commercialisé hors Autorisation de Mise sur le Marché par Servier comme coupe-faim malgré des milliers de décès estimés dus au médicament, la version française de la loi Sunshine Act a été mise en œuvre en 2011, notamment par la création de la base de données Transparence Santé. [1, 6]

Le Système National des Données de Santé (SNDS) peut être utilisé pour analyser la prescription de médicaments par les médecins français. [7] Cette base de données est utilisée à des fins multiples, y compris le calcul d'indicateurs d'efficacité de prescription de médicaments pour les incitations financières liées à la performance des médecins (Rémunération sur Objectif de Santé Publique - ROSP). [8]

Les bases de données Transparence Santé et le Système national de Données de Santé (encadré 1) offrent l'occasion d'étudier l'influence des cadeaux offerts sur les habitudes de prescription des médecins généralistes français (MG). Nous avons évalué l'association entre les cadeaux déclarés dans la base de données Transparence Santé et la prescription par les MG français en 2016. Étant donné que les activités promotionnelles des firmes pharmaceutiques sont censées influencer sur la qualité, la quantité et le coût de la prescription des médicaments, nous avons émis l'hypothèse qu'il existe un lien entre les cadeaux réalisés et des profils de prescription de moins bonne qualité et de plus coûteuses.

## **METHODES**

### **Sources des données**

Cette étude rétrospective a été réalisée à partir des données sur les cadeaux déclarés dans la base de données Transparence Santé et la base de données du Système National des Données de Santé. À partir de la base de données Transparence Santé ([www.data.gouv.fr](http://www.data.gouv.fr)), nous avons calculé le montant total des cadeaux répertoriés pour chaque MG français en 2016. Nous avons également inclus les MG sans cadeau inscrits pour 2016. Pour ces derniers, nous avons calculé le montant total des cadeaux reçus de 2013 à 2015, afin de différencier ceux qui n'ont pas reçu de cadeaux de ceux qui en ont reçu entre 2013 et 2016.

Dans le cadre d'une convention avec l'Assurance Maladie, l'un de ses gestionnaires a extrait du Système National des Données de Santé les indicateurs d'efficacité de prescriptions de médicaments

utilisés pour les incitations financières liées à la performance, le montant remboursé par consultation (au cabinet ou à domicile) en 2016 et les données sur les caractéristiques sociodémographiques des MG et des patients. Les données du SNDS sont anonymisées.

Nous nous sommes concentrés sur les données de 2016 en raison de la longue procédure administrative pour obtenir l'autorisation d'accéder au SNDS. Notre première demande a été déposée le 31 août 2017 et un protocole détaillant le plan d'analyse a été enregistré le 17 janvier 2018. L'approbation éthique de l'étude a été donnée le 24 mai 2018. Les données étaient disponibles sur un portail distant sécurisé le 21 novembre 2018.

### **Population étudiée**

Nous avons inclus les MG ayant travaillé en France métropolitaine ou dans les territoires d'outre-mer du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2016. Pour obtenir une population d'étude homogène, nous avons exclu ceux qui n'étaient pas médecins de famille (allergologues, angiologues, gériatres, urgentistes, etc.), qui ne travaillaient pas exclusivement en libéral (représentant une pratique moins courante en France ; c'est-à-dire les MG employés par un établissement public ou travaillant à la fois dans le secteur privé et un établissement public), qui ont travaillé durant uniquement une partie de 2016, et qui avaient moins de cinq patients enregistrés. Ces critères d'exclusion étaient fondés sur les informations provenant du SNDS.

### **Groupes étudiés**

Afin de préserver l'anonymat, la population étudiée a été divisée en six groupes en fonction du montant (ou de l'absence) des cadeaux déclarés dans la base de données Transparence Santé : le premier groupe comprenait les MG n'ayant pas déclaré de cadeau en 2016 ou depuis le lancement de la base de données Transparence Santé en 2013 (groupe sans cadeau). Le deuxième groupe comprenait les MG sans cadeau déclarés en 2016, mais avec au moins un cadeau entre 2013 et 2015 (groupe des cadeaux avant 2016). Le troisième groupe comprenait les médecins ayant reçu des cadeaux conséquents en 2016, arbitrairement définis comme un montant cumulé de 1000 € (864 £ ; 1105 €) ou plus, taxes comprises. Les autres MG ont été divisés en trois groupes de taille équivalente pour étudier l'influence des petits cadeaux (10 à 69 €, 70 à 239 €, 240 à 999 €). Nous avons pris en compte tous les cadeaux déclarés pour 2016, à l'exception de ceux inférieurs à 10 €, taxes comprises, car ils ne sont pas déclarés dans la base de données Transparence Santé.

### **Couplage des bases de données**

Nous avons inclus les MG à partir de la liste des MG du Conseil National de l'Ordre des Médecins reçue le 17 août 2017. Tout d'abord, nous avons associé ces MG avec les données de la base de données Transparence Santé téléchargée le 5 avril 2018, en utilisant leur numéro d'identification unique dans le Répertoire Partagé des Professionnels de Santé (RPPS). Le gestionnaire des données de l'Assurance Maladie a ensuite apparié les MG de notre liste avec ceux du SNDS en utilisant le nom de famille, le prénom et le code de postal du lieu d'activité car le SNDS ne contient pas les numéros d'identification RPPS. Au total, 3 338 (6,2 %) des MG listés n'ont pu être inclus parce qu'il n'a pas été possible d'apparier leur nom et le code postal du lieu d'activité.

## **Encadré 1 : Bases de données et définitions**

### **Transparence Santé**

- Cette base de données a été créée après la création du « Sunshine Act » français en 2011 et est gérée par le Ministère des Solidarités et de la Santé.
- Depuis 2013, toutes les données déclarées sur les liens financiers entre les professionnels et organismes de santé et les firmes pharmaceutiques, de dispositifs médicaux et autres firmes liées à la santé sont collectées et rendues accessibles.
- Les firmes ont obligation de remplir une déclaration
- Les données peuvent être consultées sur un site internet public du gouvernement français ([transparence.sante.gouv.fr](http://transparence.sante.gouv.fr)) et peuvent être téléchargées ([data.gouv.fr](http://data.gouv.fr))

### **Cadeaux**

- L'un des types d'information présentés dans Transparence Santé
- Tout type de cadeaux ou de paiement offert par une firme à un professionnel de la santé, sans contrepartie telle que l'exécution d'un travail ou d'un service
- Les cadeaux comprennent les dons d'équipement, les invitations, les frais de restauration, les frais de déplacement et les paiements en espèces tels que les commissions, les rabais ou le remboursement des dépenses
- Les cadeaux et paiements doivent être déclarés par les firmes, à partir de €10.00 (£8.60 ; \$11.00) taxes incluses (date, montant, type de cadeau, identité du bénéficiaire, identité de l'entreprise)

### **Système National des Données de Santé**

- Cette base de données a été créée et est gérée par l'Assurance Maladie.
- Des informations sont collectées sur toutes les demandes de remboursement auprès des caisses maladie françaises.
- La base de données comprend, par exemple, des données anonymes sur les patients, des données sur les prescripteurs, des consultations au cabinet ou à domicile, des médicaments délivrés et remboursés, l'attribution de l'affection de longue durée (ALD)
- 99% de la population française est couverte par la base de données
- Les données sont utilisées pour calculer les indicateurs d'efficacité de prescription des médicaments pour le programme français d'incitation liée à la performance
- Les données anonymes sont accessibles à des fins de recherche sur un portail sécurisé, après autorisation.

### **Programme français d'incitation financière liée à la performance (ROSP)**

- Ce programme est basé sur les données du Système national de données de santé et a été lancé en 2011
- Le programme de rémunération des médecins (Rémunération sur Objectifs de Santé Publique) a pour but d'encourager des habitudes de prescriptions médicamenteuses des médecins plus efficaces et de contrôler les dépenses de santé
- Le programme utilise des indicateurs de prescription de médicaments pour évaluer les profils de prescription des MG
- Les médicaments en vente libre ne sont pas inclus dans les indicateurs de prescription de médicaments.

## **Variabes à expliquer et critères d'évaluation**

Chaque année, l'Assurance Maladie calcule différents indicateurs pour les incitations financières liées à la performance des MG (voir encadré 1). En 2016, 11 indicateurs d'efficience de prescriptions de médicaments ont été utilisés dans le but de promouvoir ou de limiter la prescription de certaines classes de médicaments en fonction de leur rapport bénéfice-risque, ou de limiter le coût des prescriptions, notamment par la promotion des médicaments génériques. [8] Nous avons considéré ces 11 indicateurs d'efficience (11 variables) et le montant remboursé par l'Assurance Maladie pour les médicaments prescrits et délivrés par consultation en 2016 (1 variable) comme critère de jugement. Le tableau 1 et l'annexe 1 fournissent des détails sur les indicateurs.

## **Covariables**

Nous avons tenu compte de plusieurs covariables du SNDS qui pourraient avoir une incidence sur les prescriptions médicamenteuses. Les covariables liées aux caractéristiques des MG étaient le sexe, l'âge, la taille de la ville où le cabinet était situé (<2000 ou ≥2000 habitants), le nombre de consultations au cabinet ou à domicile et le nombre de patients enregistrés. De plus, les covariables liées aux patients étaient la répartition selon l'âge et la proportion de patients bénéficiant d'une exemption des frais médicaux en raison d'un faible revenu (CMU-C) ou de maladies chroniques (Affection longue durée). [9]

## **Analyses statistiques**

Pour décrire la population étudiée, nous avons évalué les différences entre les groupes de MG à l'aide du test  $\chi^2$  pour les variables qualitatives et de l'analyse de la variance pour les variables quantitatives. Nous avons ensuite utilisé une stratégie en deux étapes pour répondre à notre question de recherche. Premièrement (analyses primaires), nous avons cherché à identifier des différences significatives entre au moins deux groupes de MG pour chacune des 12 variables à expliquer. Ensuite (analyses secondaires), pour les variables présentant des différences significatives entre les groupes dans les analyses primaires, nous avons comparé chaque groupe au groupe sans cadeau.

### *Analyses primaires*

Un modèle de régression linéaire a été utilisé pour les analyses primaires. Plus précisément, après une analyse univariée, nous avons effectué une analyse multivariée des différents groupes de MG et des facteurs de confusion potentiels (covariables : caractéristiques des MG et des patients) identifiés comme étant associés au critère d'évaluation (seuil :  $P=0,25$ ). Nous avons utilisé une stratégie étape par étape pour conserver le modèle le plus parcimonieux et vérifié les conditions d'application du modèle final. Un seuil de signification de 0,001 a été choisi pour les analyses statistiques, avec un test omnibus du modèle linéaire. C'est un peu plus prudent que la correction de Bonferroni, avec un seuil de 0,05 qui tient compte des 12 résultats différents analysés ( $0,05/12=0,00416$ ).

### *Analyses secondaires*

D'après les données de la littérature, nous avons émis l'hypothèse que le groupe sans cadeau devrait afficher les profils de prescription les plus efficaces. Ce groupe a donc été utilisé comme groupe de référence pour expliquer les différences détectées avec le test omnibus dans les analyses primaires (seuil de signification 0,001).

### *Analyses complémentaires*

Nous avons effectué deux autres analyses exploratoires qui n'étaient pas prévues dans le protocole initial. Premièrement, pour déterminer si les associations observées entre les groupes de MG pouvaient s'expliquer par le montant des cadeaux déclarés, nous avons effectué des analyses multivariées en remplaçant les différents groupes par le montant médian des cadeaux pour chaque groupe (le

groupe sans cadeau et le groupe des cadeaux avant 2016 (c'est-à-dire aucun cadeau déclaré en 2016, mais au moins un cadeau entre 2013 et 2015) ont été regroupés comme ayant reçu aucun cadeau en 2016). Pour tester l'effet des valeurs extrêmes sur les résultats, nous avons effectué les analyses de sensibilité post hoc après avoir exclu le premier et le dernier centile de chaque variable à expliquer et covariable.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Cary NC). Comme nous n'étions pas autorisés à exporter les données du SNDS, nous avons analysé l'information contenue dans le portail distant du SNDS.

#### *Modifications au protocole*

Nous avons mis à jour les données sur la base de données Transparence Santé le 5 avril 2018. Cela a légèrement modifié la taille des différents groupes de généralistes. Comme les MG comptant moins de cinq patients n'étaient pas admissibles à la ROSP, nous les avons exclus de l'analyse. Dans les analyses multivariées, nous avons dû diviser les patients en deux groupes d'âge (<60 ans et ≥60 ans) parce que la population âgée de 60 ans ou plus semblait être le groupe le plus important en ce qui concerne les prescriptions de médicaments. [9]

#### **Participation des patients et du public**

Nous n'avons pas inclus de patients comme participants à l'étude. Les patients n'ont pas participé à la question de recherche ni à la conception de l'étude. Nous n'avons pas l'intention de faire participer les patients à la diffusion des résultats et nous ne diffuserons pas les résultats directement aux patients.

Tableau 1. Critères d'évaluation. Les données concernent les patients enregistrés pour chaque MG en 2016

Critère d'évaluation	Calculs	Ce qu'une valeur élevée représente
Montant remboursé des prescriptions médicamenteuses par consultation (€)	Coût de tous les médicaments prescrits par les MG, dé-pensés et remboursés au patient par l'Assurance Maladie, divisé par le nombre de consultation par MG (€)	Plus de dépenses de santé
<b>11 indicateurs utilisés pour le programme d'incitation financière liée à la performance</b>		
Antibiotiques pour les 16-65 ans (%)	Nombre de prescription d'antibiotique pour les 16-65 ans sans maladie chronique comparé au nombre total de patients âgés de 16-65 ans sans maladie chronique (%)	Plus d'effets secondaires ou de mésusages
Benzodiazépines >12 semaines (%)	Nombre de patients avec une nouvelle prescription de benzodiazépines pour plus de 12 semaines comparé au nombre total de patients (%)	
Benzodiazépines pour les plus de 65 ans (%)	Nombre de patients de plus de 65 ans avec une ou plusieurs prescriptions de benzodiazépines de demi-vie longue comparé au nombre total de patients de plus de 65 ans (%)	
Vasodilatateurs pour les plus de 65 ans (%)	Nombre de patients de plus de 65 ans avec une ou plusieurs prescriptions de vasodilatateurs comparé au nombre total de patients de plus de 65 ans (%)	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) / IEC + sartans (%)	Nombre d'IEC prescrits comparé au nombre total d'IEC et sartans prescrits (%)	
Antiplaquettaires (%)	Nombre de patients avec une prescription d'aspirine faible dose comparé au nombre total de patients traités par antiplaquettaires (%)	Moins de dépenses de santé
Antibiotiques génériques (%)	Nombre d'antibiotiques génériques prescrits comparé au nombre total d'antibiotiques prescrits (%)	
Antidépresseurs génériques (%)	Nombre d'antidépresseurs génériques prescrits comparé au nombre total d'antidépresseurs prescrits (%)	
Antihypertenseurs génériques (%)	Nombre d'antihypertenseurs génériques prescrits comparé au nombre total d'antihypertenseurs prescrits (%)	
Inhibiteurs de la pompe à protons génériques (IPP) (%)	Nombre d'IPP génériques prescrits comparé au nombre total d'IPP prescrits (%)	
Statines génériques (%)	Nombre de statines génériques prescrites comparé au nombre total de statines prescrites (%)	

## RESULTATS

### Sélection de la population étudiée

Parmi les 53 763 MG français identifiés dans la liste du Conseil National de l'Ordre des Médecins, 41 257 ont été inclus dans l'analyse. Le nom et le code postal du lieu d'activité de 3 338 MG inscrits (6,2 % de l'échantillon) n'ont pu être appariés aux données du SNDS. Ces médecins appartenaient plus souvent au groupe sans cadeau (16,4 %) qu'aux autres groupes (2,5 à 5,3 %). En outre, 9 168 autres MG ont été exclus selon les critères d'exclusion (fig. 1). L'annexe 2 résume les étapes menant à la sélection des groupes de MG.

### Description de la population étudiée

L'âge moyen des MG inclus était de 53,5 ans (écart-type 10,2), 26 614 (64,5 %) étaient des hommes et 12 857 (31,2 %) exerçaient en zones rurales. En 2016, les MG ont effectué en moyenne 5 359 consultations (écart-type 2510) et ont enregistré 1 177 patients (écart-type 577). Parmi les 41 257 MG inclus dans l'étude, 27 512 (66,7 %) ont été répertoriés dans la base de données Transparence Santé comme ayant reçu des cadeaux en 2016, et 36 232 (87,8 %) comme ayant reçu des cadeaux depuis le lancement de la base en 2013. La comparaison des caractéristiques des MG et des patients (variables utilisées pour l'ajustement) à l'aide de l'analyse de la variance et des tests  $\chi^2$  a mis en évidence des différences significatives entre les groupes de MG ( $P < 0,001$ ) pour toutes les covariables (voir annexe 3). Les MG du groupe qui n'ont pas reçu de cadeaux avaient le plus faible nombre moyen de consultations (4623 (écart-type 2525)) et le plus faible nombre moyen de patients inscrits (1006 (écart-type 611)), tandis que le groupe qui a reçu des cadeaux d'une valeur égale ou supérieure à 1000 € avait le plus grand nombre de consultations (6140 (écart-type 2577)) et le plus grand nombre de patients inscrits (1293 (écart-type 586)).

Les MG du groupe ayant reçu 1 000 € ou plus étaient surtout des hommes (76,5 %), et ils avaient le pourcentage le plus élevé de patients en ALD (30,4 % (écart-type : 10,1 %)). Les analyses multivariées ont été ajustées pour tenir compte de la charge de travail des MG (nombre de consultation et nombre de patients enregistrés en 2016), ainsi que pour toutes les covariables. Entre 0 % et 0,90 % des données manquaient pour ces variables.

### Analyses primaires

Les analyses univariées et multivariées (tableau 2) ont montré des différences significatives entre les groupes de MG en ce qui concerne le montant remboursé pour les ordonnances de médicaments par consultation, la proportion des traitements antibiotiques chez les 16 à 65 ans, le pourcentage des patients traités aux benzodiazépines pendant plus de 12 semaines, le pourcentage de patients âgés de plus de 65 ans traités par une benzodiazépine à longue demi-vie ou par des vasodilatateurs, la part des inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC) sur l'ensemble des prescriptions d'IEC et de sartans, et le pourcentage de prescriptions d'antibiotiques, antihypertenseurs et statines génériques. Les données manquantes pour les 12 critères d'évaluation (11 indicateurs d'efficacité et le montant remboursé par l'Assurance Maladie pour les médicaments prescrits et délivrés par consultation en 2016) varient de 0,60 % à 3,06 %.

### Analyses secondaires

La figure 2 et l'annexe 4 présentent l'analyse des différences entre le groupe sans cadeau et les autres groupes de MG pour les 9 variables identifiées dans les analyses primaires. Comparativement au groupe sans cadeau, le montant remboursé pour les médicaments prescrits par consultation est significativement plus important, et le pourcentage d'ordonnances d'antibiotiques, d'antihypertenseurs et de statines génériques est significativement plus faible dans la plupart des groupes.

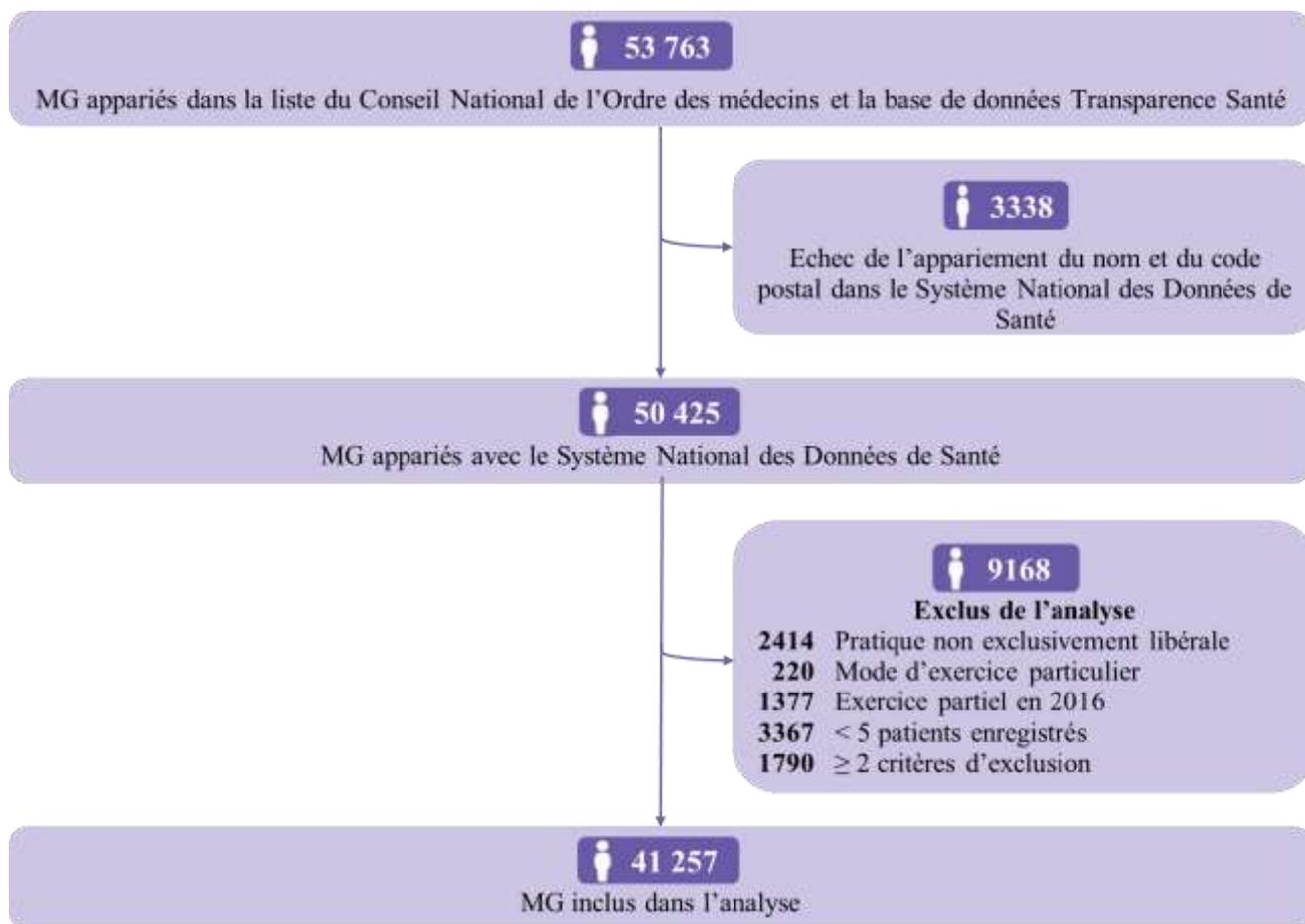


Fig. 1 | Organigramme de l'étude. MG = médecins généralistes

### Analyses complémentaires

A l'exception de la proportion de patients de plus de 65 ans traités par des benzodiazépines ayant une longue demi-vie ( $P = 0,01$ ), les associations observées dans les analyses primaires ont également été observées en utilisant le montant médian des cadeaux pour chaque groupe (plutôt que le groupe en tant que classe), ce qui suggère un effet-dose entre cadeaux et huit des critères. Il s'agissait du montant remboursé pour les prescriptions de médicaments par consultation, de la proportion de traitements antibiotiques pour les patients âgés de 16 à 65 ans, du pourcentage de patients traités par benzodiazépines pendant plus de 12 semaines par rapport aux patients traités par benzodiazépines, du pourcentage de patients âgés de plus de 65 ans traités par vasodilatateurs, la proportion d'IEC sur l'ensemble des prescriptions d'IEC et de sartans, du pourcentage des antibiotiques, antihypertenseurs et statines génériques (voir annexe 5).

Des résultats similaires ont été obtenus dans les analyses de sensibilité effectuées après avoir exclu le premier et le dernier centile de chaque variable à expliquer et covariable (données non présentées).

### DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective utilisant les données de deux bases de données françaises, Transparence Santé et le SNDS, nous avons trouvé une association entre les cadeaux versés par les firmes pharmaceutiques aux MG français et neuf des 12 critères étudiés pour 2016 (11 indicateurs d'efficacité et le montant remboursé par l'Assurance Maladie pour les médicaments prescrits et délivrés par consultation (au cabinet et à domicile)).

Le montant remboursé pour les médicaments prescrits par consultation était nettement inférieur pour le groupe qui n'a pas reçu de cadeau par rapport aux groupes qui ont reçu 10 à 69 euros, 70 à 239 euros, 240 à 999 euros et 1 000 euros ou plus. Les MG du groupe sans cadeau ont prescrit une proportion

significativement plus importante d'antibiotiques, d'antihypertenseurs et de statines que les autres groupes, y compris ceux qui n'ont pas déclaré de cadeau en 2016, mais au moins un cadeau entre 2013 et 2015 (groupe avant 2016). Ils ont également prescrit significativement moins de benzodiazépines pendant plus de 12 semaines et de vasodilatateurs que les groupes de 240 à 999 € et de 1000 € ou plus et significativement plus d'IEC que ceux de 1000 € ou plus. Inversement, nous n'avons pas trouvé d'association pour le pourcentage de patients traités avec de l'aspirine à faible dose parmi ceux traités avec des antiplaquettaires, ni pour les prescriptions d'antidépresseurs et d'inhibiteurs de la pompe à proton génériques. La forte proportion d'ordonnances d'inhibiteurs de la pompe à protons génériques (environ 99,9 % dans tous les groupes) et d'antidépresseurs génériques (environ 91 % dans tous les groupes) et l'absence de différences entre les groupes pourraient s'expliquer par le fait qu'en 2016, les inhibiteurs de la pompe à protons n'avaient pas de molécule originale brevetée et que les quelques antidépresseurs brevetés sur le marché étaient des médicaments établis et donc pas activement promus par les compagnies pharmaceutiques. [10] Enfin, par rapport au groupe sans cadeau, aucune différence n'a été observée dans le pourcentage d'antibiotiques prescrits aux patients âgés de 16 à 65 ans et de benzodiazépines à longue demi-vie aux patients âgés de plus de 65 ans.

### **Points forts et limites de cette étude**

Cette étude présente plusieurs points forts. Nous avons tenté de réduire le biais de confusion en tenant compte des principaux facteurs de confusion disponibles dans l'analyse multivariée. [9]

L'utilisation de bases de données est un moyen efficace d'expliquer et de mettre en évidence les différences dans les habitudes de prescription qui sont minimisées dans les études déclaratives où les médecins sont interrogés directement sur l'influence des activités promotionnelles des firmes pharmaceutiques. [2] La validité externe de nos résultats est démontrée par la concordance entre les valeurs moyennes des indicateurs de notre population et celles des moyennes nationales. [11]

Notre étude comporte certaines limites. Nous ne savons pas si tous les cadeaux ont été mentionnés ou l'étendue des erreurs dans la base de données Transparence Santé parce que les données sont basées uniquement sur les déclarations faites par les firmes pharmaceutiques sans contrôle effectif. [5] Les 6,2 % d'échecs de jumelage pour les MG pourraient avoir introduit un certain biais, surtout parce que le taux d'échec des jumelages était différent parmi les groupes de MG.

Le biais de confusion est un problème majeur dans la recherche observationnelle. Des méthodes, comme le calcul des *e-values* (force d'association minimale qu'un élément confondant non mesuré devrait avoir à la fois avec le traitement et le résultat pour expliquer complètement une association spécifique entre le traitement et le résultat, conditionnelle aux covariables mesurées), ont été proposées mais comportent des limites. [12] Malgré l'ajustement de l'analyse à divers facteurs disponibles qui pourraient influencer les profils de prescription, nous n'avons pu tenir compte de tous ces facteurs. Par exemple, nous n'avons pas inclus le type d'activité du MG (en groupe ou seul), le statut de maître de stage universitaire ou d'autres méthodes de promotion pharmaceutique ; l'étude est donc sujette à un biais de confusion résiduel.

De plus, en l'absence de données cliniques, nous n'avons pas pu comprendre pleinement le raisonnement qui a mené à la prescription de chaque médicament. [13] D'autres études ont montré un lien entre les paiements des firmes et des prescriptions spécifiques (p. ex. opioïdes, gabapentinoïdes). [14, 15]

Comme la base de données Transparence Santé ne permet pas de préciser le ou les médicaments commercialisés qui sont associés à chaque cadeau listé, nous ne pouvions pas lier un cadeau à une prescription spécifique. [5] Notre étude explore les profils de prescription d'une manière plus globale. En effet, faire des cadeaux n'est pas la seule méthode utilisée par les firmes pour promouvoir les médicaments. Par exemple, la presse médicale sponsorisée, la publicité destinée aux médecins, les formations médicales continues sponsorisées (éventuellement avec des leaders d'opinion), la visite médicale et la distribution d'échantillons sont de nombreuses autres méthodes pour influencer les profils de prescription des médecins. Le fait de recevoir un cadeau d'une firme peut refléter une plus grande reconnaissance, un intérêt pour la nouveauté, une croyance dans la promotion, une image favorable des firmes et une croyance dans l'utilisation de médicaments comme première solution aux problèmes de santé. [2] En d'autres termes, le fait de recevoir des

cadeaux d'une firme peut non seulement être la cause directe d'un profil de prescription, mais aussi un symptôme d'un comportement général.

Notre revue de la littérature n'a pas permis de trouver un indicateur unique ou validé pour évaluer la qualité des médicaments prescrits par les MG de façon générale. [16] C'est pourquoi nous avons utilisé de multiples indicateurs validés par l'Assurance Maladie pour évaluer les profils de prescription. [8] Certains d'entre eux sont également utilisés dans des études sur l'utilisation des médicaments. [17] Leur validité est cependant discutable. [18]

Les indicateurs d'incitation financière liés à la performance n'étaient pas disponibles pour 0,64 % à 3,04 % des MG, ce qui correspond à peu près aux 2,8 % de refus des médecins de collaborer à ce processus. [19] Ces données manquantes peuvent être associées aux cadeaux perçus et aux profils de prescription des MG en matière de médicaments.

Les MG français peuvent bénéficier des firmes (ex : cadeaux) et de l'Assurance Maladie par le biais du programme d'incitation financière liée aux performances. Les cadeaux des firmes et le programme d'incitation financière liée à la performance ne peuvent être directement liés les uns aux autres car aucun indicateur n'évalue les liens financiers des MG avec les firmes. Un MG peut recevoir la rémunération maximale du programme d'incitation financière liée à la performance et, en même temps, de nombreux cadeaux des firmes. Néanmoins, si l'on suppose que le désir de profit est un facteur de confusion, nos résultats ne suggèrent pas de compromis d'optimisation de la part des MG. En effet, dans notre étude, les MG ayant obtenu les meilleurs résultats en matière d'indicateurs de prescription de médicaments et, par conséquent, l'incitation financière la plus élevée de l'Assurance Maladie pour ces indicateurs, semblaient recevoir moins de cadeaux des firmes.

Enfin, il n'est pas possible de conclure que les différents profils de prescription de médicaments sont le résultat des activités promotionnelles des firmes pharmaceutiques. Une autre explication pourrait être que les MG qui reçoivent des cadeaux peuvent être plus ciblés ou plus réceptifs à la commercialisation des produits pharmaceutiques parce qu'ils ont des profils de prescriptions spécifiques. [2] Toutes ces réserves donnent à penser que ces constatations doivent être interprétées avec prudence et qu'elles ne permettent pas de tirer une conclusion définitive quant à la causalité.

Tableau 2 | Analyses primaires. Les valeurs sont des moyennes (écart-type)

Critères	Groupes						Totalité	Valeur P	
	Pas de cadeau	Cadeau avant 2016	€10-€69	€70-€239	€240-€999	≥€1000		Univariée	Multivariée
Montant remboursé des prescriptions de médicaments par consultation (€) *	45.8 (40.1)	47.8 (24.4)	48.2 (21.8)	49.4 (21.5)	51.5 (22.0)	53.2 (21.0)	49.1 (25.3)	<0.001	<0.001
Antibiotiques pour les 16-65 ans (%) *	35.6 (30.0)	35.8 (23.0)	36.8 (24.9)	37.3 (21.0)	38.1 (19.1)	41.0 (21.9)	37.2 (23.2)	<0.001	<0.001
Benzodiazépines >12 semaines (%) †	14.0 (9.3)	14.2 (7.8)	14.4 (8.1)	14.6 (7.7)	14.8 (6.9)	14.8 (6.5)	14.5 (7.7)	<0.001	<0.001
Benzodiazépines pour les plus de 65 ans (%) †	9.7 (7.9)	9.5 (5.9)	9.5 (5.9)	9.6 (5.7)	9.7 (5.0)	10.0 (5.0)	9.6 (5.9)	<0.001	<0.001
Vasodilatateurs pour les plus de 65 ans (%) †	0.8 (1.8)	0.8 (1.6)	0.8 (1.6)	0.8 (1.6)	0.9 (1.9)	1.0 (1.8)	0.8 (1.7)	<0.001	<0.001
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) / IEC + sartans (%) †	44.3 (17.1)	44.0 (14.9)	44.2 (14.2)	44.7 (13.4)	43.9 (12.4)	42.9 (12.7)	44.1 (14.1)	<0.001	<0.001
Antiplaquettaires (%) ‡	87.3 (10.8)	86.9 (9.2)	87.2 (9.1)	87.1 (8.0)	86.8 (7.3)	86.7 (6.9)	87.0 (8.6)	0.006	0.004
Antibiotiques génériques (%) †	87.3 (10.8)	86.6 (9.7)	86.5 (9.4)	86.1 (9.2)	85.5 (8.9)	85.1 (8.9)	86.2 (9.5)	<0.001	<0.001
Antidépresseurs génériques (%) ‡	91.3 (10.5)	91.4 (8.9)	91.4 (8.7)	91.3 (7.8)	91.3 (7.2)	90.9 (7.2)	91.3 (8.4)	0.16	0.15
Antihypertenseurs génériques (%) †	84.7 (8.2)	84.1 (7.3)	83.7 (7.1)	83.2 (6.6)	82.1 (6.3)	80.3 (7.0)	83.2 (7.1)	<0.001	<0.001
Inhibiteurs de la pompe à protons génériques (IPP) (%) †	99.9 (0.9)	99.9 (0.8)	99.9 (0.8)	99.9 (0.5)	99.9 (0.8)	99.9 (0.4)	99.9 (0.7)	0.02	0.03
Statines génériques (%) ‡	77.6 (16.3)	74.8 (15.4)	73.2 (15.5)	71.9 (14.2)	69.2 (13.7)	65.3 (14.0)	72.3 (15.2)	<0.001	<0.001

€ 1.00 (£0.86 ; \$1.10).

IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IPP = inhibiteur de la pompe à protons

\* <1% de données manquantes.

† 1% to 2.5% de données manquantes.

‡ >2.5% to 4% de données manquantes.

Seuil de significativité P=0.001 (correction de Bonferroni pour une valeur P : 0.05/12=0.0042)

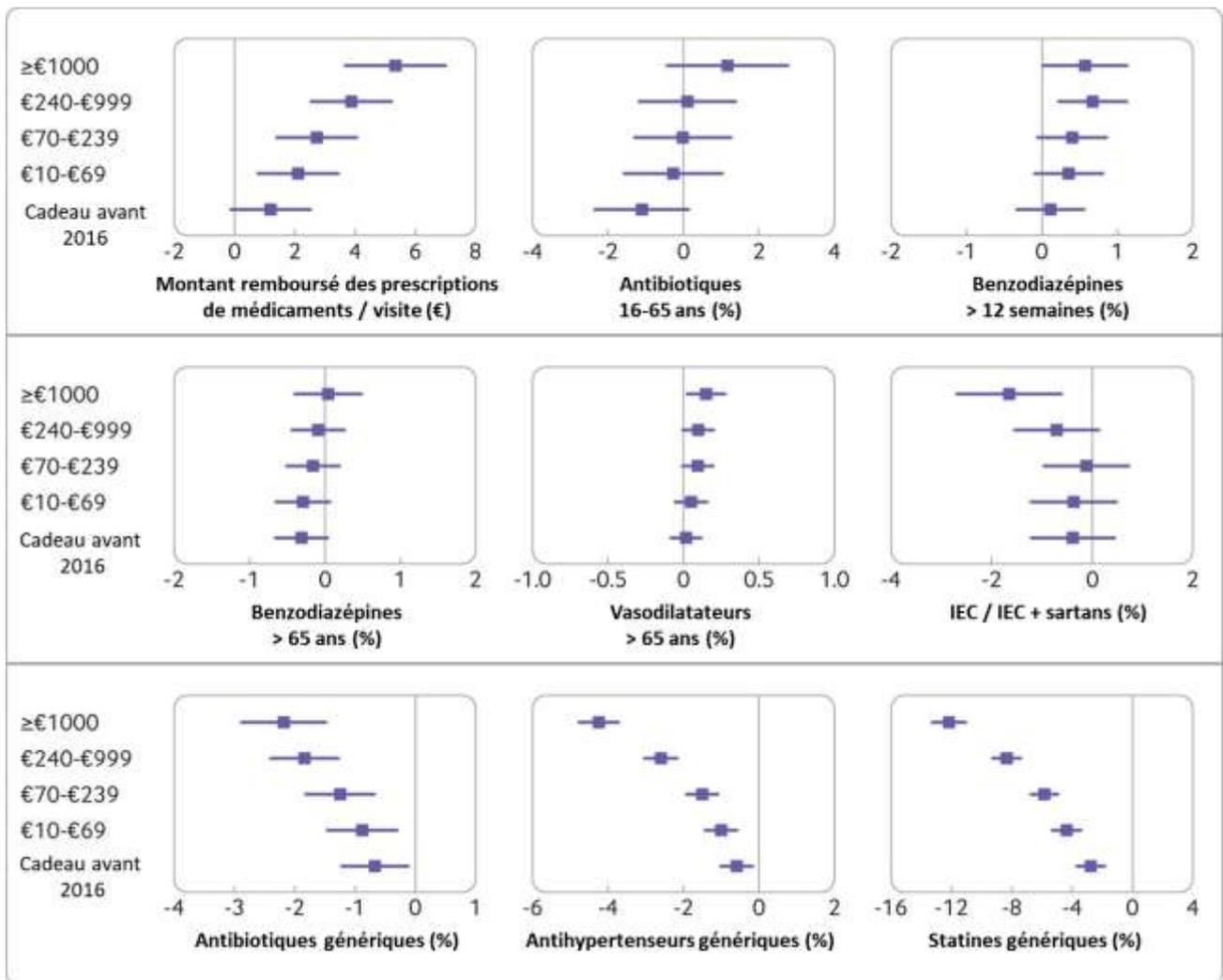


Fig. 2 | Comparaison des variables explicatives avec le groupe sans cadeau dans l'analyse multivariée. Les valeurs sont ajustées sur les différences moyennes et les intervalles de confiance correspondants de 99,9 % (les données sont présentées à l'annexe 4 supplémentaire). Seuil  $P=0,001$  (correction de Bonferroni pour  $P=0,05/(9 \times 5)=0,0011$ ). IEC= inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

### Résultats concordants avec la littérature

Ces résultats concordent avec les méta-analyses récentes et les revues systématiques qui montrent une association entre les cadeaux des firmes pharmaceutiques et des prescriptions médicamenteuses plus fréquentes, de moindre qualité et plus coûteuses. [14, 20-24] Deux études récentes ont également révélé un taux plus faible de prescription de médicaments génériques par les médecins qui bénéficient de l'aide des firmes pharmaceutiques. [25, 26] Selon *Health Action International*, aucune étude n'a démontré d'avantages pour la santé suite aux activités promotionnelles des firmes pharmaceutiques. [1, 2]

Nos analyses post hoc suggèrent une association effet-dose possible entre les cadeaux versés par les firmes pharmaceutiques et le coût des ordonnances de médicaments par consultation et les indicateurs d'efficacité de prescription. Une observation similaire a été faite dans deux grandes études rétrospectives aux États-Unis en 2016. [24, 27]

Notre étude montre une différence significative entre le groupe qui n'a pas reçu de cadeaux et le groupe des cadeaux d'avant 2016 pour la proportion de génériques dans la prescription d'antibiotiques, d'antihypertenseurs et de statines, ce qui suggère que l'association observée pourrait aussi être maintenue dans le temps.

## Impacts sur la santé et l'économie

L'usage plus fréquent de certains médicaments, comme les benzodiazépines et les vasodilatateurs, augmente le risque d'effets indésirables bien connus de ces classes de médicaments, avec parfois des conséquences graves ou mortelles. Nos données suggèrent que la prescription de ces classes de médicaments augmente lentement mais progressivement du groupe sans cadeau au groupe de 1000 € ou plus. La prescription de médicaments de marque au lieu de médicaments génériques représente un coût supplémentaire pour l'Assurance Maladie sans bénéfice prouvé pour le patient. En France, le prix d'un médicament générique est inférieur d'au moins 60 % au prix du médicament original. [28] Avec un remboursement supplémentaire de 1,2 à 5,3 euros par prescription de médicaments, les MG ayant reçu des cadeaux listés dans la base de données Transparence Santé sont associés à une charge supplémentaire importante pour l'Assurance Maladie par rapport aux MG dont aucun cadeau n'a été déclaré. Notamment, parmi les 12 critères que nous avons étudiés, les plus importants étaient directement liés à des facteurs économiques : le coût de la prescription de médicaments par consultation et la prescription de médicaments génériques. Cela est conforme aux études montrant que la promotion pharmaceutique cible en particulier les enjeux du marché. [1, 2]

Dans notre étude, les associations étaient également importantes pour le groupe "€10-€69". Des différences dans les profils de prescription après le don d'un petit cadeau ont été signalées par plusieurs études et sont fondées des mécanismes de dons et de contre-dons qui ont été bien décrites par les sciences humaines et sociales. [29-31] Les cadeaux donnent lieu à un sentiment de redevabilité et, en fin de compte, influencent négativement les profils de prescription. Plus généralement, pour la plupart des médecins, le montant des cadeaux déclarés ne représente qu'une petite partie de leur revenu annuel, et pour les firmes pharmaceutiques un petit investissement financier par rapport aux bénéfices en termes de vente de médicaments. [2]

## Résultats en faveur de l'influence des cadeaux sur les ordonnances de médicaments

Avant la création de la base de données Transparence Santé, l'étendue et la fréquence des cadeaux versés par les firmes pharmaceutiques aux MG français n'étaient pas facilement accessibles. Notre étude montre que les cadeaux aux MG sont courants et associés à des prescriptions de médicaments moins rationnelles pour les patients et à des dépenses plus élevées pour l'Assurance Maladie. Bien qu'il ne faille pas présumer d'un lien de causalité, les résultats de notre étude sont conformes à la littérature existante et renforcent l'hypothèse selon laquelle les firmes pharmaceutiques influencent les profils de prescription des MG. Les recherches futures devraient évaluer l'association entre les profils de prescription et les conventions, un autre lien d'intérêt signalé dans la base de données Transparence Santé, qui comporte des obligations pour les deux parties (par exemple, participer comme orateur à une conférence), et évaluer ces caractéristiques également chez les médecins spécialistes et particulièrement chez les leaders d'opinion. [2]

Le temps est peut-être venu d'effectuer des études interventionnelles pour tester de façon prospective l'impact de politiques restrictives sur les habitudes de prescription de médicaments par les médecins.

*Nous remercions Medhi Gabbas d'avoir extrait les données de la base de données de l'Assurance Maladie, Elisabetta Andermarcher pour la relecture en anglais et Emmanuel Allory, Irène Frachon, Barbara Mintzes, Emmanuel Oger, Dominique Somme, et Bruno Toussaint pour leur aide.*

**Contributions :** BG et PF ont initié et conçu l'étude, réalisé la bibliographie, interprété les résultats et rédigé le manuscrit. FB a effectué l'analyse et interprété les résultats. FN et EM ont contribué à la conception de l'étude et ont interprété les résultats. BB a contribué à la conception de l'étude. AC a contribué à la conception de l'étude et a offert un soutien institutionnel. PF est garant. Tous les auteurs ont révisé le manuscrit d'un point de vue critique sur son contenu intellectuel important et ont approuvé le manuscrit. L'auteur correspondant atteste que tous les auteurs figurant sur la liste satisfont aux critères de qualité d'auteur et qu'aucun autre auteur répondant à ces critères n'a été omis.

**Financement :** Aucun.

**Conflit d'intérêts :** Tous les auteurs ont complété le formulaire de l'ICMJE à l'adresse [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) et déclaré : aucune relation financière avec des organisations susceptibles d'avoir un intérêt dans le travail soumis au cours des trois années précédentes ; AC rapporte des honoraires personnels et le soutien non financier de Roche, des honoraires personnels et le soutien non financier de Novartis Pharma, et des honoraires personnels de Congrès colloques conventions, en dehors du travail soumis ; aucune autre relation ou activité qui pourrait avoir influencé le travail soumis.

**Approbation éthique :** Cette étude a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Libertés (autorisation CNIL DR 2018-089). Une lettre a été envoyée à toutes les URPS (Unions Régionales des Professionnels de Santé) pour informer les médecins généralistes de l'objectif de la recherche et leur donner le droit de s'y opposer.

**Partage des données :** Les données de la base de données Transparence dans les soins de santé sont disponibles sur [www.data.gouv.fr](http://www.data.gouv.fr) Nous ne pouvons pas partager les données du Système national de données sur la santé, car elles ne sont disponibles que sur un portail sécurisé. L'autorisation d'accès à ce portail nécessite un enregistrement et une autorisation. Le garant (PF) affirme que le manuscrit est un compte rendu honnête, exact et transparent de l'étude faisant l'objet du rapport, qu'aucun aspect important de l'étude n'a été omis et que tout écart par rapport à l'étude initialement prévue a été expliqué.

Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément à la licence Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), qui permet à d'autres de distribuer, remixer, adapter, s'appuyer sur ce travail de manière non commerciale et concéder sous licence leurs travaux dérivés à des conditions différentes, à condition que le travail original soit correctement cité et l'utilisation non commerciale. Voir: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

1 Health Action International. Fact or Fiction: What Healthcare Professionals Need to Know about Pharmaceutical Marketing in the European Union – Health Action International. 2016. <https://haiweb.org/publication/fact-or-fiction-pharmaceutical-marketing-in-the-european-union>

2 World Health Organization, Health Action International. Understanding and responding to pharmaceutical promotion: a practical guide. 2009. <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/05/Pharma-Promotion-Guide-English.pdf>

3 Fabbri A, Santos Ancel la, Mezinska S, Mulinari S, Mintzes B. Sunshine Policies and Murky Shadows in Europe: Disclosure of Pharmaceutical Industry Payments to Health Professionals in Nine European Countries. *Int J Health Policy Manag* 2018;7:504-9. doi:10.15171/ijhpm.2018.20

4 Wilson M. Is transparency really a panacea? *J R Soc Med* 2014;107:216-7. doi:10.1177/0141076814532744

5 Hauray B. Dispositifs de transparence et régulation des conflits d'intérêts dans le secteur du médicament. *Rev Fr Adm Publique* 2018;(1):49-61.

6 French Law n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 Dec 29, 2011.

7 Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:954-62. doi:10.1002/pds.4

8 European Observatory on Health Systems and Policies Series. Paying for Performance in Health Care: Implications for Health System Performance and Accountability. Open University Press; 2014. 338 p. [www.oecd-ilibrary.org/employment/paying-for-performance-in-health-care\\_9789264224568-en](http://www.oecd-ilibrary.org/employment/paying-for-performance-in-health-care_9789264224568-en)

9 Darmon D, Belhassen M, Quien S, Langlois C, Staccini P, Letrilliart L. Factors associated with drug prescription in general practice: a multicenter cross-sectional study. *Sante Publique* 2015;27:353-62. doi:10.3917/spub.153.0353

10 Assurance Maladie. Medic'AM. Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. [www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2016.php](http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2016.php)

11 Assurance Maladie. La rémunération sur objectif de santé publique -Bilan à 5 ans et présentation du nouveau dispositif. 2017 Apr p.29. [www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/DP\\_bilan\\_ROSP\\_2016\\_du\\_21\\_avril\\_def.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_bilan_ROSP_2016_du_21_avril_def.pdf)

- 12 Ioannidis JPA, Tan YJ, Blum MR. Limitations and Misinterpretations of E-Values for Sensitivity Analyses of Observational Studies. *Ann Intern Med* 2019;170:108. doi:10.7326/M18-2159
- 13 Scailteux L-M, Droitcourt C, Balusson F, Nowak E, Kerbrat S, Dupuy A, et al. French administrative health care database (SNDS): The value of its enrichment. *Therap*. 2018 Oct 25; doi:10.1016/j.therap.2018.09.072
- 14 Hadland SE, Rivera-Aguirre A, Marshall BDL, Cerdá M. Association of Pharmaceutical Industry Marketing of Opioid Products With Mortality From Opioid-Related Overdoses. *JAMA Netw Open* 2019;2:e186007. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.6007
- 15 Rhee TG, Ross JS. Association Between Industry Payments to Physicians and Gabapentinoid Prescribing. *JAMA Intern Med*. 2019 Jul 8. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2737748>
- 16 Chapman S, Durieux P, Walley T. Good prescribing practice. In: *Regulating pharmaceuticals in europe: Striving for efficiency, equity and quality*. Open University Press, 2004: 144-57.
- 17 Walker AJ, Curtis HJ, Croker R, Bacon S, Goldacre B. Measuring the Impact of an Open Web-Based Prescribing Data Analysis Service on Clinical Practice: Cohort Study on NHS England Data. *J Med Internet Res* 2019;21:e10929. doi:10.2196/10929
- 18 Prescrire. Pay for performance: financial rewards without improving quality of care. *Prescrire Int* 2015;24:279.
- 19 Quotidien du Médecin. P4P, téléservices, dépassements, maîtrise, le patron de la CNAM à l'offensive sur tous les fronts. *Quotidien du médecin*. 2012 Jan 30. [www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2012/01/30/le-patron-de-la-cnam-loffensive-sur-tous-les-fronts\\_591466](http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2012/01/30/le-patron-de-la-cnam-loffensive-sur-tous-les-fronts_591466)
- 20 Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med* 2010;7:e1000352. doi:10.1371/journal.pmed.1
- 21 Brax H, Fadlallah R, Al-Khaled L, et al. Association between physicians' interaction with pharmaceutical companies and their clinical practices: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0175493. doi:10.1371/journal.pone.0175493
- 22 Fickweiler F, Fickweiler W, Urbach E. 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* 2017;7:e016408. doi:10.1136/bmjopen-2017-016408
- 23 Mejia J, Mejia A, Pestilli F. Open data on industry payments to healthcare providers reveal potential hidden costs to the public. *Nat Commun* 2019;10:1-8. doi:10.1038/s41467-019-12317-z
- 24 Sharma M, Vadhariya A, Johnson ML, Marcum ZA, Holmes HM. Association between industry payments and prescribing costly medications: an observational study using open payments and medicare part D data. *BMC Health Serv Res* 2018;18:236. doi:10.1186/s12913-018-3043-8
- 25 Yeh JS, Franklin JM, Avorn J, Landon J, Kesselheim AS. Association of Industry Payments to Physicians With the Prescribing of Brand-name Statins in Massachusetts. *JAMA Intern Med* 2016;176:763-8. doi:10.1001/jamainternmed.2016.1709
- 26 Qian J, Hansen RA, Surry D, Howard J, Kiptanui Z, Harris I. Disclosure of industry payments to prescribers: industry payments might be a factor impacting generic drug prescribing. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:819-26. doi:10.1002/pds.4224
- 27 Perlis RH, Perlis CS. Physician Payments from Industry Are Associated with Greater Medicare Part D Prescribing Costs. *PLoS One* 2016;11:1. doi:10.1371/journal.pone.0155474
- 28 Ministère de l'économie. Trésor-éco: Quelle politique pour poursuivre la diffusion des médicaments génériques? 2017 Jun. Report No: 199. [www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2017/06/20/tresor-eco-quelle-politique-pour-poursuivre-la-diffusion-des-medicaments-generiques](http://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2017/06/20/tresor-eco-quelle-politique-pour-poursuivre-la-diffusion-des-medicaments-generiques)

29 Grande D, Frosch DL, Perkins AW, Kahn BE. Effect of Exposure to Small Pharmaceutical Promotional Items on Treatment Preferences. *Arch Intern Med* 2009;169:887-93. doi:10.1001/archinternmed.2009.64

30 Lo B, Grady D. Payments to Physicians: Does the Amount of Money Make a Difference? *JAMA* 2017;317:1719-20. doi:10.1001/jama.2017.1872

31 DeJong C, Aguilar T, Tseng C-W, Lin GA, Boscardin WJ, Dudley RA. Pharmaceutical Industry–Sponsored Meals and Physician Prescribing Patterns for Medicare Beneficiaries. *JAMA Intern Med* 2016;176:1114. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2765

32 Sah S, Fugh-Berman A. Physicians under the influence: social psychology and industry marketing strategies. *J Law Med Ethics* 2013;41:665-72. doi:10.1111/jlme.1