



UNIL | Université de Lausanne

Unicentre

CH-1015 Lausanne

<http://serval.unil.ch>

Year : 2012

ANALYSE DE FACTEURS DETERMINANTS DE LA SUBSTITUTION PAR DES MEDICAMENTS GENERIQUES EN SUISSE

DECOLLOGNY Anne

DECOLLOGNY Anne, 2012, ANALYSE DE FACTEURS DETERMINANTS DE LA
SUBSTITUTION PAR DES MEDICAMENTS GENERIQUES EN SUISSE
Originally published at : Thesis, University of Lausanne

Posted at the University of Lausanne Open Archive.
<http://serval.unil.ch>

Droits d'auteur

L'Université de Lausanne attire expressément l'attention des utilisateurs sur le fait que tous les documents publiés dans l'Archive SERVAL sont protégés par le droit d'auteur, conformément à la loi fédérale sur le droit d'auteur et les droits voisins (LDA). A ce titre, il est indispensable d'obtenir le consentement préalable de l'auteur et/ou de l'éditeur avant toute utilisation d'une oeuvre ou d'une partie d'une oeuvre ne relevant pas d'une utilisation à des fins personnelles au sens de la LDA (art. 19, al. 1 lettre a). A défaut, tout contrevenant s'expose aux sanctions prévues par cette loi. Nous déclinons toute responsabilité en la matière.

Copyright

The University of Lausanne expressly draws the attention of users to the fact that all documents published in the SERVAL Archive are protected by copyright in accordance with federal law on copyright and similar rights (LDA). Accordingly it is indispensable to obtain prior consent from the author and/or publisher before any use of a work or part of a work for purposes other than personal use within the meaning of LDA (art. 19, para. 1 letter a). Failure to do so will expose offenders to the sanctions laid down by this law. We accept no liability in this respect.



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Institut d'économie et management de la santé

**ANALYSE DE FACTEURS DETERMINANTS DE LA SUBSTITUTION
PAR DES MEDICAMENTS GENERIQUES EN SUISSE**

Thèse de doctorat ès sciences de la vie (PhD)

présentée à la

Faculté de biologie et de médecine
de l'Université de Lausanne

par

Anne DECOLLOGNY

Diplôme Fédéral de Pharmacien de Université de Genève

Jury

Prof. Philippe Moreillon, Président
Prof. Jacques Diezi, Directeur de thèse
Prof. Philippe Moreillon, Co-directeur
Prof. Luca Crivelli, expert
Prof. Jean-Luc Salomon, expert

Lausanne 2012



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Ecole Doctorale

Doctorat ès sciences de la vie

Imprimatur

Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de

<i>Président</i>	Monsieur Prof. Philippe Moreillon
<i>Directeur de thèse</i>	Monsieur Prof. Jacques Diezi
<i>Rapporteur</i>	Monsieur Prof. Philippe Moreillon
<i>Experts</i>	Monsieur Prof. Luca Crivelli Monsieur Prof. Jean-Luc Salomon

le Conseil de Faculté autorise l'impression de la thèse de

Madame Anne Decollogny

Pharmacienne diplômée de la Confédération Suisse

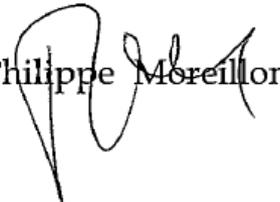
intitulée

**ANALYSE DE FACTEURS DÉTERMINANTS
DE LA SUBSTITUTION DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES EN SUISSE**

Lausanne, le 1 février 2012

pour Le Doyen
de la Faculté de Biologie et de Médecine

Prof. Philippe Moreillon



Remerciements

Tout d'abord, je tiens à exprimer toute ma gratitude au Professeur Jacques Diezi, qui a accepté de diriger mon travail de thèse. Je le remercie en particulier pour sa disponibilité, son soutien, son engagement et toutes les discussions très intéressantes que j'ai eu le plaisir de partager avec lui.

Je remercie également les Professeurs Philippe Moreillon, Luca Crivelli et Jean-Luc Salomon pour avoir accepté d'apporter leur expertise dans le Jury de thèse.

Un grand merci à mes collègues de l'Institut d'économie et management de la santé qui m'ont fait partager leurs connaissances en économie de la santé et leurs compétences en économétrie. Je remercie tout particulièrement Yves Egli, qui m'a initiée à l'analyse des bases de données et qui a accepté de porter un regard critique sur mon étude tout au long de mon travail. De même, je remercie Thomas Lufkin et Patricia Halfon qui ont partagé leur savoir faire pour les analyses statistiques.

Je remercie également tous les professeurs et conférenciers du programme postgrade en économie et politique du médicament. Ils ont élargi mes perspectives, enrichi mes connaissances et plusieurs éléments m'ont été très utiles pour la rédaction de ma thèse. J'ai beaucoup apprécié leurs enseignements, les discussions partagées ainsi que la mise en œuvre des études de cas.

C'est aussi à mes filles, Annelore et Emily, que j'exprime ma reconnaissance pour leurs encouragements tout au long de mon travail et leur soutien à la maison.

Table des matières

Résumé	I-VIII
1 Introduction	1
1.1 Performance et coût du système de santé	4
1.2 Comparaisons internationales	7
1.3 Financement du système de santé.....	13
1.4 Part des médicaments dans les dépenses de santé.....	17
1.5 Coûts de la santé à la charge de l'assurance de base.....	22
1.6 Le marché des médicaments	29
1.7 Le marché des génériques	47
2 Matériel et méthodes	68
2.1 Codification des factures pharmaceutiques et des données administratives	70
2.2 Préparation des variables pour l'analyse statistique	80
2.3 Méthodes statistiques.....	85
3 Résultats	87
3.1 Description du collectif des assurés et du groupe des patients.....	88
3.2 Description du marché représenté par les factures de pharmacie	93
3.3 Analyse du marché des génériques et des originaux substituables	100
3.4 Analyse des facteurs déterminants de la substitution générique	107
4 Discussion	119
5 Conclusion	134
6 Glossaire	136
7 Publication	141
8 Bibliographie	153

Analyse de facteurs déterminants de la substitution des médicaments génériques en Suisse

Résumé

Cadre de l'étude

La part des dépenses de santé dans les budgets des pays occidentaux est importante et tend à croître depuis plusieurs décennies. Une des conséquences, notamment pour la Suisse, est une augmentation régulière des primes d'assurance maladie, dont l'impopularité incite les responsables politiques à trouver des stratégies de frein à la croissance des coûts de la santé. Les médicaments, qui contribuent notablement à l'augmentation de ces coûts, constituent l'une des cibles classiques d'interventions visant à une réduction des dépenses de santé.

Le niveau de coûts des médicaments représente plus de 20% des dépenses de soins du domaine ambulatoire à la charge de l'assurance obligatoire des soins (AOS), soit une dépense annuelle de plus de 4 milliards de francs. Différentes mesures peuvent être utilisées par le gouvernement pour contenir cette facture à charge de la collectivité : baisse du prix des médicaments, limitation du nombre de produits remboursés par l'assurance de base et incitations à la concurrence sur les prix en autorisant les importations parallèles. Depuis que de plus en plus de brevets pour des médicaments sont arrivés à échéance, un autre angle d'attaque s'est concrétisé avec l'incitation à la prescription de médicaments génériques. Les génériques sont définis comme des produits thérapeutiques chimiquement identiques à des composés déjà utilisés, appelés médicaments originaux. En principe, une économie substantielle devrait pouvoir être réalisée sur les coûts totaux des médicaments si tous les génériques disponibles sur le marché étaient systématiquement prescrits par les professionnels et acceptés par les patients. Les résultats publiés par les caisses maladie et les offices fédéraux sont des estimations globales et les montants publiés par l'industrie pharmaceutique concernent l'ensemble du marché, incluant les médicaments utilisés dans les séjours hospitaliers, sont par ailleurs exprimés en prix de fabrique. De plus, aucune étude n'a tenu compte de la substituabilité des produits d'un point de vue pharmaceutique. L'objectif général de la thèse est d'évaluer aussi précisément que possible l'économie pouvant être encore réalisée dans le secteur ambulatoire en substituant aux médicaments originaux les produits génériques présents sur le marché et de caractériser plusieurs facteurs qui influencent la substitution générique.

Pour cette étude, nous avons pu disposer de l'ensemble des factures pharmaceutiques de la caisse maladie CSS, pour tous ses assurés des cantons d'Argovie, du Tessin et de Vaud, soit plus de 169'000 assurés représentant les trois régions linguistiques de la Suisse. Les 1'341'197 prescriptions médicales qui ont été analysées concernent l'année 2003. C'est un moment critique dans l'histoire des génériques en Suisse, approprié pour établir un premier bilan après l'entrée en vigueur de la première mesure relative au droit de substituer octroyé en 2001 aux pharmaciens et, pour identifier idéalement les principaux déterminants de la substitution par les praticiens avant l'introduction de la quote-part différenciée en 2006. La présence d'un même principe actif n'est pas une condition suffisante pour permettre une substitution et pour ce travail des critères tenant compte des caractéristiques pharmaceutiques des produits ont été établis et appliqués pour valider la substituabilité des originaux par les génériques disponibles sur le marché. Ces critères concernent notamment le mode d'administration, le dosage et le nombre de doses dans l'emballage. L'étude a été réalisée selon deux approches, d'abord par une analyse descriptive sur l'ensemble de la population source pour estimer le marché des génériques et ensuite par une analyse statistique (régression logit multivariée) sur 173'212 prescriptions agrégées, qui concernent spécifiquement soit un générique soit un original substituable, pour caractériser les facteurs déterminants de la substitution générique.

Résultats

Dans l'ensemble de la population source, les génériques et les originaux substituables représentent 17,4% du marché en termes de coûts facturés, avec 3,4% de génériques et 14,0% d'originaux substituables ce qui correspond à un taux de substitution de 19,5%. En termes de dépenses, les substitutions génériques réalisées représentent une économie de 1,3% du total du marché étudié alors qu'il reste un potentiel notable d'économie par la substitution de 4,6%. Les taux de substitution sont très variables selon les cantons : 10,1% au Tessin, 29,0% pour le canton de Vaud et 35,8% pour Argovie. L'analyse univariée des 173'212 prescriptions de génériques ou d'originaux substituables, montre des taux de substitution plus élevés chez les patients jeunes et lorsqu'il y a d'importantes différences de prix entre les originaux et les génériques. Des taux de substitution peu élevés sont observés chez les patients les plus âgés et pour ceux qui ont des traitements médicamenteux complexes. Les patients ayant plus de 10 médicaments différents durant la même année, présentent une probabilité relative de substituer inférieure (-24%) par rapport aux patients ayant 6 à 10 médicaments différents dans l'année. Cependant, l'analyse multivariée montre que l'effet négatif sur le taux de substitution de l'âge combiné à la complexité des traitements n'excède pas 3%. Bien que le niveau de franchises et la participation financière à la quote-part soient liées à une augmentation de la prescription de

génériques, leurs effets sont modérés pour les patients avec des franchises supérieures à 300 francs (effet marginal de 1%) et pour les patients qui n'ont pas atteint le plafond de participation (effet marginal de 2%). La différence de taux de substitution entre les médecins hospitaliers et les spécialistes est diminuée de façon notable (effet marginal de -13%) et elle est cependant moins marquée avec les médecins généralistes (effet marginal de -3%). Les facteurs associés au marché ont une influence notable sur la substitution générique et des effets positifs sont observés avec l'augmentation de la taille du marché, du nombre de génériques pour un même original substituable et de l'économie relative entre l'original et le générique. Par contre, la diversification des formes galéniques et des tailles d'emballages au niveau de l'offre des médicaments originaux a des effets fortement négatifs sur la substitution générique (-7%). Le canton de domicile a aussi un impact notable sur la substitution et le canton du Tessin présente un taux plus bas (-26%) que le canton d'Argovie.

Conclusion et perspectives

Ce travail a montré qu'il y a encore un important potentiel d'économies à réaliser par la substitution générique, calculé à plus de 4% des dépenses pharmaceutiques prises en charge par l'AOS en ambulatoires. Une extrapolation à l'ensemble du marché suisse, qui doit être faite avec prudence, fait apparaître un potentiel d'économies de 127 millions pour les médicaments délivrés par les pharmacies en 2003. L'étude a mis en évidence un certain nombre de déterminants qui freinent la substitution générique, notamment la prescription par un médecin hospitalier. Sur ce point la prescription en DCI (dénomination commune internationale) pourrait favoriser la dispensation de génériques moins chers. Un taux de substitution plus faible est observé chez les patients âgés avec des traitements complexes. Ce constat peut être mis en relation avec la crainte d'avoir un traitement moins efficace ou moins bien supporté et les risques de confusion lors du passage d'un original substituable à un générique ou d'un générique à un autre générique. Sur ces éléments, l'indication claire et précise du nom de la substance, aussi bien sur les emballages des originaux substituables que sur ceux des génériques, pourrait rassurer les patients et diminuer les risques d'erreurs dans la prise des médicaments. Certaines précautions à prendre lors de la prescription de génériques sont reconnues, notamment pour les médicaments à faible marge thérapeutique, et des informations sur la bioéquivalence, régulièrement mises à jour et à disposition des professionnels, pourraient augmenter la confiance dans l'utilisation des génériques. Les industries pharmaceutiques préservent par différentes tactiques leurs parts de marché et notamment avec succès en introduisant de nouvelles formes galéniques juste avant l'expiration des brevets. Des directives complémentaires sur la fixation des prix pour le remboursement, en particulier l'introduction d'un

prix de référence quelle que soit la forme galénique, pourraient diminuer l'effet de barrage des médicaments originaux. Les incitations économiques, telles que la franchise et les participations sont efficaces si l'on considère l'impact sur les taux de substitution. Leur effet global reste toutefois modeste et il serait nécessaire de mesurer concrètement l'impact de l'introduction en 2006 de la quote-part différenciée. Les différences de prix entre les originaux et les génériques exigées à 50% pour les gros marchés, c'est-à-dire de plus de 16 millions, devraient aussi avoir un impact qu'il serait opportun de mesurer.

Determinants of generic drug substitution in Switzerland.

Background

The part of expenses of health in the budgets of the western countries is important and has tended to grow since several decades. One of its consequences, in particular for Switzerland, is a regular increase of compulsory health insurance fees. The unpopularity of this motivates politicians to find strategies of brake in the growth of health costs. Medicines, which contribute strikingly to the increase of these costs, constitute one of the classic targets of interventions aiming at a reduction of health expenses.

The level of medicines' costs represents more than 20 % of the care expenses/spending of the ambulatory domain chargeable to the compulsory health insurance that is an annual 4 billion Francs expense. Various measures can be used by the government to contain this invoice charged to the community: decrease in prices of medicines, limitation of the number of products paid off by the basic insurance and incentives in the competition on the prices by authorizing the parallel imports. Since more and more medicines' patents have fallen due/have expired, another angle of attack materialized with the incentive of generic medicines' prescription . The generic medicines are defined as therapeutic products chemically identical to already used compounds, called original medicines. In principle, a substantial economy should be realized on the total costs of medicines if all the generic medicines available on the market are systematically prescribed by the professionals and accepted by the patients. The results published by contributory sickness funds and federal services are global estimations. Amounts published by the pharmaceutical industry concern the whole market, including medicines used during hospital stays, are expressed in factory price. Furthermore, none of these studies took into account the opportunity to substitute the products from a pharmaceutical point of view. The general objective of this thesis was to estimate as exactly as possible the economy which can still be realized in the ambulatory sector by substituting original medicines by the present generic products on the market and to characterize several factors which influence the generic drug substitution.

For this study, we were able to have all the pharmaceutical invoices of the health insurance fund CSS, for all its insurants of the cantons of Argovie, Tessin and Vaud, that is more than 169'000 insurants representing three linguistic regions of Switzerland. 1'341'197 prescriptions which were analyzed concern year 2003. It is a critical moment in the history of generic drug in Switzerland, well suited to establish a first assessment after the coming into force of the first measure relative to the right to substitute, granted in 2001 to the pharmacists and, to identify

ideally the main determiners of the replacement by the practitioners before the introduction of the differentiated co-payment introduced in 2006. The presence of the same active drug is not one sufficient condition to allow a substitution. For this work, criteria taking into account pharmaceutical characteristics of the products were established and applied to validate the opportunity to substitute the original brand drug by the generic medicines available on the market. These criteria concern in particular the mode of administration, the dosage and the number of doses in the packaging. The study was realized according to two approaches: at first by a descriptive analysis on the whole population source to estimate the market of generic drugs and then by a statistical analysis (multivariate logistic regression) on 173'212 prescriptions, which specifically concern either a generic drug or an original brand medicine, in order to characterize the determinant factors of generic drug substitution.

Results

In the whole population, the generic medicines and the substitutable originals represent 17,4 % of the market in terms of expenses, with 3,4 % of generic medicines and 14,0 % of substitutable originals, which corresponds to a substitution's rate of 19,5 %. In terms of expenses, the realized generic substitution represents an economy of 1,3 % of the total studied market while there is still a considerable potential economy of 4,6 %. Substitution rates are very variable among cantons: 10,1 % in Tessin, 29,0 % for the canton of Vaud and 35,8 % for Argovie.

The univariate analysis of 173'212 prescriptions of generic medicines or substitutable originals, show higher substitution rates among young patients and large relative differences in price between originals and generic medicines. Low substitution rates were associated with older patients and for those who have complex medicine treatments. The patients having more than 10 different medicines during the same year present a lower relative probability to substitute (-24 %) with regard to the patients consuming 6 to 10 different medicines in the year.

However, the multivariate analysis shows that the negative effect of the age on the substitution rate combined with the complexity of treatments does not exceed 3 %. Although the deductible amount and cost participation were associated with an increased use of generics, their effects are moderate for the patients with non-standard deductible franchises/taxes?, superior to 300 francs (marginal effect of 1%) and for patients who did not reach their maximum out-of-pocket participation (marginal effect of 2%).

The difference of substitution rate between the hospital doctors and the specialists is decreased in a considerable way (marginal effect of 13 %). It is however less marked with the general practitioners (marginal effect of 3 %). Factors associated to the market have a considerable influence on the generic substitution and positive effects are observed with the increase of the market's size, the number of generic medicines for the same substitutable original and the relative differences in price between the original and the generic medicines.

On the other hand, the diversification of brand drug supply had a strong negative effect (-7%) on generic substitution (galenic forms and packaging sizes). The canton of residence also has a considerable impact on the substitution and the canton of Tessin presents a lower rate (26 %) than the canton of Argovie.

Conclusion and perspectives

This work showed that there is still important potential of savings to be realized by the generic substitution, calculated in more than 4 % of the pharmaceutical expenses taken in charge by the AOS in ambulatory settings. An extrapolation in the whole Swiss market, which must be made with caution, creates a potential of savings of 127 millions for medicines delivered by pharmacies in 2003. The study brought to light a certain number of determinants which slow down the generic substitution, in particular the prescription by hospital physicians. On this point the prescription in DCI (International Common Naming) could promote the prescription of cheaper generic medicines.

A lower substitution rate is observed for elderly patients with complex treatments. This report can be put in connection with the fear of having a less effective treatment either less well supported and the risks of confusion during the passage from a substitutable original to a generic medicine or from a generic medicine to another generic medicine. On these elements, the clear and precise indication of the active substance's name, as well on the packaging of the substitutable originals as on those of the generic medicines, could reassure the patients and decrease the risks of errors in the medicines' treatments.

Certain precautions to be taken during the prescription of generic medicines are recognized, in particular for medicines with narrow therapeutic margin, and information on the bioequivalence, regularly updated and made available to the professionals, could increase the trust in the use of the generic medicines. Pharmaceutical industries use various tactics in order to protect their market shares in particular by successfully introducing new galenic forms just before the

expiration of patents. Additional directives on the price setting for the reimbursement, in particular the introduction of a reference price, whatever the galenic form, could decrease the barrier effect of original medicines. The economic incentives, such as deductibles and co-payment are effective if we consider the impact on the substitution rates. Their global effect remains however modest in our study and it would be necessary to measure concretely the impact of the introduction in 2006 of the differentiated co-payment for brand drugs. The 50% price differences between originals and generic medicines required in large markets of more than 16 millions should also have an impact which it would be convenient to measure.

1 Introduction

La part des dépenses de santé dans les budgets des pays occidentaux est importante et tend à croître depuis plusieurs décennies. Une des conséquences, notamment pour la Suisse, est une augmentation régulière des primes d'assurance maladie, dont l'impopularité incite les responsables politiques à trouver des stratégies de frein à la croissance des coûts de la santé. Les médicaments, qui contribuent notablement à l'augmentation de ces coûts, constituent l'une des cibles classiques d'interventions visant à une réduction des dépenses dans ce domaine.

Le niveau de coûts des médicaments représente plus de 20% des dépenses de soins du domaine ambulatoire à la charge de l'assurance maladie obligatoire, soit une dépense annuelle de plus de 4 milliards de francs. Différentes mesures peuvent être utilisées par les gouvernements pour contenir cette facture à charge de la collectivité : baisse imposée ou négociée du prix des médicaments, limitation du nombre de produits ou du niveau de remboursement par l'assurance de base, telle que la Liste des Spécialités en Suisse, incitation à la concurrence sur les prix, autorisation des importations parallèles et campagnes d'information auprès du public sont quelques tactiques utilisées. Depuis deux décennies, un autre angle d'attaque s'est concrétisé avec l'incitation à la prescription de médicaments génériques. Les génériques sont définis comme des produits thérapeutiques chimiquement identiques à des composés déjà utilisés, appelés médicaments originaux, et dont les brevets sont arrivés à échéance. En principe, une économie substantielle devrait pouvoir être réalisée sur les coûts totaux des médicaments si tous les génériques disponibles sur le marché étaient systématiquement prescrits par les professionnels et acceptés par les patients. C'est à une analyse plus approfondie et concrète de cette proposition qu'est consacré le présent travail. Il vise à évaluer aussi précisément que possible l'économie pouvant encore être réalisée dans le secteur ambulatoire en substituant aux médicaments originaux les composés génériques présents sur le marché et il cherche aussi à caractériser quelques uns des facteurs qui favorisent ou qui freinent cette substitution.

Pour cette étude, nous avons pu disposer de l'ensemble des factures pharmaceutiques de la caisse maladie CSS, établies en 2003, pour tous ses assurés des cantons d'Argovie, du Tessin et de Vaud, représentant ainsi les trois régions linguistiques de la Suisse. Avec près d'un million d'assurés, la caisse maladie CSS se trouve au deuxième rang en 2003, juste après le groupe Helsana qui lui en recense un peu plus de 1,2 millions. Alors que les analyses se mènent habituellement sur des groupes de produits et que les calculs s'effectuent sur des données globales, c'est ici la première fois qu'une recherche systématique sur des données individuelles va pouvoir être entreprise en Suisse. A l'aide de ces données, nous allons chercher les

déterminants qui peuvent intervenir dans la substitution par des génériques. Par substitution par des génériques, nous entendons toutes les prescriptions de médicaments génériques à la place de médicaments originaux substituables. Les substitutions sont effectuées soit par les médecins soit par les pharmaciens et elles sont refusées ou acceptées voire demandées par les patients. Les données disponibles ne permettent pas d'identifier l'initiateur de la substitution. Les méthodes que nous avons développées pour l'exploitation de ces données seront présentées en détail dans les chapitres suivants.

Il faut rappeler que la Suisse a établi une première liste des génériques en 1991. Elle avait pour but de renseigner les prescripteurs et les pharmaciens sur les produits substituables disponibles sur le marché et remboursés par les assurances maladie. Cette liste restait purement informative et n'avait pas de caractère contraignant, les originaux étant remboursés aussi bien que leurs substituts moins chers. La première incitation à la substitution générique a été introduite le 1^{er} janvier 2001 par le droit donné aux pharmaciens de substituer les médicaments originaux prescrits dans une ordonnance médicale par des produits génériques moins chers. Par la suite, une deuxième incitation forte a été mise en œuvre en 2006, elle consiste à augmenter la participation financière du patient lorsqu'il refuse la substitution d'un original par un générique. Une troisième mesure qui exige une différence de prix relative minimale entre le générique et son médicament original (30% en 2004 et 40% en 2008) a été intensifiée le 1^{er} juillet 2009, et dès lors la fixation du prix des génériques se fait par paliers selon le volume du marché avec une différence de prix minimum de 50% pour les marchés supérieurs à 16 millions.

Les données qui nous ont été fournies sur les prescriptions médicales et que nous avons analysées concernent l'année 2003. C'est un moment critique dans l'histoire des génériques en Suisse, approprié pour établir un premier bilan après l'entrée en vigueur de la première mesure relative au droit de substituer octroyé aux pharmaciens et, pour identifier idéalement les principaux déterminants de la substitution par les praticiens avant l'introduction de la quote-part différenciée en 2006. Nous parlons des praticiens, c'est-à-dire des prescripteurs et des dispensateurs des médicaments, car les données ne permettent pas de distinguer si la substitution est initiée par le médecin ou par le pharmacien.

L'objectif principal de l'étude est d'analyser la relation entre le taux de substitution et les facteurs qui la déterminent appelés « déterminants ». Les facteurs que nous avons pu prendre en compte sont les suivants :

- les caractéristiques administratives des patients, soit l'âge, le sexe et le canton de domicile,

- les caractéristiques des patients pouvant être extrapolées à partir des produits pharmaceutiques facturés à l'assurance maladie,
- les modalités d'assurance des patients, tout particulièrement le niveau de franchise et le dépassement du plafond,
- les types de prescripteurs, spécialistes ou généralistes, hospitaliers ou ambulatoires,
- les caractéristiques des produits pharmaceutiques appartenant au marché des génériques, notamment les niveaux de prix et les différences de prix entre les médicaments originaux et les génériques.

L'objectif est donc de savoir dans quelle mesure les caractéristiques des patients et des produits pharmaceutiques peuvent influencer la substitution générique. Les informations ainsi obtenues devraient être utiles et importantes pour la discussion et la définition des incitatifs à mettre en place pour favoriser la substitution.

Ce travail rappellera dans un premier chapitre quelques caractéristiques du système de santé suisse, en particulier du point de vue des dépenses de santé, et le rôle joué par les médicaments dans cet ensemble. Le système suisse est complexe et il est nécessaire de bien cerner les enjeux économiques selon les différents types de prestations, notamment les dépenses pour les médicaments par rapport aux autres prestations. Ce premier chapitre s'attachera aussi à décrire les caractéristiques principales des médicaments génériques. Ils ont souvent été la cible de critiques, au prétexte notamment que leur nature chimique identique à celle des originaux ne garantit pas pour autant une identité des effets thérapeutiques.

Le deuxième chapitre sera consacré à la description du matériel et des méthodes utilisées dans ce travail. Comme dit plus haut, l'ensemble de cette étude se base sur les factures pharmaceutiques fournies par la CSS concernant 3 cantons suisses, constituant une somme de plus de 1'340'000 prescriptions analysées.

Les résultats seront décrits dans le chapitre 3, et la discussion du chapitre 5 permettra d'évaluer les caractéristiques de principaux déterminants de la substitution tels qu'ils ressortent de cette étude, et d'évoquer les incitations applicables aux acteurs du système de santé dans le but de favoriser la substitution générique.

1.1 Performance et coût du système de santé

Pour évaluer la performance d'un système de santé, il est nécessaire de mesurer son efficacité. Cela consiste à identifier les ressources utilisées et à mesurer leur coût pour ensuite les mettre en regard des résultats de santé obtenus.

Pour évaluer un système de santé, le moyen le plus couramment utilisé est la comparaison avec d'autres systèmes dans d'autres pays. Les éléments qui peuvent caractériser la qualité des résultats sont présentés en premier lieu. Ensuite, c'est le poids économique des dépenses pour la santé qui sera mis en regard de la performance économique du pays. Pour situer la Suisse parmi d'autres pays, les résultats d'analyses analogues effectuées à l'étranger sont présentés et des éléments de comparaison sont discutés. Dans cette étude, les analyses des coûts et des dépenses de santé sont faites sur la base des chiffres de 2001 et 2003 ainsi que ceux de 2006 s'ils sont disponibles¹.

La Suisse peut être satisfaite des résultats de son système de santé car les espérances de vie à la naissance et à l'âge de 65 ans ont régulièrement augmenté depuis le début du 20^{ème} siècle⁽¹⁾.

Pour l'espérance de vie à la naissance et selon les données 2003, la Suisse est au-dessus de la moyenne de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) de plus de 3 ans pour les hommes (moyenne suisse 77,8 ans et moyenne OCDE 74,8 ans) et de plus de 2,3 ans pour les femmes (moyenne suisse 83 ans et moyenne OCDE 80,7 ans)⁽¹⁾. Pour ce même indicateur, l'Office fédéral de la statistique (OFS) rapporte une nouvelle progression pour 2007, avec une espérance de vie de 79,4 ans pour les hommes et de 84,2 ans pour les femmes⁽²⁾.

Un indicateur est une information qui permet de mesurer un phénomène ou une performance conformément à un critère d'appréciation. L'espérance de vie est un exemple d'indicateur utilisé pour situer le niveau de santé d'une population et il est souvent pris en considération dans les analyses de santé publique et en économie de la santé. L'espérance de vie n'est cependant pas un indicateur totalement représentatif de l'efficacité d'un système de santé car elle est aussi influencée par d'autres éléments, tels que la qualité de vie et de l'environnement, les modes de vie et d'alimentation ainsi que des facteurs socio-économiques. Même si elle ne rend pas

¹ En effet, les données 2001, 2003 et 2006 ont fait l'objet d'analyses comparatives plus détaillées avec d'autres pays par rapport aux années 2002, 2004 et 2005. Des informations sur des années plus anciennes seront présentées si elles permettent d'illustrer un changement majeur, de soutenir une hypothèse ou de discuter un argument.

compte de la qualité de vie jusqu'au décès, l'espérance de vie a cependant l'avantage d'être souvent disponible dans les données internationales et elle permet donc de faire des comparaisons.

Par rapport à un autre indicateur, tel que le sentiment de se sentir en bonne santé, les résultats d'enquêtes montrent que la Suisse se situe nettement au-dessus de la moyenne OCDE (68,4% en 1992 et 69,2% en 2002) et avec une large part de la population se considérant en bonne ou en très bonne santé (84,6% en 1992 et 85,8% en 2002). En 2002, et pour ce même indicateur, la Suisse n'est dépassée que par l'Irlande (86,0%), le Canada (87,6%) et les Etats-Unis (88,8%)⁽¹⁾. Il faut cependant reconnaître que cet indicateur est subjectif et qu'il peut être biaisé par l'appréciation conjointe des conditions de vie et de travail des personnes interrogées et qu'il peut aussi intégrer une perception subjective de la qualité des réseaux de soins.

D'autres indicateurs de santé, tels que l'augmentation du nombre d'années de vie gagnées, par l'évitement de décès prématurés ainsi que le taux de mortalité par maladie cardiovasculaire, montrent que l'état de santé de la population suisse est très bon par rapport aux standards de l'OCDE. Par ailleurs le Secrétariat de l'OCDE et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ont conclu dans leur rapport en 2006 que l'état de santé de la population suisse est l'un des plus élevés des pays de l'OCDE et que les inégalités de santé sont relativement faibles⁽¹⁾.

Le succès du système de santé suisse a cependant un coût et son financement représente une charge importante pour les familles et les finances publiques. Les coûts globaux du système de santé ont passé de 37'908 millions de francs en 1996 à 46'130 millions en 2001 et ils ont atteint 52'773 millions en 2006⁽²⁾. Ces coûts globaux comprennent la totalité des dépenses pour la santé, c'est-à-dire les soins hospitaliers, les soins ambulatoires, les médicaments, les analyses médicales, les transports de patients, la prévention et l'administration. Ces montants représentent le total du financement quel que soit l'agent payeur, c'est-à-dire l'État, les ménages, les assurances sociales et privées. Le mode de financement est décrit dans un prochain chapitre.

Les factures pharmaceutiques analysées dans la présente étude datent de 2003, et pour cette même année, les coûts de la santé ont représenté 49,9 milliards de francs dont 5'257 millions pour les médicaments en termes de prix public, sans tenir compte des médicaments utilisés durant les séjours hospitaliers⁽³⁾. Vu sous cet angle, la part des médicaments représente le 10,5% des coûts de la santé.

Pour estimer le poids économique du système de santé d'une nation, il est utile de mettre en relation le montant des dépenses pour la santé par rapport au produit intérieur brut (PIB)² qui lui représente la performance économique nationale. Le suivi du montant des dépenses de santé par rapport au PIB montre l'évolution de la proportion de ressources attribuées au secteur de la santé par rapport à d'autres types d'allocations possibles, telles que par exemple la formation ou les transports⁽⁴⁾.

Par rapport à son PIB, la Suisse est un des pays qui consacre le plus de ressources à ses dépenses de santé. Par exemple, elle a consacré 11,5% de son PIB en 2003 contre 15% pour les Etats-Unis⁽¹⁾. En 2006, avec un taux de 10,8%, la Suisse se trouve au 3^{ème} rang, après les Etats-Unis (15,3%) et la France (11,1%).

Les proportions de dépenses par rapport au PIB doivent toutefois être considérées avec prudence. En effet, si la croissance du PIB est très forte, la part des ressources dévolues à la santé peut diminuer malgré une augmentation importante du montant nominal des dépenses de santé. Par exemple, la forte augmentation du PIB entre 2005 et 2006 (5,2%) masque l'augmentation de 1,4% du montant nominal des dépenses de santé durant ce même intervalle⁽⁴⁾. Cette situation est cependant assez rare et d'une façon générale la croissance économique nationale est plus faible que la hausse des dépenses de santé.

² . Le PIB mesure la performance d'une économie nationale, c'est-à-dire la valeur de l'ensemble des biens et des services produits à l'intérieur d'une nation, pendant une année. En Suisse, pour établir le PIB, on utilise les comptes nationaux qui représentent une statistique économique. L'information est regroupée selon trois perspectives, la production, les revenus et la dépense. Ainsi, ces trois manières de calculer les données économiques agrégées donnent chacune une estimation du PIB, elles sont ensuite harmonisées.

1.2 Comparaisons internationales

Pour situer le niveau des dépenses de santé en Suisse par rapport au PIB, il est utile de comparer leur évolution avec celles d'autres pays. L'évolution du PIB et celle des dépenses de santé des pays de l'OCDE montrent des disparités importantes de leur taux de croissance. L'évolution des taux sont présentées dans le tableau 1.2.1 « Variation des dépenses de santé et du PIB entre 2001 et 2006 dans les pays de l'OCDE ».

Tableau 1.2.1 :

Variation annuelle moyenne réelle des coûts du système de santé et du PIB entre 2001 et 2006 dans les pays de l'OCDE⁽¹⁾

	Dépenses de santé	PIB	Différence	Part des dépenses de santé par rapport au PIB
Pays	Augmentation annuelle moyenne de 2001 à 2006	Augmentation annuelle moyenne de 2001 à 2006	Variation Dépenses - variation PIB	en 2006
Luxembourg	7.3%	4.4%	+ 2.9%	7.3%
Irlande	7.2%	5.4%	+ 1.8%	7.5%
Espagne	6.3%	3.3%	+ 3.0%	8.4%
Finlande	5.7%	3.0%	+ 2.7%	8.2%
Belgique	5.6%	2.0%	+ 3.6%	10.4%
Etats-Unis	4.7%	2.7%	+ 2.0%	15.3%
France	4.4%	1.7%	+ 2.7%	11.1%
Canada	4.2%	4.2%	0.0%	10.0%
Danemark	4.1%	1.9%	+ 2.2%	9.5%
Islande	3.9%	4.4%	- 0.5%	8.4%
Pays-Bas	3.7%	1.4%	+ 2.3%	9.3%
Portugal	3.6%	0.7%	+ 2.9%	10.2%
Suède	3.6%	3.2%	+ 0.4%	9.2%
Italie	2.6%	0.9%	+ 1.7%	9.0%
Autriche	2.2%	1.9%	+ 0.3%	10.1%
Suisse	2.1%	1.6%	+ 0.5%	10.8%
Norvège	2.0%	2.2%	- 0.2%	8.7%
Allemagne	1.1%	0.9%	+ 0.2%	10.6%

Entre 2001 et 2006, la croissance maximale des dépenses de santé est enregistrée au Luxembourg et en Irlande avec une augmentation de respectivement 7,3% et 7,2%. Il faut cependant noter que ces deux pays ont aussi des parts de dépenses très basses par rapport à leur PIB (7,3% pour le Luxembourg et 7,5% pour l'Irlande en 2006) ce qui peut expliquer un taux de croissance plus important.

Durant cette même période, les croissances des dépenses de santé les plus basses se retrouvent en Suisse (2,1%), en Norvège (2,0%) et en Allemagne (1,1%).

D'une façon générale, l'augmentation des dépenses de santé n'est pas compensée par la croissance économique dans les pays de l'OCDE, sauf en Norvège (-0,2 %) ainsi qu' en Islande (-0,5%)⁽⁴⁾. La constatation d'une augmentation plus forte des coûts de la santé par rapport à la croissance du PIB est une préoccupation économique générale qui n'épargne donc pas la Suisse.

Ces chiffres permettent de faire des comparaisons, cependant ils doivent être interprétés de façon critique car :

- la prise en charge des patients et les modalités de traitement et de prévention des maladies peuvent varier d'un pays à l'autre,
- la façon dont les dépenses sont identifiées puis imputées dans les comptes des différents systèmes de santé n'est pas encore harmonisée dans les pays de l'OCDE.

Par exemple, il se peut que la Suisse surestime ses dépenses au titre des soins des patients hospitalisés. En effet, les données englobent les investissements (5,7% des dépenses de santé des patients hospitalisés ou 2,7% des dépenses globales de santé) alors que d'autres pays de l'OCDE les enregistrent séparément⁽¹⁾.

Le calcul du niveau des dépenses de santé par rapport au PIB donne une information sur la part des ressources allouées aux soins. Pour affiner l'analyse, il est cependant nécessaire de tenir compte du nombre d'habitants ainsi que du pouvoir d'achat³. Ce dernier point est important car il peut varier considérablement d'un pays à l'autre. Ainsi, pour normaliser les comparaisons internationales, le montant moyen des dépenses de santé par habitant mis en relation avec le PIB est converti en parités de pouvoir d'achat et exprimé en dollars US (USD PPA)⁴.

³ Pouvoir d'achat : en économie, le pouvoir d'achat correspond à la capacité d'acheter des biens et des services, pour un revenu donné, dans un pays déterminé. Il dépend du coût de la vie, c'est-à-dire du niveau général des prix, dans ce pays.

⁴ Parité de pouvoir d'achat (PPA) : permet aux économistes de faire des comparaisons entre les pays et leurs devises nationales en utilisant le dollar US comme référence. Le taux de change PPA exprime le rapport entre la quantité d'unités monétaires nécessaire dans des pays différents pour se procurer le même panier normalisé de biens et de services. En utilisant le PPA nous pouvons ainsi supprimer l'effet des différences de niveaux de prix existant entre les pays. Ainsi les indices de volume par tête calculés à partir de données converties à l'aide du taux de PPA reflètent uniquement les différences de volumes de biens et services produits. USD PPA : parités de pouvoir d'achat exprimées en dollars US

En 2003, avec une dépense de santé moyenne d'environ 3'700 USD PPA pour un PIB d'environ 33'000 USD PPA par habitant, la Suisse avoisine la Norvège, l'Islande et les Pays-Bas. Ces pays se démarquent totalement des Etats-Unis qui eux par contre enregistrent une dépense de santé supérieure à 5'700 USD PPA pour un PIB par habitant légèrement supérieur à 35'000 USD PPA⁽¹⁾.

Comme facteur de prudence supplémentaire avant de tirer des conclusions sur la base de comparaisons internationales, il est important de rappeler la limite de la représentativité des valeurs moyennes pour caractériser un système de santé :

- Les valeurs moyennes ne sont pas représentatives de la dépense moyenne par patient traité car les montants totaux sont rapportés au nombre d'habitants incluant les non malades. Donc elles ne doivent pas suggérer un coût moyen pour un traitement.
- La distribution des coûts ne suit pas une distribution normale et dans certains secteurs une grande partie des dépenses est due à un nombre très restreint de patients.

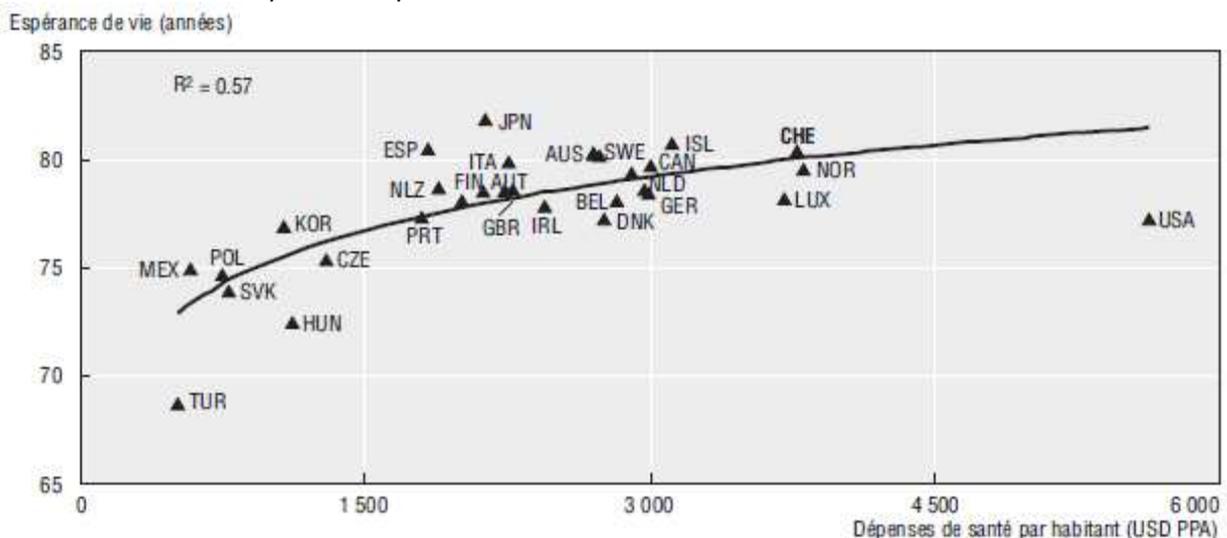
Cependant, le calcul d'une dépense moyenne par habitant présente l'intérêt de pouvoir suivre l'évolution des coûts tout en tenant compte de l'évolution démographique.

Pour évaluer la performance d'un système de santé, il n'est pas suffisant de tenir compte uniquement du montant des dépenses. En effet, il n'est pas certain que de fortes dépenses produisent des bons résultats sur l'état de santé de la population et pour évaluer l'efficacité, il est nécessaire de mettre en regard les ressources utilisées par rapport aux résultats de santé obtenus. Pour ce faire, les évaluations comparatives utilisent une représentation graphique des dépenses de santé par habitant, exprimées en USD PPA, par rapport à l'espérance de vie⁽¹⁾.

Graphique 1.2.2 :

Espérance de vie à la naissance et dépenses de santé par habitant, 2003⁽¹⁾

Note : La Suisse est représentée par « CHE ».



L'étude de l'OCDE sur le système de santé suisse, publiée en 2006⁽¹⁾ relève un bon état de santé de la population, le coût élevé soulève cependant la question de la performance :

« L'espérance de vie de la population est à peu près conforme à ce que l'on est en droit d'attendre d'un pays dont le niveau de dépenses de santé par habitant est aussi élevé mais plusieurs pays de l'OCDE ayant un niveau de dépenses moindre font aussi bien, sinon mieux... des performances bonnes en termes de mortalité due aux maladies cérébrovasculaires et la plupart des cancers. La performance est cependant moins bonne en termes de mortalité par cancers du sein et de la prostate et de mortalité infantile et maternelle».

Cette étude de l'OCDE montre que l'analyse des moyennes donne des informations globales relativement bonnes pour la Suisse. Cependant ces moyennes masquent des résultats moins satisfaisants, ce qui montre l'importance d'approfondir les analyses selon les pathologies et les données épidémiologiques.

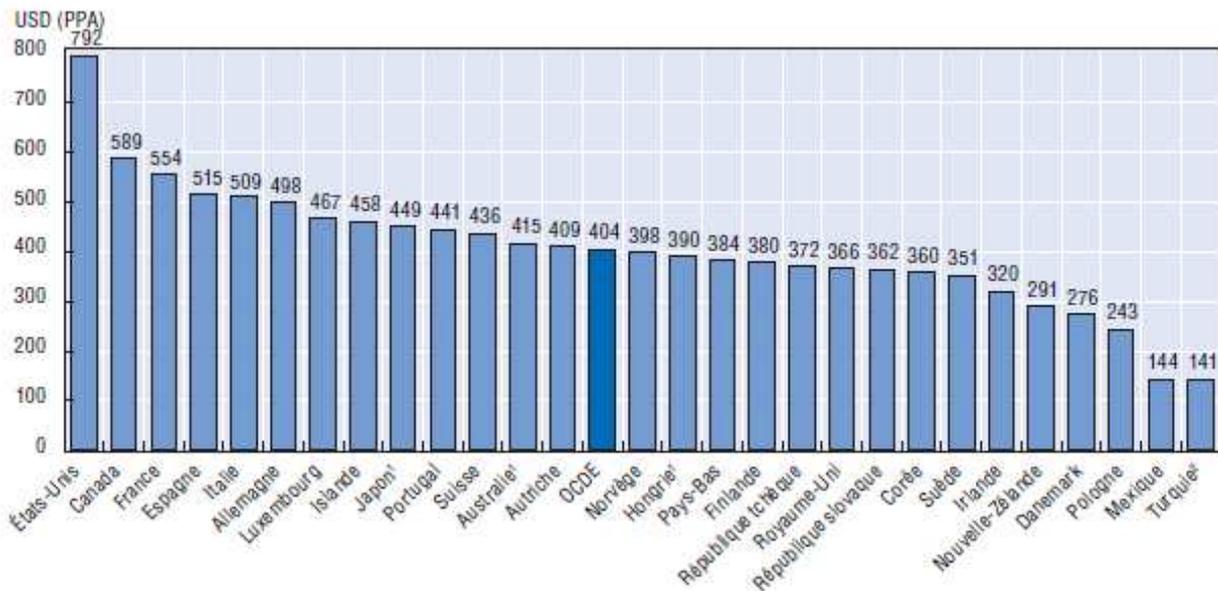
En ce qui concerne les dépenses par habitant, les différences entre les pays sont nettement moins marquées pour les médicaments que pour les coûts de santé. Selon une étude concernant l'année 2005⁽⁵⁾, la dépense pharmaceutique moyenne par habitant est de 404 USD PPA et la moitié des pays de l'OCDE s'écartent de moins de 20% de cette moyenne. La Suisse, avec 436 USD PPA, se situe à 32 USD PPA au-dessus de cette moyenne (voir graphique 1.2.3).

Parmi les 28 pays considérés, quatre d'entre eux présentent des valeurs extrêmes :

- Les États-Unis et le Canada ont des dépenses pharmaceutiques beaucoup plus élevées, respectivement 792 et 589 USD PPA.
- A l'autre extrême, le Mexique et la Turquie n'ont dépensé que 144 et 141 USD PPA en 2005.

Graphique 1.2.3 :

Dépense pharmaceutique par habitant en 2005⁽⁵⁾



Ces comparaisons ne donnent qu'une information générale et elles doivent être interprétées de façon prudente. En effet, la représentativité des valeurs dépend de ce qui est défini comme médicament dans chacun des pays. D'autre part le prix des médicaments n'étant pas comparable dans les pays de l'OCDE, le montant des dépenses ne donne pas une image de la consommation en termes d'unités (emballages). Par ailleurs, le prix utilisé pour les calculs, à savoir s'il s'agit du prix public ou du prix de fabrique, la prise en compte de la TVA et des marges pour la distribution ont une incidence sur l'estimation⁵. Une analyse plus approfondie de ces aspects dépasse le cadre de cette introduction et ils sont simplement posés comme des éléments de réflexion à prendre en compte dans les comparaisons internationales.

Le rapport de l'OCDE⁽⁵⁾ ne mentionne pas de référence pour le calcul de la dépense pharmaceutique en Suisse, ce qui ne permet pas de le discuter. Il n'est pas aisé d'estimer le montant des dépenses pharmaceutiques en Suisse en termes de prix public car le montant des médicaments distribués par le canal des hôpitaux, séjours et traitements ambulatoires, n'est publié qu'en termes de prix de fabrique. Ainsi le montant global attribué à la Suisse résulte certainement d'une estimation. En effet, l'OFS publie un montant global pour les soins aigus sans préciser la part imputable aux médicaments et Santésuisse⁶ ne publie que les montants remboursés par l'AOS, ce qui ne représente qu'une partie des dépenses pharmaceutiques totales.

⁵ Les dépenses de la Turquie ont été calculées sur la base des prix de fabrique et sont ainsi sous-estimées.

⁶ santésuisse est l'association faîtière de la branche de l'assurance-maladie sociale.
http://www.santesuisse.ch/fr/dyn_output.html?content.void=3270&navid=120

L'Interpharma⁷ quant à elle publie les chiffres d'affaires pour tout le marché, et selon les canaux de distributions (voir graphique 1.2.4), mais en termes de prix de fabrique⁽⁶⁾.

Tableau 1.2.4 :
Marché suisse des médicaments en 2003

Canal	En termes de prix de fabrique	En termes d'emballages
Pharmacies	2 137 mio fr. (+5.3%) ¹⁾	104.1 mio (+0.6%)
Médecins dispensants	898 mio fr. (+10.1%)	31.2 mio (+5.5%)
Hôpitaux	728 mio fr. (+10.1%)	23.1 mio (+2.5%)
Drogueries	115 mio fr. (+0.1%)	15.8 mio (-1.2%)
Chiffre d'affaires total	3 877 mio fr. (+7.1%)	174.2 mio (+1.4%)

© Interpharma

Source: IHA-IMS Health, Hergiswil.

Les chiffres présentés dans le tableau 1.2.4 permettent de calculer le chiffre d'affaires relatif des produits dispensés via les hôpitaux, soit 18,8 % en 2003. Il est cependant difficile de traduire cette part de marché en prix public car les médicaments utilisés à l'hôpital sont facturés et pris en charge de façon différente selon les types de séjours en milieu hospitalier : traitements stationnaires ou traitements ambulatoires. Pour les traitements ambulatoires la prise en charge se fait par l'assurance obligatoire des soins (AOS)⁸ alors que pour les traitements stationnaires la prise en charge se fait par l'AOS avec la participation des finances cantonales.

Les résultats publiés par l'OCDE montrent cependant que la Suisse est dans les normes de l'OCDE en matière de dépenses pharmaceutiques, ce qui toutefois ne permet pas de conclure sur une consommation similaire en termes d'emballages.

⁷ Interpharma : association des entreprises pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche, fondée en 1933.

⁸ ils sont intégrés dans les forfaits journaliers à un prix inférieur au prix public publié dans la LS ou facturés au prix public dans les traitements ambulatoires ou encore facturés à l'assurance complémentaire pour ceux qui ne sont pas inscrits dans la LS.

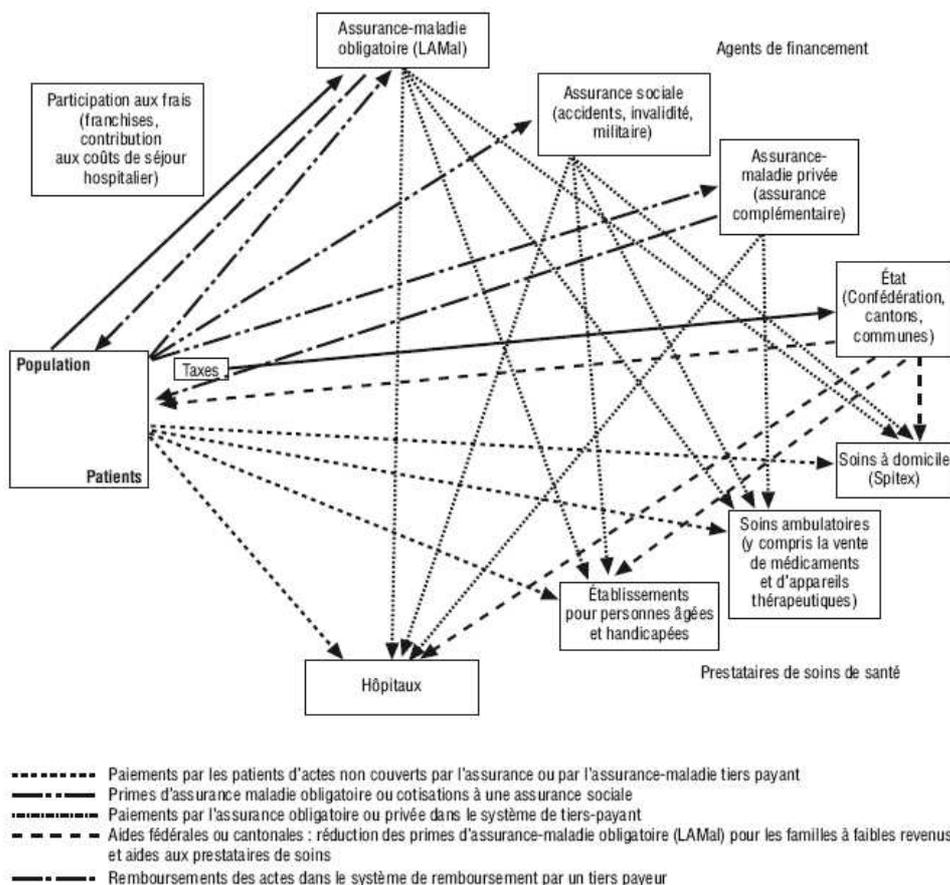
1.3 Financement du système de santé

Les coûts de la santé ne sont pas nécessairement ressentis de la même façon par tous les payeurs et il est utile de présenter brièvement les modalités du financement du système de santé ainsi que les apports financiers des différents agents. Le graphique ci-dessous présente la complexité des flux financiers ⁽¹⁾ (OCDE, 2006).

L'origine des ressources pour le financement du système de santé est issu de la population par le paiement des primes d'assurance, des impôts et des participations aux frais. Une faible part est fournie par les entreprises via les primes pour les assurances sociales et accidents.

Graphique 1.3.1 :

Le système suisse de santé : flux financiers, 2005⁽¹⁾



Source : OCDE (2005), Eco-Santé OCDE 2005, Paris.

Le financement du système de santé suisse est complexe :

Les **ménages privés** paient :

- les prestations qui ne sont pas couvertes par les assurances sociales ou privées et les produits et prestations que les ménages paient de leur poche de l'expression en anglais « out-of-pocket »,
- les primes de l'assurance maladie et d'assurances privées,
- une franchise⁹ et une part proportionnelle aux frais pris en charge par l'assurance appelée quote-part, jusqu'à concurrence d'un montant plafond.

Les assurés paient la globalité des dépenses jusqu'à concurrence du montant de la franchise. Le montant de la franchise est choisi par l'assuré et il a un impact sur le montant des primes d'assurance. Le choix d'une franchise élevée tend à diminuer le montant des primes. Pour les adultes, les échelons des franchises à option varient de 230 francs à 1'500 francs jusqu'en 2003, de 300 francs à 1'500 francs dès le 1^{er} janvier 2004 et de 300 francs à 2'500 francs en 2005.

Une fois le montant de la franchise atteint, les assurés participent pour le 10% des montants pris en charge par l'assurance de base. Depuis 2006, la quote-part est de 20% pour les médicaments originaux qui ont un générique, cette mesure sera décrite plus en détail dans le chapitre 1.6. Cette quote-part est plafonnée à 600 francs jusqu'en 2003 et passe à 700 francs par année dès 2004. Pour les enfants le plafond est fixé à 350 francs.

L'OFS a constaté que « davantage d'assurés choisissent des franchises à option pour réduire le montant des primes de leur assurance de base. ... les assurés tiennent compte de leur risque individuel de recourir à des prestations des services de santé. »⁽⁷⁾.

L'**État**, Confédération, cantons et communes, agit à plusieurs niveaux et il a plusieurs rôles. Il participe au financement par des subventions et des services, qui sont :

- des subventions aux établissements hospitaliers, aux organisations de soins à domicile et aux services d'aide,
- des services à la population, tels que le service de la santé publique, les services de secours et de prévention des accidents et des maladies,

⁹ Selon Art. 103 Franchise et quote-part de l'Ordonnance sur l'assurance-maladie, la franchise prévue à l'art. 64, al. 2, 1^{er} a, de la loi s'élève à 300 francs par année civile. Le montant maximal annuel de la quote-part au sens de l'art. 64, al. 2, let. b, de la loi s'élève à 700 francs pour les adultes et à 350 francs pour les enfants. Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du 6 juin 2003, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2004.

- des prestations sociales, telles que prestations complémentaires à l'assurance vieillesse et survivants (AVS) et à l'assurance invalidité (AI), réductions de primes d'assurance maladie de base.

Les **entreprises** paient les cotisations sociales de l'employeur pour la protection sociale.

Les parts payées par la fiscalité, par les cotisations sociales et par les ménages privés sont présentées dans le tableau 1.3.2.

Tableau 1.3.2 :

Financement du système de santé selon l'agent payeur et selon financeur, en 2006.
Ce tableau prend en compte l'ensemble des coûts de la santé⁽⁴⁾

Financement du système de santé selon agent payeur et selon financeur, en 2006¹⁰			
	Détails pour les ménages privés Millions de francs	Millions de francs	Proportion
		Totaux	
Etat Cantons et Communes		14'084.9	26,7 %
Entreprises		3'434.4	6,5 %
Ménages privés		35'254.0	66,8 %
<ul style="list-style-type: none"> • Charges de l'assurance maladie = montants payés par l'assurance maladie au système de santé, après déduction des subsides aux assurés pour la réduction des primes 	20'206.4		
<ul style="list-style-type: none"> • Participation aux frais 	3'093.3		
<ul style="list-style-type: none"> • Out of pocket 	11'454.1		
<ul style="list-style-type: none"> • Autres financement privé (dons et legs à des institutions sans but lucratif) 	500.2		
Total		52'773.3	100,0 %

Il est intéressant de noter que la part des ménages privés se monte à 35'254 millions de francs et représente 66,8% des coûts de santé en 2006.

La participation aux frais, c'est-à-dire le total des montants de franchise et de quote-part payées par les patients représente 3'093 millions de francs, soit le 5,9% des coûts totaux.

¹⁰ La présentation du financement 2003 n'est pas disponible sous cette forme

Le montant « out of pocket » est de 11'454 millions de francs et représente 21,7% (11'454/52'773) des coûts totaux de santé. Il est à relever que la hauteur de ce montant avoisine le montant du financement de l'État, qui lui se monte à 14'084 millions de francs et représente le 26,7% des coûts.

Les données disponibles, OFS et SantéSuisse, ne permettent pas de faire le lien entre les modes de financement et les types de prestations payées, par exemple la part des participations aux frais et de l'« out of pocket » des ménages destinés aux médicaments par rapport aux autres prestations de soins. En effet, selon l'ordre d'arrivée des factures les participations aux frais sont prélevées soit sur des consultations médicales ou des médicaments.

1.4 Part des médicaments dans les dépenses de santé

Pour analyser l'impact économique des médicaments sur les dépenses de santé, il est nécessaire de considérer l'évolution des coûts de chaque catégorie de prestations. Les données publiées par l'OFS permettent d'étudier cette évolution entre 2001 et 2006 pour l'ensemble des coûts de la santé⁽⁴⁾.

Tableau 1.4.1 :

Coûts de la santé selon les catégories de prestations, évolution entre 2001 et 2006.

Augmentation des coûts de la santé selon les prestations de 2001 à 2006									
	2001	2001	Part dans la catégorie en 2001	2006	2006	Part dans la catégorie en 2006	Evolution 2001-2006	Evolution 2001-2006	Participation à la hausse des 7'200 Millions de francs
	Millions de francs	%	%	Millions de francs	%	%	Millions de francs	%	%
Soins dans hôpitaux y compris médicaments	21'248.4	46.6%		24'062.9	45.6%		2'814.5	13.2%	39.1%
<i>Soins aigus (1)</i>	13'064.0	28.7%	61.5%	14'251.1	27.0%	59.2%	1'187.1	9.1%	16.5%
<i>Long séjour</i>	5'578.9	12.2%	26.3%	6'820.2	12.9%	28.3%	1'241.3	22.2%	17.2%
<i>Réadaptation</i>	637.6	1.4%	3.0%	806.5	1.5%	3.4%	168.9	26.5%	2.3%
<i>Autres</i>	1'967.8	4.3%	9.3%	2'185.0	4.1%	9.1%	217.2	11.0%	3.0%
Soins ambulatoires	13'690.9	30.0%		16'588.2	31.4%		2'897.3	21.2%	40.2%
<i>Soins de médecins</i>	6'475.7	14.2%	47.3%	7'538.0	14.3%	45.4%	1'062.3	16.4%	14.8%
<i>En milieu hospitalier</i>	2'430.5	5.3%	17.8%	3'468.5	6.6%	20.9%	1'038.0	42.7%	14.4%
<i>Soins dentaires</i>	2'929.5	6.4%	21.4%	3'398.2	6.4%	20.5%	468.7	16.0%	6.5%
<i>Physiothérapie</i>	611.6	1.3%	4.5%	687.3	1.3%	4.1%	75.7	12.4%	1.1%
<i>Psychothérapie</i>	158.2	0.3%	1.2%	182.8	0.3%	1.1%	24.6	15.5%	0.3%
<i>Soins à domicile</i>	935.8	2.1%	6.8%	1'140.5	2.2%	6.9%	204.7	21.9%	2.8%
<i>Autres prestations paramédicales</i>	149.6	0.3%	1.1%	172.9	0.3%	1.0%	23.3	15.6%	0.3%
Services auxiliaires	1'471.1	3.2%		1'788.3	3.4%		317.2	21.6%	4.4%
<i>Analyses médicales (2)</i>	615.1	1.3%	41.8%	832.2	1.6%	46.5%	217.1	35.3%	3.0%
<i>Radiologie (3)</i>	134.9	0.3%	9.2%	155.9	0.3%	8.7%	21.0	15.6%	0.3%
<i>Transports de patients et secours</i>	721.1	1.6%	49.0%	800.3	1.5%	44.8%	79.2	11.0%	1.1%
Vente de biens de santé	5'829.5	12.8%		6'561.2	12.4%		731.7	12.6%	10.2%
Médicaments commerces de détail	3'399.0	7.5%	58.3%	3'814.6	7.2%	58.1%	415.6	12.2%	5.8%
Médecins dispensants	1'495.9	3.3%	25.7%	1'673.1	3.2%	25.5%	177.2	11.8%	2.5%
<i>Appareils thérapeutiques</i>	934.6	2.1%	16.0%	1'073.4	2.0%	16.4%	138.8	14.9%	1.9%
Prévention	1'062.8	2.3%		1'141.4	2.2%		78.6	7.4%	1.1%
Administration	2'270.1	5.0%		2'631.4	5.0%		361.3	15.9%	5.0%
Total	45'572.8	100%		52'773.3	100%		7'200.5	15.8%	

(1) y compris la psychiatrie

(2) Analyses auprès de laboratoires médicaux, sans les analyses médicales dans les hôpitaux et les cabinets de médecins

(3) Instituts de radiologie et médecins spécialistes en radiologie en pratique privée, sans la radiologie dans les hôpitaux et les autres cabinets de médecins

Le taux de croissance des dépenses de santé entre 2001 (45'572,8 millions de francs) et 2006 (52'773,3 millions de francs) est de 15,8%, ce qui représente une moyenne annuelle d'environ 3%. Pendant ces 5 années, plusieurs catégories de prestations ont progressé plus fortement que l'augmentation globale de 15,8%, ce sont :

- les soins ambulatoires avec une augmentation de 21,2% et plus particulièrement les soins ambulatoires en milieu hospitalier qui présentent le taux de croissance le plus élevé avec 42,7%.
- les analyses médicales avec une progression de 35,3%
- les réadaptations en milieu hospitalier avec une croissance de 26,5%,
- et les longs séjours avec une augmentation de 22,2%

La forte progression de 42,7% des soins ambulatoires en milieu hospitalier, 1'038 millions de francs sur 5 ans, est à mettre en relation avec la moindre croissance de 9,1% des soins aigus. Ces chiffres attestent un glissement des traitements de la catégorie « stationnaires » dans la catégorie « traitements ambulatoires en milieu hospitalier ».

L'augmentation de 12,2% des dépenses en médicaments de 2001 à 2006 est moins importante que l'augmentation globale des coûts de santé de 15,8% durant cette même période. Il est cependant important de rappeler que ces montants ne prennent pas en compte les médicaments utilisés en milieu hospitalier pour les traitements stationnaires ainsi que les médicaments utilisés pour les traitements ambulatoires et facturés directement par l'hôpital à la caisse maladie.

En effet, pour les traitements stationnaires, les médicaments sont globalement inclus dans les factures des traitements hospitaliers. De même pour les soins ambulatoires en milieu hospitalier, la part des médicaments dispensés et facturés par les hôpitaux est englobée dans les soins ambulatoires en milieu hospitalier. Pour rappel, le chiffre d'affaires pour le deux canal « hôpitaux » représente 728 millions de francs en 2003, en termes de prix de fabrique.

Cependant, les médicaments prescrits par un médecin à l'hôpital (sortie d'un traitement stationnaire ou suite d'un traitement ambulatoire) et délivrés par une pharmacie en dehors de l'hôpital sont comptabilisés dans la rubrique « médicaments commerces de détail » du tableau 1.4.1.

Ainsi, avec une augmentation de 592,8 millions (415,6 + 177,2) entre 2001 et 2006, les médicaments dispensés en ambulatoire, par les commerces de détail et les médecins dispensants¹¹, participent pour 8,3% (5,8% + 2,5%) à l'augmentation des coûts calculés à 7'200,5 millions. En tenant compte de leur volume respectif, le commerce de détail montre une évolution comparable à celle de la dispensation médicale : 12,2% dans les pharmacies et drogueries et 11,8% par le canal de la dispensation médicale.

Sans tenir compte des médicaments utilisés pour les traitements en milieu hospitalier, la part des médicaments dispensés par les pharmacies et les médecins dispensants a passé de 4'894,9 millions en 2001 à 5'487,7 millions en 2006. Ces médicaments, à considérer comme prescrits et utilisés en ambulatoire, représentent un peu plus de 10% des coûts totaux de santé. Comme nous le verrons plus loin, ils représentent une part plus importante si nous prenons la perspective de la prise en charge par l'AOS.

Pour évaluer l'impact de la croissance démographique sur l'augmentation des dépenses, il est utile de considérer les dépenses de santé et pour les médicaments en tenant compte du nombre d'habitants. La Suisse ne dispose pas de données individuelles et officiellement publiées permettant d'analyser l'évolution des coûts par patient et selon leurs caractéristiques individuelles. Pour répondre partiellement à la question de l'impact de l'évolution démographique, il faut se référer aux montants des dépenses par habitant qui ne représentent qu'une moyenne⁽⁴⁾.

Entre 2001 et 2006, les dépenses par habitant passent de 6'256 francs à 6'983 francs. Elles sont présentées dans le tableau 1.5.1 « Coûts de la santé par habitant selon les catégories de prestations, évolution entre 2001 et 2006 ». L'augmentation de 727 francs, soit 11,6% sur 5 ans, correspond à un taux de croissance annuel moyen de 2,3%, alors que le taux de croissance des dépenses de santé a été de 15,8% durant cette même période avec une croissance moyenne de 3,2% par année. Ainsi, la croissance démographique explique plus du quart de la hausse des coûts depuis 2001¹².

¹¹ Médecins dispensants ou dispensateurs sont les médecins qui remettent directement des médicaments dans le domaine ambulatoire. C'est une pratique appelée aussi « propharmacie » autorisée encore en 2010 par treize cantons alémaniques (BL, SO, AI, AR, LU, OW, NW, SG, SZ, TG, UR, ZG), et admise, avec des restrictions, par quatre autres (ZH, BE, GR, SH)

¹² $(15,8\% - 11,6\%) / 15,8\% = 26,6\%$

Tableau 1.4.2 :

Coûts de la santé par habitant selon les catégories de prestations, évolution entre 2001 et 2006⁽⁴⁾

Coût de la santé par habitant selon les prestations					
	Coûts 2001	Coûts 2006	Augmentation	Taux d'augmentation sur 5 ans	Taux d'augmentation annuel
	Francs	Francs	Francs	%	%
Soins en milieu hospitalier	2'917	3'184	267	9.2%	1.8%
<i>Hôpitaux</i>	1'881	1'992	111	5.9%	1.2%
<i>Long séjour</i>	766	902	136	17.8%	3.6%
<i>Autres</i>	270	289	19	7.0%	1.4%
Soins ambulatoires	1'879	2'195	316	16.8%	3.4%
<i>Soins en cabinets médicaux</i>	889	997	108	12.1%	2.4%
<i>Soins ambulatoires des hôpitaux</i>	334	459	125	37.4%	7.5%
<i>Soins dentaires</i>	402	450	48	11.9%	2.4%
<i>Soins à domicile</i>	128	151	23	18.0%	3.6%
<i>Autres</i>	126	138	12	9.5%	1.9%
Vente de biens de santé	800	868	68	8.5%	1.7%
<i>Médicaments</i>	672	726	54	8.0%	1.6%
<i>Appareils thérapeutiques</i>	128	142	14	10.9%	2.2%
Administration	312	348	36	11.5%	2.3%
Services auxiliaires	202	237	35	17.3%	3.5%
Prévention	146	151	5	3.4%	0.7%
Total	6'256	6'983	727	11.6%	2.3%

Les montants des coûts de santé par habitant ne peuvent pas être assimilés à un coût unitaire moyen des prestations. En effet, le dénominateur commun est le nombre d'habitants et il est très différent du nombre de patients concernés par les prestations. Par ailleurs, le nombre de patients est variable selon chaque catégorie de prestations.

Parmi les postes qui présentent un taux de croissance supérieur à la moyenne calculée de 11,6% sur 5 ans, ce sont de nouveau les soins ambulatoires (16,8%), les soins à domicile (18,0%), les longs séjours (17,8%) et les services auxiliaires (17,3%).

- les soins ambulatoires présentent une croissance de 316 francs sur 5 ans. Elle concerne pour plus d'un tiers les soins ambulatoires en milieu hospitalier, avec une augmentation de 125 francs entre 2001 et 2006. Durant cette même période, l'augmentation de 111 francs des coûts des séjours hospitaliers, représente une croissance de 5,9%, c'est-à-dire nettement inférieure à la croissance globale de 11,6%. Ces valeurs montrent une diminution des traitements stationnaires au profit des traitements ambulatoires hospitaliers, ce qui reflète la tendance des hôpitaux à raccourcir les durées de séjour.
- pour les soins à domicile la progression de 18,0% correspond à une hausse relativement modeste de 23 francs sur 5 ans et qui peut facilement s'expliquer par un léger élargissement des prestations offertes.

- les services auxiliaires concernent principalement les analyses médicales et enregistrent une augmentation de 35 francs sur 5 ans. Ce secteur est pourtant régulièrement mis sous pression et des baisses de tarif ont été régulièrement mises en œuvre. Ainsi, cette hausse doit certainement être attribuée à une augmentation du nombre d'analyses prescrites et effectuées.

En ce qui concerne les médicaments, via le commerce de détail, pharmacies et drogueries, les dépenses par habitant ont augmenté de manière plus modérée (8,5%) par rapport à la progression moyenne (11,6%). Les dépenses pour les médicaments ont passé de 672 francs en 2001 à 726 francs en 2006 (croissance annuelle moyenne de 1,6%) ce qui représente une augmentation de 54 francs par habitant en 5 ans¹³. Cette progression ralentie rend compte du contrôle des prix effectué par les autorités fédérales et par la mise en place du système de rémunération du pharmacien basé sur les prestations. En effet, depuis juillet 2001, le pharmacien est rémunéré par un forfait fixe quel que soit le prix du médicament dispensé ce qui évite une rémunération disproportionnée pour les produits très coûteux. Ce mode de rémunération sera présenté plus en détail dans le chapitre 1.6. Par ailleurs, le marché des génériques a régulièrement progressé ce qui a permis de faire des économies. Le marché du médicament et le marché des génériques seront présentés de façon plus détaillée aux chapitres 1.7 et 1.8.

Le vieillissement de la population est souvent avancé comme la cause de l'augmentation des coûts de la santé. Cependant, selon les résultats d'une étude de l'OFS publiée en 2007, le vieillissement démographique ne participe qu'à raison d'un tiers à l'augmentation générale des coûts⁽⁸⁾.

Les dépenses de santé sont aussi bien reliées au prix des prestations qu'à leur volume, c'est-à-dire au nombre de prestations et à la fréquence à laquelle elles sont dispensées. La Suisse ne dispose pas de données individuelles suffisamment détaillées et calibrées pour permettre d'analyser l'impact relatif de ces paramètres. En effet il n'y a pas de directives qui obligent toutes les caisses maladie à transmettre leurs décomptes dans un format harmonisé. De même les comptabilités des hôpitaux n'ont pas nécessairement les mêmes plans comptables¹⁴. L'impact de la croissance démographique est de l'ordre de 25 % et celui du vieillissement est estimé à 33%. Le reste de la progression est à imputer à l'évolution du taux de recours aux soins et à l'augmentation des prix des produits et des prestations.

¹³ Il est à relever que la progression des coûts des médicaments a augmenté jusqu'en 2005 où ils ont atteint 737 francs par habitant pour retomber à 726 francs en 2006.

¹⁴ Depuis 2012, entrée en vigueur des SwissDRG, et tous les hôpitaux suisses devront utiliser le même plan comptable.

1.5 Coûts de la santé à la charge de l'assurance de base

Il est très important de comprendre la différence entre :

- les coûts totaux de la santé, financés aussi bien par l'État, les ménages et les assurances et
- les coûts payés par l'AOS.

Dans les chapitres précédents, l'analyse a porté sur les coûts de la santé totaux qui se montent à 49'9 milliards en 2003. Cette même année la part financée par le biais de l'AOS avoisine les 18,2 milliards ce qui représente le 36,5 % des coûts totaux. Dans ce chapitre l'accent est mis sur l'année 2003 car elle correspond à l'année des factures pharmaceutiques qui font l'objet de la thèse avec une perspective sur les années suivantes dans la mesure où les informations sont déjà disponibles.

L'assurance obligatoire des soins (AOS) paie les prestations décrites dans l'article 33 de l'Ordonnance sur l'assurance maladie (OAMal).

Ces prestations concernent principalement :

- les consultations et les soins des médecins,
- les médicaments prescrits dans le cadre du secteur ambulatoire,
- une part des coûts hospitaliers incluant les médicaments utilisés dans ce secteur, l'autre partie de ces frais étant payée par les cantons.

Entre 1996, année de l'introduction de la Loi fédérale sur l'assurance maladie (LAMal), et 2003, les coûts de la santé pris en charge par l'AOS ont augmenté de 60% et ont atteint 18 milliards de francs en 2003⁽⁹⁾. Ils ont passé le cap des 20 milliards en 2005⁽¹⁰⁾.

Il est important de préciser que ces montants représentent les prestations brutes des assureurs-maladie, c'est-à-dire qu'ils incluent les participations aux frais payées par les assurés. Ainsi en 2003, les prestations brutes se montent à 18'048 millions et les prestations payées par l'AOS, déductions faites de la participation aux coûts des assurés, s'élèvent à 15'382 millions.

Tableau 1.5.1 :

Prestations brutes à la charge de l'assurance de base en 1996 – 1999 et 2003

Année	Coût total des prestations prises en charge par l'AOS	Coût par assuré	Coût moyen par assuré des prestations ambulatoires	Médicaments
1996	11,7 milliards	Non disponible	Non disponible	Non disponible
1999	14,6 milliards	2'014 francs	1'359 francs	420 francs
2003	18,2 milliards	2'462 francs	1'698 francs	564 francs

Entre 1999 et 2003, les prestations de l'assurance de base par personne assurée ont augmenté de 22%. De 2'014 francs en 1999, elles sont estimées à 2'462 francs en 2003. Cette augmentation de 448 francs est imputée pour 25% au domaine ambulatoire⁽¹¹⁾.

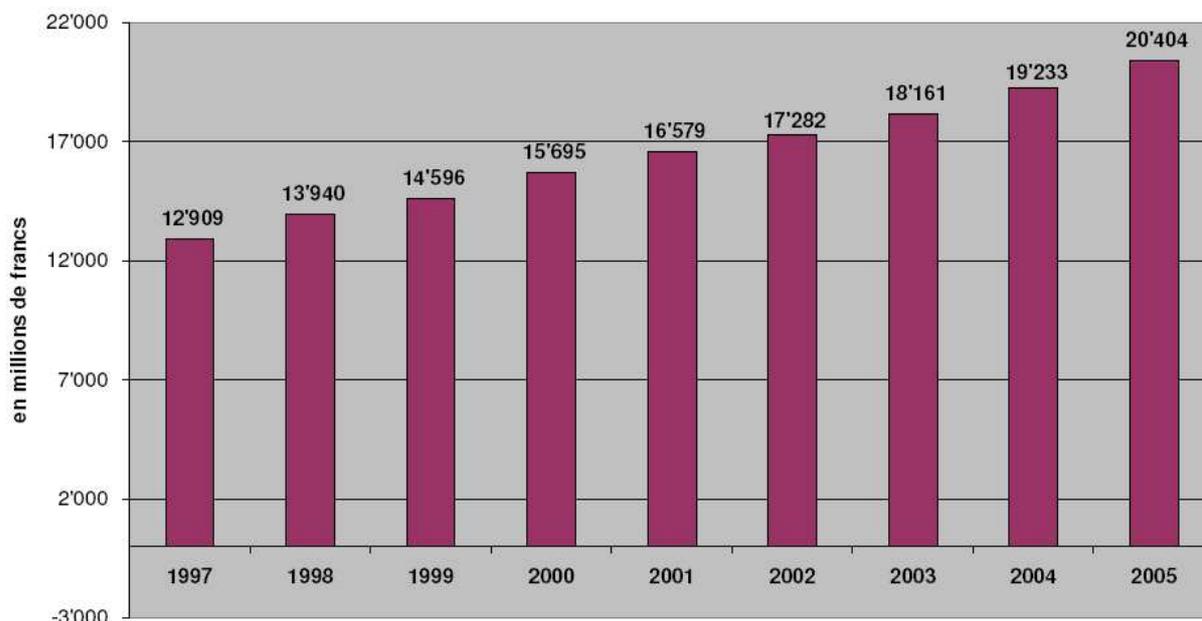
En 2003, les médicaments représentent une augmentation de + 5,5% par rapport à l'année précédente. Selon un communiqué de l'OFSP du 22 juillet 2004⁽¹²⁾. « Cette majoration est essentiellement imputable au remplacement de médicaments anciens par de nouveaux médicaments généralement plus chers. Le nombre de médicaments figurant dans la LS reste stable. Le domaine des médicaments avec 3'994 millions représente 22,1% des dépenses totales à la charge de l'AOS ».

Pour les prestations ambulatoires, le coût moyen par assuré a passé de 1'359 francs en 1999 à 1'698 francs en 2003. Cette augmentation de 339 francs en quatre ans est principalement due aux prestations médicales et aux médicaments. Ces derniers ont passé de 420 francs à 564 francs durant cette période, ce qui correspond à une augmentation de 144 francs par personne assurée soit un taux d'augmentation de 34%⁽¹¹⁾. Le graphique 1.5.6 présente l'évolution des coûts des médicaments par assuré à charge de l'AOS jusqu'en 2008.

Une étude plus détaillée présente l'évolution des coûts à charge de l'AOS de 1997 à 2005⁽¹⁰⁾.

Graphique 1.5.2 :

Total des coûts dans l'assurance de base (montants bruts)⁽¹⁰⁾.



Source: santésuisse

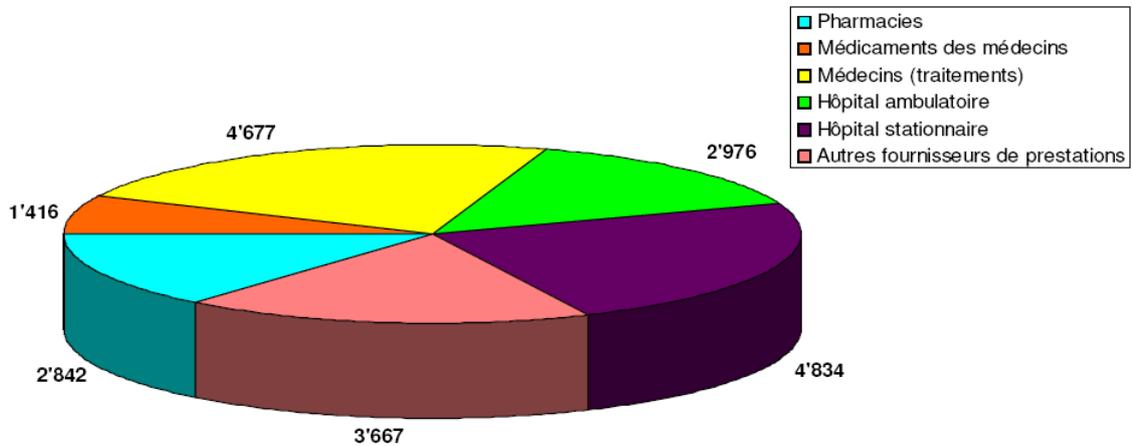
En 2005, l'AOS a payé 20,4 milliards de francs bruts pour les prestations⁽¹³⁾. Les secteurs de prestations les plus importants sont :

- 7,8 milliards pour les prestations dans les hôpitaux (38%)
 - o 2,976 milliards pour l'hôpital ambulatoire
 - o 4,834 milliards pour l'hôpital stationnaire
- 4,7 milliards pour les traitements médicaux ambulatoires (23%)
- 4,3 milliards pour les médicaments (21%)
 - o 2,842 milliards par les pharmacies
 - o 1,416 milliards par les médecins dispensants.

Graphique 1.5.3 :

Secteurs de prestations les plus importants dans l'AOS en 2005⁽¹³⁾

Les cinq catégories de coûts les plus importantes dans l'assurance de base en 2005
en millions de francs

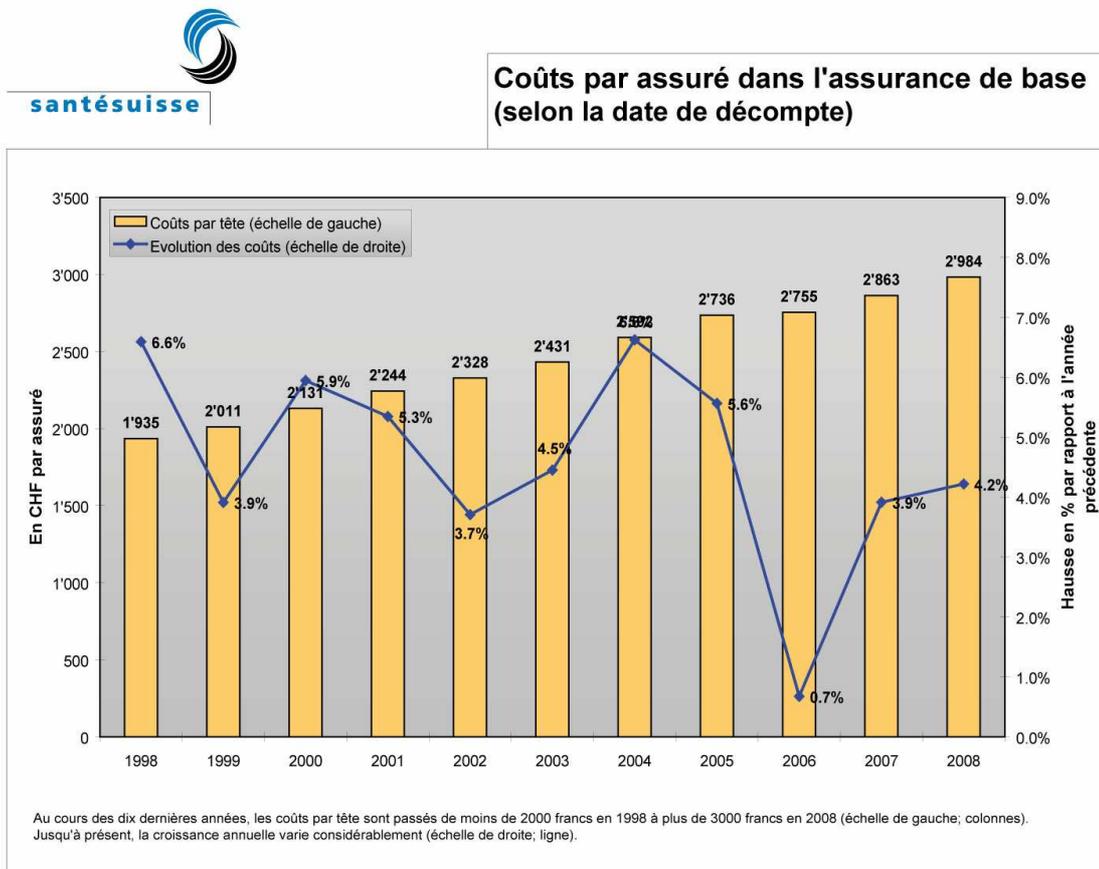


Pour pouvoir tenir compte de l'augmentation du nombre d'assurés, il est nécessaire de considérer les coûts par assuré.

Graphique 1.5.4 :

Coûts par assuré dans l'assurance de base de 1998 à 2008

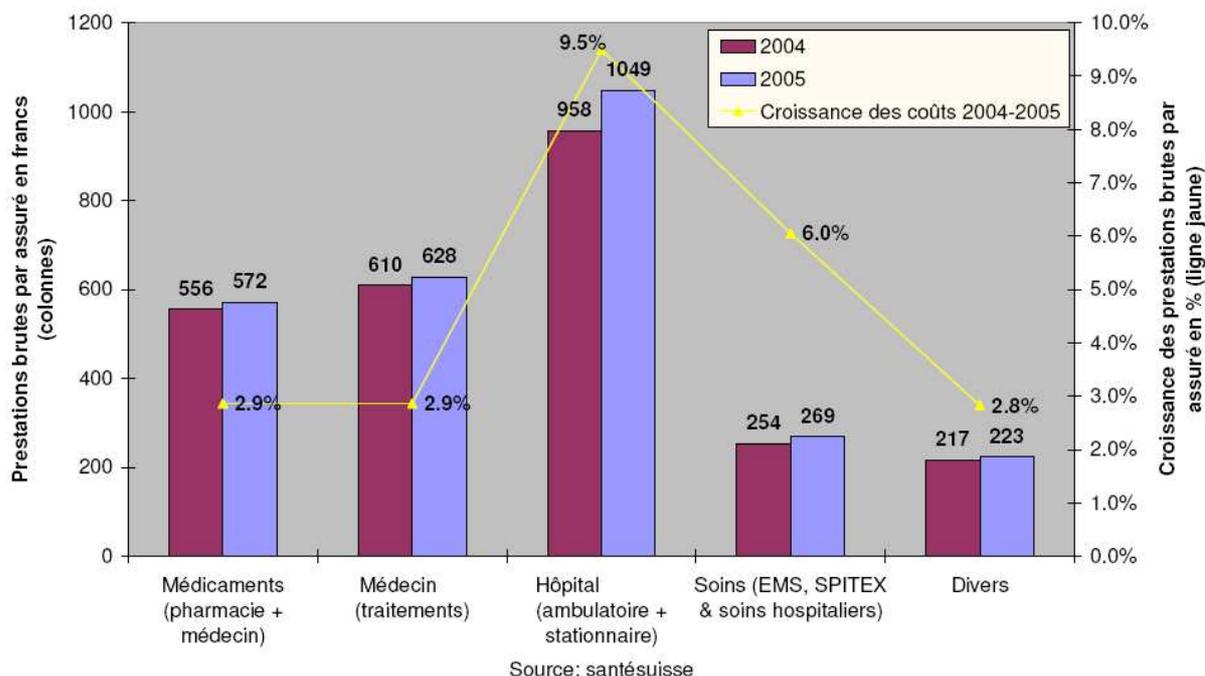
Source : http://www.santesuisse.ch/fr/qdb_such.html?extlang=fr



Une répartition selon les groupes de coûts permet d'identifier les activités qui présentent les plus fortes croissances.

Graphique 1.5.5 :

Hausse des coûts selon les groupes de coûts⁽¹⁰⁾



Dans son rapport, santésuisse constate que :

« le secteur hospitalier est le principal responsable de la hausse élevée des coûts, les coûts hospitaliers ayant progressé de 9,5%. La progression dans le secteur hospitalier ambulatoire frôle même 20%. Avec 6%, les dépenses de soins (EMS et soins à domicile « Spitex ») présentent elles aussi une croissance supérieure à la moyenne (5,6%) alors que les coûts des médicaments et des traitements médicaux ont augmenté de 2,9% »⁽¹⁰⁾.

Les valeurs mentionnées sur le graphique 1.5.5 montrent que les médicaments délivrés en pharmacie ou dispensés par les médecins représentent un montant brut par assuré de 572 francs en 2005, soit 20,9% des coûts pris en charge par l'AOS¹⁵. Il est aussi important de rappeler que les médicaments délivrés à l'hôpital ne figurent pas dans ce groupe de coûts. En effet, dans le domaine stationnaire, les médicaments ne sont pas distingués des autres coûts hospitaliers. De même pour les médicaments prescrits dans le secteur ambulatoire hospitalier,

¹⁵ La somme des coûts par assuré pour tous les groupes de coûts est calculée sur la base des données du graphique et est estimée à 2'741 francs.

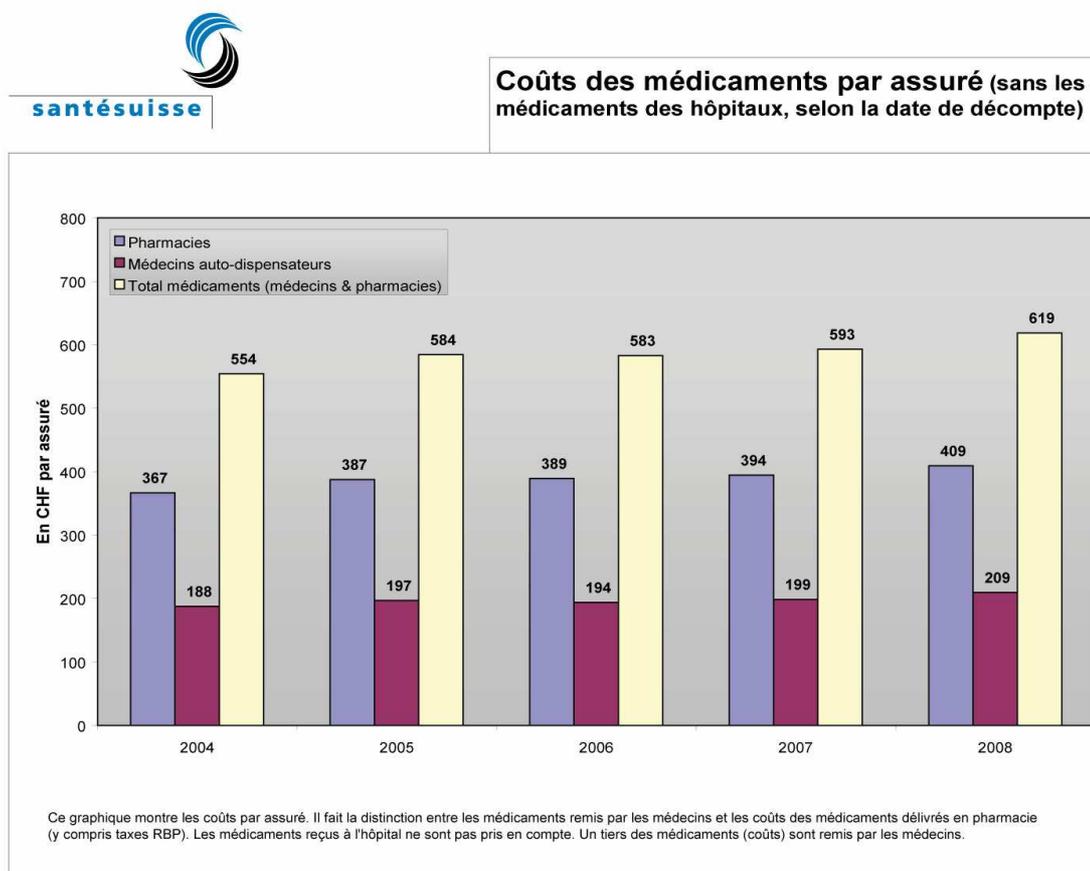
les données publiées ne permettent pas d'en estimer le montant ni de savoir dans quelle mesure ils sont dispensés par les pharmacies, par les médecins dispensants ou par l'hôpital lui-même.

Le prochain graphique présente l'évolution des coûts des médicaments par assuré délivrés par les pharmacies et les médecins dispensants.

Graphique 1.5.6 :

Coûts des médicaments par assuré dans l'assurance de base

Source : http://www.santesuisse.ch/fr/gdb_such.html?extlang=fr



Source : pool de données santesuisse / 6-2009

Le financement des coûts hospitaliers stationnaires se fait d'une part par l'AOS et d'autre part par les cantons. Le rapport de santesuisse⁽¹⁰⁾ mentionne une progression des coûts des soins hospitaliers ambulatoires beaucoup plus importante que ceux des soins stationnaires. Le transfert des traitements du secteur stationnaire dans le secteur ambulatoire va donc augmenter de plus en plus les coûts pris en charge par l'AOS et ceci aussi pour les médicaments.

Au vu de la complexité du financement du système de santé en Suisse, il est important de bien déterminer la source des données et de connaître la perspective de l'analyse lorsqu'une catégorie de coûts est comparée à d'autres :

- Lorsque le marché des médicaments est rapporté aux coûts de santé totaux, il représente un peu plus de 10% des coûts de santé.
- Lorsque la part des médicaments pris en charge par l'AOS et dispensés par les pharmacies et les médecins dispensants, est rapportée aux prestations prises en charges par l'AOS, elle représente plus de 20% des dépenses.

1.6 Le marché des médicaments

En Suisse, le marché des médicaments est contrôlé pour veiller à la sécurité et à l'efficacité des produits mis sur le marché. Il est aussi réglementé en ce qui concerne la prise en charge par l'AOS, c'est-à-dire que le niveau de prix est validé par l'OFSP pour le remboursement par les caisses maladie.

Ce chapitre donne une définition des médicaments et il présente les éléments relatifs à l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les critères appliqués pour la décision de prise en charge par l'assurance maladie de base. Ensuite, il décrit brièvement l'évolution du marché des médicaments, les canaux de distribution ainsi que les mesures prises pour freiner l'augmentation des coûts. Les particularités du marché suisse seront discutées et donneront un premier éclairage sur les éléments investigués dans la présente étude.

Les aspects spécifiques aux génériques seront décrits dans le chapitre suivant.

Il est utile à ce stade de préciser le terme de médicament car il peut être défini au moins de deux façons :

- Les médicaments en tant que principe(s) actif(s) sont définis dans la LPT¹⁶ « *comme des produits d'origine chimique ou biologique destinés à agir médicalement sur l'organisme humain ou animal, ou présentés comme tels, et servant notamment à diagnostiquer, à prévenir ou à traiter des maladies, des blessures et des handicaps ; le sang et les produits sanguins sont considérés comme des médicaments* ».
- Les médicaments en tant que spécialités¹⁷ pharmaceutiques représentent des principes actifs préparés sous une forme adéquate pour être administrés à des patients. Ils sont commercialisés avec un nombre de doses et un dosage unitaire spécifiés, dans un emballage adéquat et vendu sous un nom de marque choisi par le fabricant.

Les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes galéniques selon les voies d'administration préconisées :

- **Formes solides**, telles que poudre, granulés, capsules, comprimés, dragées, suppositoires,
- **Formes semi-solides**, telles que pommades, crèmes, pâtes, gels, adhésifs à membrane (patches),

¹⁶ Les médicaments sont définis à l'art. 4, al. 1, let. A, de la loi sur les produits thérapeutiques (LPT, RS 821.21).

¹⁷ Le terme « unité de vente » peut aussi être utilisé pour désigner le terme de spécialité.

- **Formes liquides**, telles que solutions en ampoules, perfusions et gouttes, sirops, suspensions, émulsions, sprays, aérosols.

Ces formes galéniques peuvent exister à différents dosages avec des variantes de couleur et d'arôme. Les emballages peuvent se présenter sous diverses tailles adaptées selon les indications à un traitement d'essai, un traitement aigu ou un traitement chronique. Sur le marché chacune de ces présentations constitue une spécialité pharmaceutique différente.

En Suisse, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est délivrée par l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) selon une procédure règlementée par la LPTh¹⁸. Pour obtenir une AMM, le fabricant doit apporter la preuve scientifique, par des essais précliniques et cliniques rigoureux, que son médicament est sûr et efficace pour traiter la maladie spécifiée. Dans un dossier complet, le demandeur présente les résultats des études pharmacologiques, toxicologiques et cliniques.

L'Institut examine la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament soumis à autorisation. Les concepts d'efficacité et de sécurité sont toutefois relatifs car aucun médicament n'est ni totalement sûr ni uniformément efficace dans tous les cas :

- D'une part la sécurité et l'efficacité dépendent du mode d'utilisation, par exemple la quantité de principe actif et le nombre de doses administrées, ainsi que des caractéristiques des patients (par exemple âge, profil pathologique général ou patrimoine génétique).
- D'autre part la sécurité et l'efficacité sont évaluées en fonction de la gravité de la maladie et des alternatives thérapeutiques déjà disponibles.

Selon l'évolution des connaissances scientifiques et médicales, Swissmedic a le devoir de réexaminer la sécurité et l'efficacité d'un médicament déjà enregistré et selon les cas de le retirer du marché ou de restreindre son champ d'application (Art 16 alinéa 3 de la LPTh).

Pour la demande d'enregistrement, les essais cliniques sont effectués sur des groupes de patients qui répondent à des critères très spécifiques incluant notamment des critères d'exclusion. Ces derniers ne sont plus pris en compte de façon aussi stricte dans la pratique ambulatoire courante ce qui explique que des effets non observés durant les études cliniques

¹⁸ En Suisse, le marché des médicaments est règlementé par la Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh) du 15 décembre 2000, (http://www.admin.ch/ch/f/rs/812_21/index.html) ainsi que par des articles spécifiques de la LAMal et de son ordonnance.

contrôlées peuvent apparaître après la mise sur le marché. Par ailleurs l'augmentation du nombre de personnes consommant le médicament après la mise sur le marché augmente la probabilité de rencontrer un effet pas encore observé durant les études cliniques.

Swissmedic attribue à chaque médicament, y compris pour les génériques, une catégorie de remise¹⁹ et il l'adapte en fonction de l'état des connaissances techniques ou scientifiques :

- Catégorie A : remise sur ordonnance médicale non renouvelable
- Catégorie B : remise sur ordonnance médicale
- Catégorie C : remise sur conseil des professionnels de la santé
- Catégorie D : remise sur conseil spécialisé
- Catégorie E : remise sans conseil spécialisé

Les catégories A, B et C sont réservées à la dispensation par les médecins ou par les pharmacies alors que les catégories D et E sont également disponibles dans les drogueries. Le canton de Soleure vit une exception avec la catégorie C également disponible dans les drogueries.

L'ensemble des médicaments des catégories A et B représente les médicaments désignés Rx et les médicaments des catégories C et D représentent le marché OTC (**O**ver **T**he **C**ounter).

Swissmedic accepte des dossiers sous la forme spécifiée par l'Union européenne, sous réserve des dispositions relatives à la langue de rédaction et autres détails propres à la Suisse.

La Suisse est l'un des pays occidentaux qui dispose de son propre institut de contrôle des médicaments, comme les Etats-Unis et l'Union Européenne. Cependant l'autonomie de décision de Swissmedic a été limitée et, selon l'article 13 LPTh, l'institut doit prendre en considération les conclusions d'autres autorités ayant un contrôle équivalent.

« Si un médicament ou un procédé a déjà été autorisé à la mise sur le marché dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, les résultats des essais effectués en vue de l'octroi de l'autorisation sont pris en considération ».

¹⁹ Ordonnance sur les médicaments (Oméd), Art 22.

Ceci ne présuppose pas une reconnaissance automatique des AMM émises par d'autres pays mais constitue cependant une incitation dans ce sens.

En 2008, Swissmedic autorise 6'457 médicaments à usage humain. Ce nombre a baissé de plus de 3'200 unités depuis 1985 ce qui reflète la dynamique du marché.

Tableau 1.6.1 :

Nombre de médicaments autorisés en Suisse

Source : *Rapports annuels, diverses années, Swissmedic, Berne.*

	1985	1990	2000	2003	2004	2006	2008
Médicaments à usage humain	9'662	8'967	7'224	6'689	6'586	6'394	6'457
Spécialités (ou unités de vente)	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Non disponible	14'447	15'876	16'247

Dans le décompte du nombre de médicaments Swissmedic assimile les différents dosages et grandeurs d'emballages au même médicament, ce qui explique que le nombre de spécialités est supérieur au nombre de médicaments.

En 2003, année de référence de la présente étude, 4'822 médicaments sont autorisés en tant que produits originaux, génériques et co-marketing, tandis que 1'867 appartiennent aux médicaments phytothérapeutiques, homéopathiques, vaccins, tests in vitro pour le public et produits radiopharmaceutiques

Tableau 1.6.2 :

Nombre de médicaments autorisés à fin 2003, selon les catégories

Source : *Rapport annuel 2003, Swissmedic, Berne.*

Catégorie	Nombre de médicaments autorisés à fin 2003
Originaux, génériques Co-marketing	4'822
Produits phytothérapeutiques	925
Médicaments homéopathiques Anthroposopiques	696
Vaccins, produits sanguins, préparations à base de bactéries et levures	145
Tests in vitro pour le public	32
Médicaments radiopharmaceutiques	69
Total	6'689

Du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2003, il y a encore eu une diminution du nombre de médicaments autorisés avec 419 nouvelles autorisations pour 551 renoncations.

A la fin de l'année 2004 et fin 2008, le marché suisse recensait respectivement 14'447 et 16'247 unités de vente ou spécialités différentes⁽¹⁴⁾. Cette progression du nombre de spécialités par rapport à la baisse du nombre de médicaments autorisés s'explique par la commercialisation de nouvelles formes galéniques, de nouvelles tailles d'emballages pour un même principe actif. Cette tendance est due à la concurrence de plus en plus forte entre les produits ayant des indications similaires. De plus, l'échéance des brevets pour les médicaments originaux incite les fabricants à diversifier ou modifier la forme galénique de leur produit de marque de façon à conserver leur part de marché et diminuer l'impact de l'entrée des génériques.

Les médicaments autorisés sur le marché en Suisse ne sont pas automatiquement remboursés par l'AOS. S'il souhaite que son médicament soit remboursé, le producteur doit présenter un dossier de demande de remboursement à l'OFSP. Le demandeur propose un prix et l'argumente par rapport à l'efficacité et la sécurité de son produit, tout en tenant compte des caractéristiques des autres thérapies similaires déjà disponibles et remboursées pour la même indication ainsi que des prix pratiqués dans d'autres pays.

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) étudie les dossiers et consulte la Commission fédérale des médicaments (CFM). Le prix est comparé :

- d'une part avec les prix des médicaments déjà inscrits dans le même groupe thérapeutique,
- d'autre part avec les prix pratiqués pour ce même médicament dans un panier de pays de comparaison, présentant des caractéristiques socio-économiques comparables. En 2010, ce sont Allemagne, Autriche, Danemark, France, Grande-Bretagne et la Hollande. Le prix demandé ne doit pas dépasser le prix de fabrique moyen dans les pays de référence. La comparaison se fait avec les prix de fabrique de façon à ne pas biaiser l'analyse ni par des coûts de distribution différents ni par des taxes, telles que la TVA, variables selon les pays.

Il est important de noter que ces comparaisons basées uniquement sur les prix occultent l'impact des différentes pratiques médicales dans les pays de référence et fragilisent la méthode comparative utilisée par l'OFSP. D'une façon générale, les prix des médicaments publiés dans les catalogues et listes de fournisseurs, en Suisse et dans les autres pays sont indicatifs et ils peuvent varier en fonction des quantités commandées et des conditions de livraison. Ces prix publiés sont généralement plus élevés que les prix pouvant être négociés par des assurances

ou des groupements d'achat. Ainsi, il serait pertinent d'avoir aussi un regard sur la taille du marché comparativement aux alternatives médicamenteuses utilisées dans chacun des pays.

Par ailleurs, les modalités de prises en charge par les assurances varient selon les pays et ne correspondent pas nécessairement à celles appliquées en Suisse. Par exemple la France accepte le remboursement en tenant compte du service médical rendu. Cela signifie que la prise en charge par l'assurance est octroyée dans des proportions différentes selon l'utilité du produit. Ainsi, et pour que l'autorité suisse puisse décider en connaissance de cause, il serait nécessaire d'avoir un regard sur les modalités de remboursement dans les pays de référence pour valider le calcul du prix moyen à appliquer.

Les critères déterminants pour l'inscription d'un médicament dans la LS sont :

- l'efficacité : l'OFSP s'appuie sur les documents qui ont fondé l'autorisation accordée par Swissmedic,
- la valeur thérapeutique : elle est examinée du point de vue clinique et galénique et porte aussi sur les effets secondaires et le danger d'un usage abusif,
- l'économicité : l'OFSP prend en compte le prix de fabrication à l'étranger, l'efficacité thérapeutique par rapport à d'autres médicaments similaires, le coût par jour ou par traitement par rapport à d'autres médicaments similaires et une prime à l'innovation lorsqu'il s'agit d'un progrès médico-thérapeutique notable.

Ces critères sont actuellement discutés à l'OFSP et discutés dans les milieux économiques et politiques intéressés. En fin 2011, une version définitive de la mise en application de ces critères d'évaluation est en cours de rédaction.

Ensuite l'OFSP finalise l'inscription ou renégocie les conditions d'admission du médicament avec le producteur ou son distributeur. L'OFSP édite la liste des spécialités (LS) qui répertorie les médicaments remboursés par les caisses maladie. Depuis l'entrée en vigueur de la LAMal, la LS sert de liste positive, c'est-à-dire qu'elle a un effet obligatoire pour les caisses maladie de rembourser ces médicaments lorsqu'ils sont prescrits par un médecin. Les médicaments non inscrits sur la LS, appelés « hors liste » peuvent être remboursés par une assurance complémentaire selon les conditions du contrat entre l'assuré et l'assurance.

L'admission dans la LS peut être assortie de conditions qui limitent l'emploi du médicament. Elles sont répertoriées dans les directives et elles peuvent concerner des aspects différents :

- limitation du nombre de doses pour un même patient ou limitation de la durée d'un traitement,
- limitation du remboursement à des patients qui présentent des caractéristiques spécifiques,
- limitation du traitement à des patients qui ont déjà reçu un traitement de premier choix, estimé préférentiel, sans succès,
- l'aval du médecin conseil de la caisse maladie peut être requis avant le démarrage du traitement,
- une réévaluation du dossier peut être exigée après 3 ans et des points précis peuvent être requis.

Le nombre de médicaments et d'emballages remboursés par l'AOS augmente progressivement. Cette augmentation est due d'une part à la commercialisation de nouveaux produits et d'autre part à l'arrivée de génériques de plus en plus nombreux.

Tableau 1.6.3 :

Nombre de médicaments remboursables par l'AOS, selon liste des spécialités

Source : OFSP. Les valeurs correspondent à la situation au 31 décembre de l'année

	1995	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nombre de médicaments	2'255	2'558	2'500	2'476	2'443	2'396	2'501	2'558
Nombre d'emballages	5'383	6'485	6'456	6'440	6'815	6'915	7'284	7'568
Progression nombre d'emballages	Non calculé		-29	-16	375	100	369	284
Nombre d'emballages de génériques	Non disponible	1'039	1'172	1'314	1'602	1'457	1'719	2'187
Progression nombre d'emballages de génériques	Non calculé		133	142	288	-145	262	468

A ce stade, il est important de bien différencier la notion de prix de fabrique par rapport au prix public.

Le **prix de fabrique** représente le montant facturé par le producteur pour son médicament. Ce prix n'est pas représentatif du coût de production réel pour le producteur. En effet, il n'englobe pas seulement le coût de la matière première, de la fabrication, de l'emballage et de la commercialisation. Il rémunère aussi le producteur pour la recherche et le coût de développement. Le prix de fabrique exprime aussi le niveau de prix des alternatives possibles, plus ou moins majoré selon le caractère innovant. S'il n'y a pas de comparateur déjà présent sur le marché, le prix reflète le nouveau créneau thérapeutique que le médicament va occuper.

Les coûts de recherche et développement sont difficiles à estimer de façon objective et le sujet reste très controversé. La première difficulté réside dans la façon d'intégrer les coûts des produits qui ont été partiellement développés, qui n'ont pas abouti et qui ont été abandonnés au profit du nouveau médicament commercialisé. La deuxième difficulté réside dans la façon de rémunérer l'argent investi dans la recherche et le développement. Il s'agit d'une activité très risquée et les pourvoyeurs de fonds sollicitent un rendement en rapport avec le risque encouru. Ainsi, le représentant des entreprises pharmaceutiques américaines (PhRMA) estime à 1,3 milliards de dollars US (dollars 2005), le coût pour amener un nouveau médicament sur le marché. En 2003, DiMasi⁽¹⁵⁾ avait publié son estimation à 802 millions de dollars US, qui a été soutenue en 2006 par l'office du budget du congrès des Etats-Unis⁽¹⁶⁾ et aussi contestée par Light en mars 2011⁽¹⁷⁾ qui affirme que le coût de recherche et développement médian se monte à 43,4 millions de dollars US.

Les coûts de promotion sont également élevés et sont finalement aussi répercutés sur les prix. La PhRMA prétend que l'industrie dépense plus pour la recherche et le développement 29,6 milliards de dollars US que pour la promotion 27,7 milliards. Cette affirmation est contestée par Gagnon⁽¹⁸⁾ qui estime les dépenses promotionnelles à 57,5 milliards aux USA pour les médicaments en 2004.

Le **prix public** indique le prix facturé aux patients ou aux assurances maladie. Ce prix peut varier en fonction des canaux de distribution et des stratégies de rabais du distributeur. Le prix public des produits remboursés par l'AOS est calculé par l'OFSP sur la base du prix de fabrique octroyé au fabricant. Le prix public publié dans la LS indique le prix maximal qui peut être facturé à l'assurance. Il se compose du prix de fabrique et de la marge de distribution.

Pour les produits des catégories A et B, aussi bien pour les médicaments originaux que pour les génériques, la marge de distribution est reconnue dans une convention tarifaire et elle est régulièrement négociée entre les pharmaciens, les assureurs et l'OFSP²⁰. Elle est dégressive donc d'autant plus faible que le prix de fabrique est plus élevé. Cette marge de distribution rémunère les prestations logistiques, notamment les coûts d'exploitation et d'investissement liés au transport, à la gestion des stocks, à la facturation et à l'encaissement.

²⁰ A partir de 2010, les distributeurs de médicaments ont vu leur marge baisser de 3%. Pour les médicaments dont le prix ex factory est inférieur à 880 francs, la marge a passé de 15% à 12%, pour les médicaments dont le prix se situe entre 880 francs et 2'570 francs, elle a passé de 10% à 7% et elle est de 0% dès un prix ex factory de 2'570 francs.

Pour les médicaments des catégories C et D, un supplément de distribution de 80% est généralement ajouté au prix de fabrique, cette prime relative au prix correspond à une marge d'environ 45% sur le prix de vente.

Pour les médicaments des catégories A et B s'ajoute la rémunération du pharmacien décrite ci-dessous :

Le nouveau système de **rémunération basée sur les prestations** (RBP) entré en vigueur le 1^{er} juillet 2001 (RBP I) diminue la part de la marge proportionnelle et introduit des taxes forfaitaires :

- Forfait patient : 9.20 francs par trimestre et par pharmacie
- Forfait « pharmacien » : 4.30 francs par ligne d'ordonnance quel que soit le nombre d'emballages prescrits.

Ce système de rémunération s'applique aux médicaments des catégories A et B et inscrits dans la LS ainsi que les vaccins et médicaments immunologiques de la LS.

Le but est de rémunérer le pharmacien pour son activité de dispensation quel que soit le prix du médicament prescrit et ne pas causer des hausses de coûts par des marges en pourcent sur les gros emballages ou sur les médicaments de plus en plus coûteux.

La RBP a vu des ajustements et depuis le 1er janvier 2007, la 3^{ème} version (RBP III) est entrée en vigueur. Cette nouvelle version abandonne le forfait « patient » et le remplace par le « contrôle de compatibilité ».²¹

La RBP III couvre ainsi :

1. la « validation médicament » de 4.30 francs par médicament pour le contrôle de la prescription, de la dose, de l'adéquation individuelle, et pour l'instruction du patient lors de la remise du produit et
2. le « contrôle de compatibilité » de 3.25 francs par achat qui consiste à vérifier s'il y a un éventuel problème entre les médicaments remis et les autres médicaments pris par le patient, y compris l'historique de ses traitements médicamenteux.

Depuis 2010, la nouvelle version du 6 mars 2009, RBP IV, est entrée en vigueur.²²

²¹ Santésuisse et Pharmasuisse : communiqué de presse du 26 octobre 2006

²² http://www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/fr/Themen/LOA_IV_Tarifvertrag_f.pdf

Elle couvre encore la « validation médicament » (4 points)²³ et la « validation traitements » (3 points).²⁴

Les points de vue sur le prix des médicaments en Suisse varient selon les intérêts économiques des acteurs :

- l'industrie pharmaceutique représentée par l'Interpharma,
- les caisses maladie et
- la surveillance des prix.²⁵

Selon l'industrie pharmaceutique, les baisses de prix régulières intervenues depuis 1999 ont débouché sur un net recul de l'indice des prix des médicaments par rapport à l'évolution de

²³ La validation médicament couvre les prestations suivantes:

- 1.1 Vérification de l'ordonnance
 - 1.2 Vérification de l'admissibilité des renouvellements
 - 1.3 Vérification de la posologie et des limitations éventuelles de quantité au sein de l'ordonnance
 - 1.4 Contrôle des interactions au sein de l'ordonnance
 - 1.5 Contrôle des facteurs de risque et des contre-indications (connues du pharmacien)
 - 1.6 Prise de contact avec le médecin traitant (si médicalement requis ou souhaité par le patient)
 - 1.7 Contrôle des abus au sein de l'ordonnance
 - 1.8 Conseils au patient:
 - a) chercher notamment à savoir s'il connaît la posologie, la durée du traitement et le moment idéal pour la prise des médicaments; indication écrite des doses prescrites
 - b) instructions d'emploi: vérification des besoins du patient et fourniture des explications correspondantes lors de la dispensation
 - c) indications sur la durée du traitement en soulignant l'importance de ne pas l'interrompre
 - d) indications sur les prescriptions d'utilisation et de conservation
 - e) information au patient sur les effets indésirables possibles ou potentiels
 - f) vérification des besoins individuels du patient en matière d'information
 - 1.9 Choix économiquement optimal de la taille d'emballage en fonction des posologies prescrites
 - 1.10 Dispensation au patient selon l'urgence, modification de la prescription dans les cas urgents
- Le tarif pour la validation médicament est prélevé par ligne d'ordonnance. Si le pharmacien n'a pas suffisamment d'emballages en stock et s'il ne peut, pour cette raison, délivrer les emballages restants que plus tard, la ligne ne peut être facturée qu'une seule fois.

²⁴ La validation traitements couvre les prestations suivantes du pharmacien:

- 1.0 Ouverture d'un nouveau dossier (nouveau client)
- 1.1 Historique de la médication
- 1.2 Tenue du dossier-patient
- 1.3 Vérification des éventuels effets cumulatifs entre médicaments, selon la connaissance actuelle de l'état du patient et compte tenu de l'automédication
- 1.4 Contrôle des interactions sur la base du dossier pharmaceutique
- 1.5 Vérification des limitations éventuelles de quantité au sein du dossier
- 1.6 Contrôle des abus au sein du dossier

La validation traitements est facturée en particulier pour la tenue du dossier-patient et pour son interprétation. Elle peut uniquement être facturée une fois par patient et par fournisseur de prestations par jour. La validation traitements n'est facturée qu'une seule fois en cas de dispensations multiples le même jour sur la base d'ordonnances du même fournisseur de prestations. Si le pharmacien n'a pas suffisamment d'emballages en stock et s'il ne peut, pour cette raison, délivrer les emballages restants que plus tard, cette position tarifaire ne peut être facturée qu'une seule fois.

²⁵ La Surveillance des prix est une autorité en matière de concurrence. Son but premier est l'obtention de prix les plus proches de ceux qui seraient obtenus en situation de concurrence. Ses principaux devoirs sont d'empêcher la formation ainsi que le maintien de prix trop élevés, de surveiller l'évolution des prix ainsi que d'informer le public. (<http://www.preisueberwacher.admin.ch/org/00200/index.html?lang=fr>)

l'indice d'autres biens, tels que le logement, les transports⁽¹⁹⁾. Le train de mesures convenu en septembre 2005 entre l'OFSP et l'industrie pharmaceutique pour faire baisser le prix des médicaments a permis d'économiser 370 millions de francs, c'est-à-dire 120 millions de plus que les 250 millions visés. Cette économie résulte en partie de la baisse du prix de 1'779 spécialités pharmaceutiques entre décembre 2004 et septembre 2006. Selon Interpharma²⁶, la réduction de prix moyenne est de 33,1% (prix de fabrique) pour les médicaments dont le prix a été contrôlé suite à l'expiration de leur brevet. Pour la corbeille de médicaments dans son ensemble (marché hors brevets, baisses de prix volontaires et génériques), la réduction de prix moyenne est de 19,8% (prix de fabrique).

Selon santésuisse²⁷, le représentant des assurances maladies en Suisse, la contribution principale à la hausse des dépenses pour les médicaments est imputable à l'industrie pharmaceutique. Les prix des médicaments à l'échelon des fabricants, c'est-à-dire au prix de fabrique, a augmenté de 43% depuis 1998 et se situent, comme par le passé, à plus de 20 % au-dessus du niveau des prix des pays européens⁽⁹⁾.

Selon la Surveillance des prix,²⁸ « l'augmentation des coûts dans le domaine des médicaments pris en charge par l'assurance de base n'est pas un problème de quantités mais de prix unitaire. Le remplacement d'anciens médicaments bon marché par de nouvelles préparations plus onéreuses est une raison de cette augmentation des dépenses pharmaceutiques »⁽²⁰⁾.

Afin de ramener les prix au niveau européen, trois mesures prioritaires ont été proposées par santésuisse⁽⁹⁾:

- La levée de la protection des prix: aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique profite du fait que pendant le délai de protection du brevet, les prix restent élevés, sans changement. Dans d'autres pays, les prix sont constamment réexaminés et font l'objet de réductions successives.
- La suppression du supplément pour innovation: si un médicament est une véritable innovation, il n'a pas besoin d'un coup de pouce de l'Etat et trouvera de lui-même sa place sur le marché. Il y a lieu d'abroger ce supplément qui contribue à faire monter les prix.

²⁶ (Interpharma.ch/424.asp, consulté 24.05.2009).

²⁷ santésuisse est l'association faîtière de la branche de l'assurance-maladie sociale.
http://www.santesuisse.ch/fr/dyn_output.html?content.void=3270&navid=120

²⁸ La Surveillance des prix actuelle trouve son fondement dans la loi concernant la Surveillance des prix du 20.12.1985 (LSPr).

- Encourager la remise de génériques: les assureurs maladie proposent que, s'agissant de plusieurs médicaments contenant la même substance active, seul le coût du médicament le meilleur marché (c'est souvent un générique) soit pris en charge par l'assurance de base. Santésuisse chiffre l'économie possible en cas d'utilisation pertinente des génériques entre 160 et 250 millions de francs⁽⁹⁾.

En ce qui concerne cette dernière mesure proposée par santésuisse sur les génériques, il n'est pas possible, faute d'information disponible, d'évaluer l'effort promotionnel ou les incitations faites par les caisses maladie auprès de leurs assurés ou de mesurer l'impact de la promotion faite par les fabricants de génériques.

De façon générale, c'est la problématique du prix unitaire des médicaments qui est considérée comme prépondérante plutôt que les volumes prescrits et ceci aussi bien du point de vue des assureurs que de la surveillance des prix. Dans ce sens, la substitution de médicaments originaux par des médicaments génériques moins chers est un élément central pour contrôler l'évolution des dépenses pharmaceutiques.

Pour compléter ce chapitre général sur les médicaments, il est important de relever deux particularités. Elles concernent :

- d'une part le réseau de distribution et
- d'autre part les disparités intercantionales en matière de dépenses pharmaceutiques.

Les principaux **canaux de distribution** sont les pharmacies, les médecins dispensants, les hôpitaux (traitements stationnaires et ambulatoires) et les drogueries. Les données disponibles permettent de comparer les canaux de distribution selon le prix de fabrique, tableau 1.6.4 et selon le nombre d'emballages, tableau 1.6.5. Les grossistes sont des intermédiaires de ces canaux et ne sont pas mentionnés dans les statistiques IMS publiées par Interpharma. Il est cependant utile de relever que le principal grossiste exerce une activité de plus en plus importante dans la vente de médicaments au public. La Suisse connaît un réseau de distribution variable selon les cantons. Elle concerne principalement la dispensation médicale, c'est-à-dire la remise de médicaments par les médecins sans passer par une pharmacie habituelle. Cette pratique est autorisée dans plusieurs cantons alémaniques et a déjà été décrite dans le chapitre 1.4.

Tableau 1.6.4 :

Evolution du marché suisse des médicaments entre 1999 et 2006, au prix de fabrique et selon le canal de distribution

	1999	1999	2006	2006	Progression 1999 – 2006	
	Marché - CA au prix de fabrique	Part du marché	Marché - CA au prix de fabrique	Part du marché	Marché - CA au prix de fabrique	Taux de progression
	Millions francs	%	Millions francs	%	Millions francs	%
Marché suisse des médicaments total	2895	100.0%	4205.1	100.0%	1310.1	45.3%
Pharmacies	1718	59.3%	2280.8	54.2%	562.8	32.8%
Médecins dispensants	560	19.3%	1025.2	24.4%	465.2	83.1%
Hôpitaux	464	16.0%	804.2	19.1%	340.2	73.3%
Drogueries	153	5.3%	94.9	2.3%	-58.1	-38.0%
Médicaments sur ordonnance – Rx	2141	100.0%	3535.7	100.0%	1394.7	65.1%
Pharmacies	1207	56.4%	1807.5	51.1%	600.5	49.8%
Médecins dispensants	498	23.3%	948.8	26.8%	450.8	90.5%
Hôpitaux	436	20.4%	779.4	22.0%	343.4	78.8%
Drogueries	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Médicaments en vente libre – OTC	754	100.0%	669.4	100.0%	-84.6	-11.2%
Pharmacies	510	67.6%	473.3	70.7%	-36.7	-7.2%
Médecins dispensants	62	8.2%	76.4	11.4%	14.4	23.2%
Hôpitaux	29	3.8%	24.8	3.7%	-4.2	-14.5%
Drogueries	153	20.3%	94.9	14.2%	-58.1	-38.0%

Source : Interpharma : le marché du médicament en Suisse, éditions 1999 à 2007

On constate qu'entre 1999 et 2006 et sur la base du prix de fabrique, le marché des médicaments a passé de 2'895 millions à 4205 millions et a ainsi augmenté de 1'310 millions de francs, soit une progression de 45,3%.

La progression concerne tout particulièrement le secteur ambulatoire avec une augmentation de 1'028 millions de francs, soit 562,8 millions via le canal pharmacie et 465,2 millions via la dispensation médicale. Pendant cette même période, le secteur hospitalier participe à l'augmentation pour 340,2 millions de francs alors que les drogueries présentent une diminution de 58,1 millions de francs.

Un important transfert des coûts est observé à partir du secteur des médicaments sans ordonnance vers celui des médicaments sur ordonnance. En effet, le marché des Rx augmente de 1'394,7 millions de francs entre 1999 et 2006 avec une croissance de 65,1% alors que pour cette même période le marché des médicaments OTC diminue de 84.6 millions de francs avec une décroissance de 11,2%.

La diminution des ventes de médicaments OTC dans les pharmacies est compensée par une augmentation des médicaments sur ordonnance et généralement pris en charge par les assurances maladie. Une hypothèse pour expliquer ce transfert est que les assurés ressentent déjà une forte pression sur leur budget personnel en raison du coût de leurs primes d'assurance et qu'ils essayent d'obtenir des médicaments sur prescription de façon à bénéficier du remboursement par l'assurance. Ce comportement est connu sous le nom d' « aléa moral ».

D'autres hypothèses peuvent expliquer la diminution des ventes des produits OTC en pharmacies et drogueries. Ce sont la vente de médicaments dans les supermarchés pour les vitamines et les compléments alimentaires par exemple, l'achat dans les pays voisins pour les frontaliers ainsi que l'achat par internet.

De façon à pouvoir tenir compte d'un éventuel effet du prix des médicaments sur les évolutions des chiffres d'affaires, il est nécessaire de considérer le marché en termes d'unités vendues (nombre d'emballages).

Tableau 1.6.5 :

Evolution du marché suisse des médicaments entre 1999 et 2006, selon le nombre d'emballages et selon le canal de distribution

	1999	1999	2006	2006	Progression 1999 – 2006	
	Marché - Nombre d'unités (emballages)	Part du marché	Marché - Nombre d'unités (emballages)	Part du marché	Marché - Nombre d'unités (emballages)	Taux de progression
	Millions	%	Millions	%	Millions	%
Marché suisse des médicaments total	184.9	100.0%	187.6	100.0%	2.7	1.5%
Pharmacies	114.3	61.8%	104.6	55.8%	-9.7	-8.5%
Médecins dispensants	26.1	14.1%	33.7	18.0%	7.6	29.1%
Hôpitaux	21.1	11.4%	37.0	19.7%	15.9	75.4%
Drogueries	23.4	12.7%	12.3	6.6%	-11.1	-47.4%
Médicaments sur ordonnance – Rx	75.7	100.0%	104.4	100.0%	28.7	37.9%
Pharmacies	40.7	53.8%	45.6	43.7%	4.9	12.0%
Médecins dispensants	18.0	23.8%	25.1	24.0%	7.1	39.4%
Hôpitaux	17.0	22.5%	33.7	32.3%	16.7	98.2%
Drogueries	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%
Médicaments en vente libre – OTC	109.1	100.0%	83.2	100.0%	-25.9	-23.7%
Pharmacies	73.6	67.5%	59.0	70.9%	-14.6	-19.8%
Médecins dispensants	8.1	7.4%	8.6	10.3%	0.5	6.2%
Hôpitaux	4.1	3.8%	3.3	4.0%	-0.8	-19.5%
Drogueries	23.3	21.4%	12.3	14.8%	-11.0	-47.2%

Source : Interpharma : le marché du médicament en Suisse, éditions 1999 à 2007

On constate que, sur la base des unités d'emballages vendus et durant cette même période de 1999 à 2006, le marché des médicaments a passé de 184,9 millions d'unités d'emballages à 187,6 millions. Cette augmentation de 2,7 millions d'unités représente une croissance de 1,5%.

Sur la base du nombre d'unités commercialisées, on observe aussi une baisse très importante du marché OTC, avec une diminution de 25,9 millions d'emballages largement contrebalancée par une augmentation du marché Rx, qui présente une progression de 28,7 millions d'emballages.

En comparant les deux tableaux 1.6.4 et 1.6.5, on constate que les progressions ne sont pas du même type pour chacun des canaux de distribution.

La croissance relativement modeste de 2,7 millions du nombre d'unités d'emballages par rapport à la croissance notable de 1'310 millions de francs du chiffre d'affaires rend compte de la forte augmentation du prix de fabrique moyen des emballages vendus. L'augmentation en termes d'unités d'emballages est de 1,5% alors que l'évolution en termes de chiffre d'affaires (prix de fabrique) représente une augmentation de 45,3%.

Ce constat reflète une augmentation globale du prix de fabrique des unités vendues. Pour pouvoir chiffrer cette augmentation, le prix moyen des unités vendues et leur évolution entre 1999 et 2006 sont présentés ci-dessous dans le tableau 1.6.6.

Tableau 1.6.6 :

Calculs du prix moyen des emballages commercialisés et de la progression entre 1999 et 2006 du prix moyen de l'unité en termes de prix de fabrique.

1999	2006	Progression 1999 – 2006	
Prix de fabrique moyen	Prix de fabrique moyen	Evolution du prix de fabrique moyen	Taux d'évolution du prix de fabrique moyen
Francs (emballages)	Francs (emballages)	Francs (emballages)	%
15.65	22.40	6.75	43.2%

Globalement, le prix de fabrique moyen d'un emballage est de 15.65 francs en 1999 et il atteint 22.40 francs en 2006. Cela représente une augmentation moyenne de 6.75 francs en 7 années, soit une croissance de 43,2%.

Cette hausse se trouve autant dans le marché LS que dans le marché OTC. Elle peut être mise sur le compte d'emballages contenant un plus grand nombre de doses de traitement ou sur le compte d'un prix plus élevé. Une estimation utilisant les DDD²⁹ pourrait permettre de mieux étudier cette deuxième hypothèse, pour les produits pour lesquels il est possible de l'appliquer. En ce qui concerne le prix des médicaments, il faut rappeler que des baisses sont régulièrement mises en œuvre par l'OFSP pour le marché LS et que les prix des médicaments relativement anciens sont mis à jour par comparaison avec les prix dans les pays de référence.

Ainsi, nous pouvons soutenir une hypothèse plausible mais non démontrée ici que c'est la dispensation de produits coûteux, plutôt que la délivrance de volumes croissants, qui provoque une augmentation des coûts des médicaments. Il est donc pertinent de s'intéresser au marché des génériques qui offre des médicaments à un moindre coût.

En ce qui concerne les **disparités intercantionales** en matière de dépenses pharmaceutiques, il est aussi intéressant de constater les disparités au niveau international.

En 2003, la population suisse a dépensé 398 USD PPA par habitant pour les produits pharmaceutiques. Ce montant est supérieur à la moyenne de l'OCDE (380 USD PPA) mais il est nettement inférieur aux dépenses enregistrées aux Etats-Unis (728 USD PPA), en France (606 USD PPA), en Italie (498 USD PPA) et en Allemagne (436 USD PPA)⁽¹⁾. Cette même année, les médicaments administrés à des patients ambulatoires ont représenté 5'229,9 millions de francs⁽⁴⁾, soit le 10,5% des dépenses totales de santé (49'265,2 millions francs), ce qui est sensiblement inférieur à la moyenne de l'OCDE (18,2%) pour cette même année⁽¹⁾.

Les valeurs moyennes au niveau suisse présentent un intérêt dans le cadre de comparaisons internationales. Cependant ces valeurs moyennes ne reflètent pas la variabilité des dépenses pharmaceutiques. Les statistiques de santé suisse reportées dans le tableau 1.12 montrent de fortes variations entre les cantons.

²⁹ DDD est défini dans le glossaire

Tableau 1.6.7 :

Dépenses moyennes en médicaments à charge de l'assurance de base, par assuré par an et selon les cantons.

	2003	2003	2003	2006	2006	2006
Canal de dispensation	Médicaments remis par les médecins par assuré et pour l'année	Médicaments remis par les pharmacies par assuré et pour l'année	Total par assuré	Médicaments remis par les médecins par assuré et pour l'année	Médicaments remis par les pharmacies par assuré et pour l'année	Total par assuré
	(Francs)	(Francs)	(Francs)	(Francs)	(Francs)	(Francs)
Suisse	175	352	527	186	377	563
Argovie	66	439	505	77	464	541
Appenzell RI	313	47	360	300	47	347
Appenzell RE	303	56	359	326	69	395
Bâle-Campagne	282	238	520	293	272	565
Bâle-Ville	61	641	702	69	682	751
Berne	224	303	527	237	323	560
Fribourg	39	509	548	43	508	551
Genève	19	706	725	30	743	773
Glaris	384	63	447	403	66	469
Grisons	180	287	467	195	303	498
Jura	42	575	617	46	585	631
Lucerne	347	65	412	365	78	443
Neuchâtel	24	651	675	52	658	710
Nidwald	295	64	359	315	83	398
Obwald	321	49	370	353	58	411
St Gall	351	76	427	375	91	466
Schaffhouse	177	374	551	197	370	567
Soleure	332	166	498	357	195	552
Schwyz	345	76	421	356	92	448
Thurgovie	312	78	390	309	93	402
Tessin	30	660	690	42	665	707
Uri	380	40	420	361	46	407
Vaud	12	652	664	19	663	682
Valais	26	533	559	31	537	568
Zoug	282	101	383	302	108	410
Zurich	214	252	466	227	301	528

La dépense pharmaceutique moyenne pour la Suisse de 528 francs par assuré en 2003 (563 francs en 2006) enregistre un maximum à Genève, avec 725 francs en 2003 (773 francs en 2006) et un minimum à Nidwald de 359 francs en 2003 (398 francs en 2006).

Les disparités régionales des coûts de la santé et des dépenses pharmaceutiques en Suisse ne sont pas encore comprises et l'Observatoire suisse de la santé (Obsan) a lancé en 2007 un programme de recherche sur cette question. Des hypothèses ont été proposées pour expliciter des variabilités dans les dépenses. Les facteurs explicatifs d'une plus forte consommation, tirés d'une analyse de la littérature sur les disparités régionales des coûts de la santé, sont la densité

de médecins, la densité de pharmacies, la présence de techniques médicales de point, le degré d'urbanisation et l'appartenance à une communauté de langue latine⁽²¹⁾.

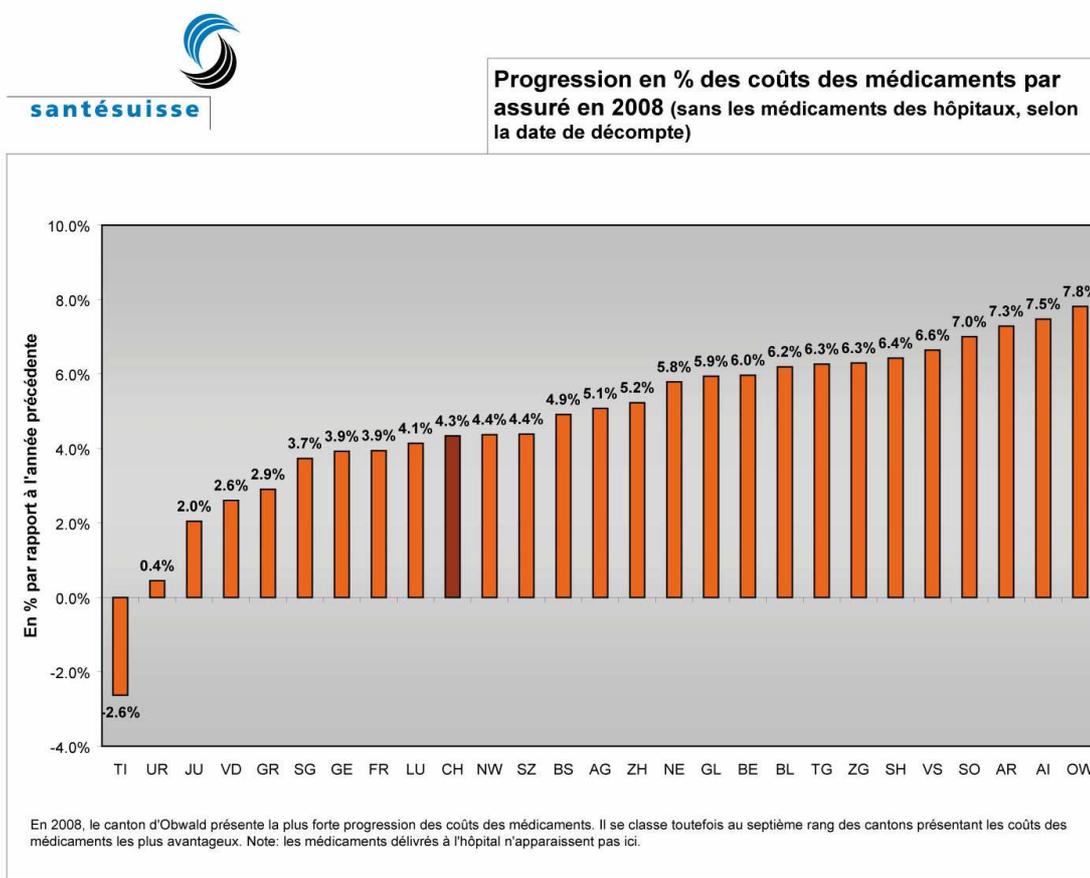
Par rapport aux disparités cantonales, il est important de tenir compte de la dynamique des dépenses. Le graphique 1.6.8 montre par exemple une « reprise en main » du Tessin, certainement liée à l'arrêt du Tribunal fédéral (ATF) concernant la polypragmasie³⁰, avec une progression négative (-2,6%) des dépenses pharmaceutiques par assuré en 2008 par rapport à une légère progression pour VD (+2,6%) et une progression plus grande pour AG (+5,1%).

Graphique 1.6.8 :

Progression en % des coûts des médicaments par assuré en 2008.

Source pour les graphiques santésuisse

[http://www.santesuisse.ch/fr/dyn_output_graphic.html?content.extdata\[free1\]=10&short=0&detail=yes&navid=416](http://www.santesuisse.ch/fr/dyn_output_graphic.html?content.extdata[free1]=10&short=0&detail=yes&navid=416)



Ce survol sur les coûts de la santé et des médicaments a mis en évidence l'importance des médicaments dans les coûts à la charge des assurances maladie et a montré l'importance des prix des médicaments par rapport au nombre d'unités dispensées et l'intérêt des génériques qui offre des produits similaires à un moindre coût.

³⁰ ATF 130 V 377, 9 octobre 2006 : en cas de polypragmasie, le médecin peut être amené à rembourser l'ensemble des coûts directs et indirects qu'il a engendrés.

1.7 Le marché des génériques

Pour éviter toute confusion dans les termes, il est utile de définir les génériques et de les situer par rapport aux copies et aux médicaments en co-marketing. Ensuite, une présentation de la réglementation sur les médicaments génériques en Suisse permettra de discuter les facteurs qui peuvent l'influencer.

Pour alléger le texte, le terme « générique » sera parfois utilisé pour parler du « médicament générique ». De même le terme « original » sera utilisé pour parler du « médicament original substituable ».

En Europe et aux USA, le médicament générique est défini comme un produit qui a la même composition qualitative et quantitative et la même forme galénique que son produit original de référence. Les génériques sont considérablement moins chers que les originaux car les fabricants de génériques n'encourent pas les risques et les coûts de recherche et développement nécessaires aux médicaments innovateurs.

En Suisse, la définition du générique a évolué par rapport à la définition formulée dans la première liste des génériques. En 2002 la loi³¹ demande que le générique imite la préparation originale, alors que la révision en 2006³² exige qu'il soit interchangeable avec la préparation originale. Ainsi jusqu'en 2006, il n'était pas explicite qu'un générique possède le même principe actif avec le même dosage et sous une forme pharmaceutique comparable à celle du produit original. En ce qui concerne le nom du produit, on rencontre soit le nom de la substance complétée par le nom du fabricant soit un nom de marque qui se différencie de l'original. Ce dernier cas peut amener des confusions pour identifier le produit et le caractériser comme générique. La différence entre un générique et un original réside dans la dénomination et dans la présentation cependant les excipients, colorants, aromatisants, conservateurs, peuvent aussi être modifiés. C'est là que des différences d'action ou des effets secondaires peuvent survenir. Les formes galéniques spéciales, comprimés à effet retard, patchs, sprays buccaux, suppositoires sont substituables, mais avec une plus grande attention.

³¹ Dans l'article 66 al. 2 OAMal, les génériques sont définis comme : « des médicaments prêts à l'emploi qui imitent, en ce qui concerne leur substance active, leur forme galénique et leur dosage, une préparation originale autorisée par l'Institut suisse des produits thérapeutiques, Swissmedic » - nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du 26 juin 2002, (RO 2002 2129).

³² Lors de la révision de l'OAMal en 2006, dans l'article 64a al. 2 OAMal, la définition a été modifiée comme suit : « est réputé générique tout médicament autorisé par l'institut, qui pour l'essentiel est semblable à une préparation originale et qui est interchangeable avec celle-ci parce qu'il possède une substance active, une forme galénique et un dosage identiques » - introduit par le ch. I de l'O du 26 avril 2006 (RO 2006 1717).

Il est important de différencier les génériques des copies et des médicaments en co-marketing :

- Les copies sont des médicaments rigoureusement identiques aux préparations originales. Une copie est produite selon le même procédé de fabrication et avec la même composition qualitative et quantitative des principes actifs et des excipients que l'original. La copie est conditionnée dans le même emballage primaire mais peut être commercialisée sous une autre dénomination ou nom de marque. Elle est souvent mise sur le marché par un autre titulaire d'autorisation que celui de la préparation originale. Le devenir d'une copie est étroitement lié à celui de l'original car toute modification de l'original doit être répercutée sur la copie. En cas de retrait ou de suspension de l'autorisation de la préparation originale, la copie subit les mêmes mesures. Une préparation originale peut avoir un nombre illimité de copies. En revanche, une copie de médicament ne peut jamais servir de préparation originale pour une autre copie. (Rapport explicatif concernant l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée de médicaments, projet de décembre 2000).
- Les médicaments en co-marketing sont définis dans l'article 64a al. 3 OAMal comme tout médicament autorisé par l'Institut qui ne se différencie pas d'un autre médicament autorisé par l'institut (préparation de base) sauf par la dénomination et par l'emballage.

La réglementation du marché des génériques a évolué depuis la création de la première liste des génériques et avec l'introduction de la LPT en fin 2000. Les éléments présentés ci-dessous se limitent aux génériques des médicaments dits chimiques et n'abordent pas les biosimilaires.

Dès l'expiration des brevets protégeant un original, n'importe quel producteur, y compris le fabricant de l'original, peut produire un générique contenant le même principe actif⁽²²⁾. Comme pour tous les médicaments, les génériques doivent obtenir une AMM délivrée par Swissmedic. La procédure d'obtention de l'AMM est simplifiée si la protection du premier requérant est aussi échu³³ et il n'est pas nécessaire de répéter l'ensemble des études précliniques et cliniques requises pour la préparation originale⁽²²⁾. Le fabricant du générique ne doit que prouver la bioéquivalence³⁴ de son produit par rapport à l'original⁽²²⁾, c'est-à-dire qu'il doit démontrer de

³³ La protection du premier requérant est la période de protection des données du fabricant de l'original. Elle interdit à un producteur de générique de se référer au dossier initialement déposé par le fabricant de l'original. Cette protection dure au maximum 10 ans pour une préparation originale contenant un nouveau principe actif.

³⁴ Il y a bioéquivalence lorsque la quantité et la vitesse à laquelle le générique atteint la circulation générale après administration d'une même dose sont suffisamment similaires à l'original pour conclure à une efficacité et une sécurité similaires..

façon fiable que les différences dans les excipients et dans les procédés de production n'ont aucun effet sur la sécurité et l'efficacité de la substance active.

Selon les instructions de Swissmedic, il y a bioéquivalence lorsqu'au moyen de méthodes reconnues et dans certaines limites (habituellement $+25\%/-20\%$)³⁵, les courbes de concentration sanguine en fonction du temps du générique et de l'original, administrés chez des volontaires sains, se recouvrent.

La preuve de la bioéquivalence est relativement simple et peu coûteuse. Les sujets sont des volontaires sains de façon à minimiser l'effet d'autres sources de variabilité. Selon les directives européennes, le nombre nécessaire de volontaires se situe entre 18 et 48, alors que les études cliniques présentées pour l'enregistrement d'un médicament original sont généralement conduites sur plus de 5'000 sujets de recherche. Les résultats des études de biodisponibilité ne sont cependant pas disponibles dans les notices d'emploi pour les professionnels. Cela peut potentiellement démotiver la substitution d'un original substituable par manque d'information et moins de confiance dans les génériques.

Le remboursement des génériques par l'AOS n'est pas automatiquement acquis avec l'autorisation de mise sur le marché octroyée par Swissmedic. L'inscription dans la LS et plus particulièrement dans la liste des génériques (LG) doit satisfaire plusieurs critères. Ces critères concernent principalement le prix du générique par rapport à son original ainsi que le niveau de représentativité de la gamme. Depuis la parution de la 1^{ère} liste des génériques en 1991, les exigences en matière de prix et de gamme ont été reconsidérées à plusieurs reprises par l'OFSP, elles sont présentées de façon synthétique dans le tableau 1.7.1.

Les exigences par rapport à la différence de prix relative ont fluctué de manière significative. Une différence de 25% a d'abord été introduite puis suspendue, peut-être dans l'espoir que le jeu de la concurrence amène des variations de prix très différentes entre les génériques et les médicaments originaux. Finalement, pour obtenir une différence de prix notable, des marges d'au moins 30% puis 40% et 50% ont été réintroduites. Ces modifications reflètent la difficulté de fixer des normes et l'utilité de pouvoir étudier leur impact différentiel. Or la Suisse ne dispose pas, à ce jour, d'études publiées sur l'impact de ces différents taux.

³⁵ L'intervalle toléré par Swissmedic de $(-20\%/+25\%)$ correspond à la directive de l'EMA. Cet intervalle peut être réduit lorsque le principe actif a un marge thérapeutique étroite ou lorsque son emploi est délicat ou complexe.

Tableau 1.7.1 :

Critères de l'OFSP pour la prise en charges des génériques par l'AOS.

Introduction	Exigences sur le prix	Exigence sur la gamme
1991 1 ^{ère} liste des génériques	<i>pas de critères explicites pour l'inscription d'un médicament générique.</i>	
1992 LS 15 septembre 1992	Prix du générique doit être inférieur d'au moins 25% à celui de l'original.	
2002 Instructions concernant la LS valables dès le 1 ^{er} décembre 2002	Un générique est réputé économique s'il est moins coûteux que la préparation originale. <i>Ne spécifie plus une différence de prix minimale.</i>	Les génériques sont appropriés si tous les emballages et dosages d'une forme galénique de l'original pour adultes sont annoncés. Toute dérogation doit être motivée.
2004 - Instructions concernant la LS valables dès le 1 ^{er} janvier 2004	Les génériques sont réputés économiques si, au moment de leur admission dans la LS, ils sont en règle générale 30% moins chers que la préparation originale . Le calcul des abattements se base sur les prix publics	Complété par : Toute dérogation à cette règle doit être motivée sur les plans médical et thérapeutique. Des arguments purement commerciaux ne suffisent pas
2006 Révision OAMal	Le prix de fabrique des génériques doit être inférieur d'au moins 30 % par rapport à l'original correspondant au moment de l'admission dans la LS et d'au moins 15% deux ans après 15 % (art. 65, al. 5 et art. 65c, OAMal, RS 832.102). ³⁶	Inchangé
2008 - Instructions concernant la LS valables dès le 1 ^{er} février 2008	Le prix de fabrique des génériques doit être inférieur d'au moins 40% au prix de fabrique de l'original, au moment de l'admission dans la LS ³⁷	Inchangé
2009 1 ^{er} juillet OFSP – Mesures visant à abaisser le prix des médicaments ⁽²³⁾	La fixation du prix des génériques se fait selon trois paliers en fonction du volume de marché de la préparation originale : 20% si CA inférieur à 8 millions, 40% si CA inférieur à 16 millions et 50% si CA supérieur à 16 millions .	Inchangé

Le 1^{er} juillet 2009, le Conseil fédéral a pris de nouvelles dispositions concernant le caractère économique des génériques qui réglementent la détermination du prix des génériques pour leur admission dans la liste des spécialités (LS) selon trois paliers. En fonction du volume de marché

³⁶ Les nouveaux génériques ne doivent pas, en principe, être plus chers que le dernier générique admis dans la LS (le plus économique) et interchangeable avec la préparation originale correspondante. Les écarts de prix demandés par l'OFSP conduisent à des prix maximaux pour les génériques. Les fournisseurs sont toutefois libres de demander des baisses de prix et de vendre leurs produits à un prix inférieur à celui prévu lors de l'admission dans la LS. Les fabricants peuvent ainsi faire jouer la concurrence, au demeurant souhaitable, en faisant varier les prix en deçà de la limite maximale.

³⁷ Les génériques sont réputés économiques si,

- au moment de leur admission dans la LS, leur prix de fabrique est inférieur d'au moins 40 % au prix de fabrique de la préparation originale dont le brevet est échu.
- au moment de leur admission dans la LS, leur prix de fabrique est inférieur d'au moins 20 % au prix de fabrique de la préparation originale dont le brevet est échu, lorsque sa part du marché suisse dans le secteur ambulatoire n'a pas dépassé, pendant 4 ans avant l'admission des génériques dans la LS, 4 millions de francs par an en moyenne (art. 65, al. 5bis, OAMal).
- après examen de la préparation originale (2 ans après expiration de son brevet ou 17 ans après avoir été admise dans la LS), leur prix est d'au moins 15% inférieur à la préparation originale (art. 65c OAMal).
- Le calcul des abattements se base sur les prix de fabrique.
- Le chiffre d'affaires d'en moyenne 4 millions de francs annuels selon art. 65, al. 5bis AOMal est calculé sur la base de prix de fabrique et doit englober toute la gamme, c'est-à-dire toutes les formes commercialisées de la même substance active. Ce chiffre d'affaires doit être présenté à l'OFSP moyennant un extrait IMS ou un rapport de révision sous forme de MAT (moving annual total) se référant au mois d'admission du premier générique.

de la préparation originale et de ses médicaments en co-marketing, le générique doit présenter un écart de prix de 20%, 40% ou 50% par rapport à la préparation originale.

Un générique est réputé économique si son prix de fabrique est inférieur d'au moins 20% à celui de la préparation originale. Cependant le volume du marché, chiffre d'affaires total réalisé en Suisse par l'original pendant les quatre dernières années avant l'expiration du brevet ne doit pas dépasser huit millions de francs par année en moyenne. Si le chiffre d'affaires total de la préparation originale en Suisse pendant la même période se situe entre huit et seize millions de francs par année en moyenne, le générique doit présenter un écart de prix de 40% par rapport à l'original. Lorsque le chiffre d'affaires total réalisé les quatre dernières années avant l'expiration du brevet de l'original excède 16 millions de francs par année en moyenne, le générique doit présenter un écart de prix de 50 %. Le niveau de prix moyen de l'original à l'étranger au moment de l'échéance du brevet de la préparation originale en Suisse est déterminant pour le calcul du prix de fabrique des génériques.

Les modalités de substitution sont régies par l'article 52a LAMal. Avec effet au 1er janvier 2001, il donne le droit aux pharmaciens de substituer des médicaments génériques aux préparations originales. Il ne s'agit toutefois que d'une option car le pharmacien n'est pas obligé de substituer. De plus, le pharmacien doit informer le prescripteur de sa proposition de substituer, ce qui donne la possibilité au médecin de s'y opposer.

Le médecin peut aussi exclure toute substitution, sans devoir motiver sa décision. L'exclusion de la substitution par le médecin doit cependant être explicite et elle ne peut pas s'effectuer par la simple mention « sic » sur des blocs d'ordonnances préimprimées comme en proposaient alors les entreprises pharmaceutiques. Le médecin traitant doit spécifier sur l'ordonnance «pour des raisons médicales, la préparation originale ne peut être remplacée par un générique ». Cette mention indique au pharmacien que le remplacement en vertu de l'art. 52a LAMal est exclu. Le patient peut lui aussi refuser la substitution proposée par le pharmacien.

Le droit de substituer a été introduit à la même époque que le nouveau système de rémunération des pharmaciens. Avant le 1^{er} juillet 2001, les pharmaciens tiraient leur revenu d'une marge proportionnelle au prix des médicaments. Les génériques étant moins coûteux que les originaux, la substitution provoquait une baisse de revenu pour le pharmacien. Par ailleurs, il n'était alors pas rémunéré pour le travail supplémentaire induit par la substitution et tout particulièrement l'explication de l'équivalence au patient et l'information du médecin. Depuis

2001, la substitution générique effectuée par le pharmacien est considérée comme un acte spécifique et est rémunérée par le forfait de substitution générique³⁸. Le pharmacien touche des caisses maladie le 40% de la différence de prix entre l'original et le générique et l'assurance conserve le 60% de l'économie réalisée. La différence de 40% est cependant plafonnée à 21.60 francs et seule la première substitution est rémunérée. La prise en charge des frais du pharmacien liés à la remise d'un générique, n'est pas imputée à l'assurance maladie si le médecin a déjà prescrit un générique au lieu de la préparation originale.

L'utilisation de médicaments génériques moins chers et contenant le(s) même(s) principe(s) actif(s) que leur produit original est associée à des économies notoires. C'est une stratégie proposée pour diminuer la progression des dépenses pharmaceutiques et elle est confirmée par plusieurs études⁽²⁴⁾. En Grande-Bretagne, le marché des génériques est important par rapport à d'autres pays européens, près de 50% en volume, et le département de la santé considère qu'il y a encore des économies potentielles à faire sur les dépenses pharmaceutiques par la substitution générique⁽²⁵⁾. Le même impact économique est reconnu aux USA⁽²⁶⁾ et dans plusieurs pays européens, dont la Suède qui a introduit la substitution générique obligatoire le 1^{er} octobre 2002⁽²⁷⁾. Selon l'enquête sectorielle de la communauté européenne basée sur un échantillon de 219 médicaments, qui ont subi une perte d'exclusivité pendant la période 2000 – 2007, les économies moyennes pour le système de santé sont estimées à environ 20% un an après la première entrée de génériques sur le marché, et à 25 % après deux ans (moyenne UE). L'enquête relève, cependant, des différences considérables dans l'effet de l'entrée des génériques dans les différents Etats Membres et selon les médicaments⁽²⁸⁾.

Pour évaluer l'impact de nouvelles politiques en matière de substitution générique, il est nécessaire de préciser ce que l'on entend par marché des génériques. Une étude de l'évolution des parts de marché des génériques au niveau européen⁽²⁹⁾ montre qu'il peut y avoir de grandes différences selon les sources d'information et les bases de données disponibles. Ces variations sont dues à des définitions différentes du médicament générique dans les pays et des listes de produits pris en considération.

Relevons qu'en Suisse, les produits représentant des copies de substances très anciennes ne sont pas inscrites dans la liste des génériques. « Il s'agit de substances très anciennes dont il n'existe plus de préparation originale dans le commerce, par exemple le paracétamol, la péthidine, la théophylline, la morphine et la digoxine. On ignore dans quelle mesure ils sont

³⁸ prévu par l'art. 4a, al. 1, let. c, OPAS

bioéquivalents à d'autres produits contenant le même principe actif. Ils ne sont donc pas interchangeables et pas considérés comme des génériques »⁽³⁰⁾.

Par ailleurs certains médicaments qui représentent un petit marché, n'ont pas nécessairement un générique disponible sur le marché⁽³¹⁾. Ainsi, le nombre d'emballages de médicaments dont le brevet a expiré et pour lesquels aucun générique n'est disponible correspond à 5,2 millions d'emballages sur les 37 millions d'emballages délivrés par les pharmaciens suisses en 2004.³⁹

Dans la terminologie du marketing, un marché générique représente tous les produits liés au genre du besoin satisfait par le produit principal. Dans le domaine pharmaceutique, il comprend généralement les produits pharmaceutiques dont le brevet est arrivé à échéance ainsi que leurs produits génériques avec un même principe actif, un même dosage et une même forme galénique. Pour d'autres auteurs, le marché des génériques correspond aux produits dont le brevet a expiré.

La définition de la substituabilité du point de vue pharmaceutique est par ailleurs délicate. Par exemple, dans les Listes des génériques éditées par l'OFSP en 2003 et en 2004, il y a des propositions de substitution qui ne correspondent pas à tous les critères pharmaceutiques, tels que le dosage, la forme galénique ou même la voie d'administration. Pour estimer l'évolution du marché des génériques, il est indispensable de bien définir le marché que l'on mesure ainsi que les unités de mesure et la perspective de l'analyse.

En Suisse, le marché représenté par les médicaments pris en charge par l'AOS n'a pas la même portée que le marché total car ce dernier englobe en plus :

- les médicaments utilisés dans les hôpitaux dans les traitements stationnaires. Ils sont englobés dans les frais hospitaliers, ils n'ont pas d'attribution nominative dans les dossiers remis aux caisses maladie, et ils sont payés à la fois par les cantons et par les assurances maladie,
- les médicaments non inscrits dans la LS, aussi appelés « hors liste » et non remboursés par l'AOS,

³⁹ Cette même étude effectuée par pharmaSuisse sur les emballages délivrés par les pharmaciens et remboursés par les assurances maladie en 2004 montre que sur les 37 millions d'emballages délivrés, 16,2 millions ont leur brevet expiré. Parmi ces 16,2 millions d'emballages, 11,2 millions d'emballages disposent d'un générique et pour 5,2 millions d'emballages il n'y a pas de générique disponible. Sur ces 11,2 millions d'emballages (= 30,3% du marché étudié) 46,2 % sont substitués. Ainsi dans son étude, pharmaSuisse estime que le marché potentiel pour les génériques est de 30,3% et que si on rapporte au total du marché (37 millions d'emballages) il y a encore 16,3% qui pourrait être substitué. *Dosis no 36 septembre 2005*

- et la majorité des produits OTC, payés par les patients ou leur assurance complémentaire.

Les unités utilisées pour la mesure des volumes ont une incidence sur les résultats. Par exemple des rapports de volumes exprimés en francs ou exprimés en nombre d'unités d'emballages n'arrivent pas nécessairement aux mêmes chiffres :

- Si les volumes sont exprimés en chiffre d'affaires ou en dépenses, l'influence de la différence de prix entre les originaux et les génériques a un impact d'autant plus grand pour les produits chers et d'autant plus si la différence de prix entre le générique et l'original est importante.
- Si ce sont les nombres d'unités d'emballages qui sont pris en compte, les différentes grandeurs d'emballages ne sont pas mises en évidence. Dans ce dernier cas, c'est plutôt l'acte d'achat ou de dispensation qui est pris en compte.

Le taux de substitution par des génériques mesure la part du volume dispensé sous la forme du générique par rapport au volume dispensé sous la forme de l'original et du générique. Il peut être calculé soit en termes de chiffres d'affaires soit en termes d'unités d'emballages.

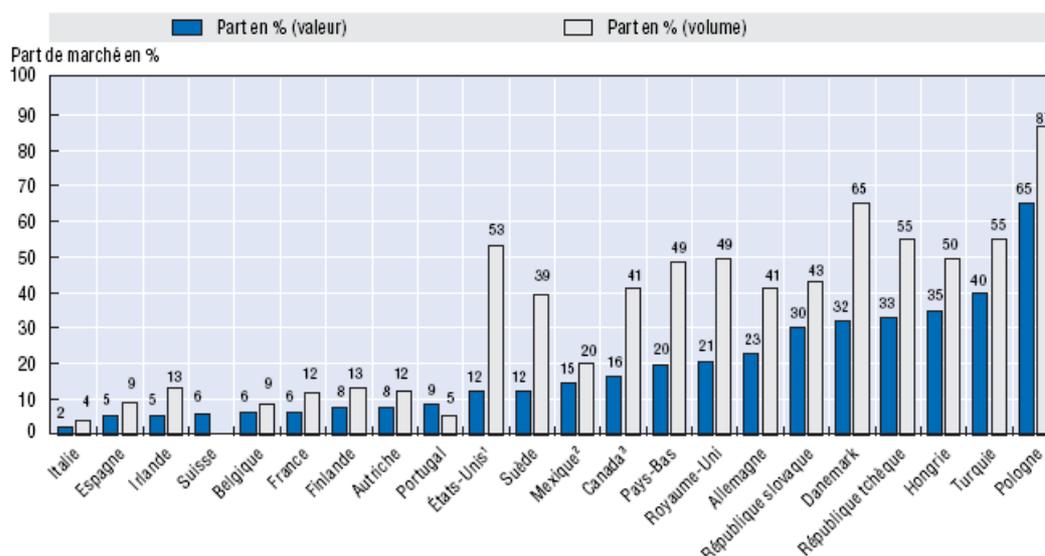
Les médicaments représentent globalement 20% de l'ensemble des dépenses prises en charge par l'AOS. Pour cette raison la substitution générique a une influence relativement importante sur le montant des coûts remboursés par les caisses maladie. L'impact économique de la substitution générique a été estimé par plusieurs partenaires. Le potentiel d'économies estimé par pharmaSuisse⁴⁰ pour 2001 est de 100 millions de francs : « La part du chiffre d'affaires des médicaments à charge de l'AOS encore non substitués par des génériques, mais qui pourraient l'être, est de l'ordre de 500 millions de francs. La différence de prix entre le médicament original et le générique étant alors de 20% en moyenne, le potentiel d'économies se situe aux environs de 100 millions de francs »⁽³²⁾. L'estimation de l'assureur CSS porte ce chiffre à 200 millions par an et Mepha Pharma, le principal vendeur de génériques en Suisse, évalue le potentiel d'économie supplémentaire à environ 350 millions⁽²²⁾. Selon Interpharma : « Si chaque original était remplacé par son générique, il en résulterait une économie théorique d'environ 150 millions de francs. Rapporté aux dépenses consacrées aux médicaments, cela équivaldrait pour 2003 à une réduction de coûts de 2.9%, soit 0.3% par rapport à l'ensemble des coûts de santé »⁽³⁾.

⁴⁰ pharmaSuisse est l'organisation faitière des pharmaciennes et pharmaciens suisses

Au niveau mondial, les ventes de génériques étaient estimées à 78 milliards USD En 2005, soit environ 14% du marché pharmaceutique mondial en valeur. La taille du marché des génériques est encore relativement limitée en Suisse, 6% en termes de chiffre d'affaires, par rapport aux autres pays de l'OCDE en 2004⁽⁵⁾. Selon les données IMS (Information Management System) en santé, la vente de génériques en Suisse représente 142,1 millions de francs en termes de prix de fabrique en 2003. En 2008, les génériques pris en charge par les caisses maladie ont atteint 431,6 millions de francs et ce marché a plus que triplé depuis 2003⁽³³⁾. Ces chiffres montrent que le marché des génériques évolue et qu'il a encore un potentiel de développement en Suisse. La taille des marchés des génériques est variable selon les pays. Le graphique 1.7.2 présente les parts de marché des génériques pour 2004 dans les pays de l'OCDE⁽⁵⁾.

Tableau 1.7.2 :

Parts de marché des génériques en valeur et en volume pour 2004.



Dans huit pays, dont la Suisse, les génériques représentent entre 4 et 13% des médicaments vendus que ce soit en termes de volume ou de valeur. Par contre dans d'autres pays, les génériques représentent 40 à 80% des produits pharmaceutiques vendus en termes de volume. Selon l'étude faite par l'OCDE, « Dans plusieurs pays, la valeur du marché des génériques est réduite relativement à leur part de marché en volume⁴¹. Il semble que l'écart de prix entre les originaux et les génériques soit significatif et que le pays ait réussi à instaurer une concurrence par les prix dès lors que les produits ne sont plus protégés par des brevets. Dans d'autres pays, dont la plupart de ceux où la part de marché des génériques en volume est faible, l'écart est bien moindre et semble désigner une insuffisance de concurrence par les prix sur le marché non protégé »⁽⁵⁾.

⁴¹ Par exemple, aux Etats-Unis, le marché des génériques est plus de quatre fois plus gros en volume qu'en valeur.

Les disparités internationales en matière de substitution générique suggèrent l'existence de facteurs qui peuvent soit favoriser soit freiner l'usage des génériques. Une revue de la littérature a permis de les inventorier. Ils sont répartis en deux groupes selon qu'ils concernent l'offre ou la demande.

Du point de vue de l'offre ce sont principalement les caractéristiques et les attributs des produits qui jouent un rôle. Les stratégies de l'industrie ont ainsi une incidence sur la dynamique du marché et sur l'évolution de la substitution générique. Vu les enjeux commerciaux extrêmement importants, les firmes produisant les originaux sont tentées de faire tout leur possible pour retarder ou diminuer l'effet de l'arrivée des génériques. Plusieurs stratégies se perçoivent⁽³⁴⁾:

- En utilisant la voie juridique la firme qui commercialise l'original essaie de bloquer l'arrivée des génériques en argumentant que le générique contient un autre sel que celui utilisé dans l'original (exemple amlodipine).
- La firme produit avant la fin du brevet un médicament analogue, aussi appelé « me-too », en général sans avantages décisifs par rapport à l'original, mais protégé par un nouveau brevet. C'est le cas des isomères tels l'escitalopram ou l'ésoméprazole qui sont les exemples les plus connus. Aux USA, l'ésoméprazole a été mis sur le marché deux ans avant l'arrivée des génériques et a permis ainsi à sa firme de conserver près des trois quarts du marché qu'elle occupait.
- La firme met de nouveaux dosages sur le marché comportant par exemple moins de principe actif pour une efficacité similaire. C'est ce qui s'est fait avec l'indapamide, lorsque le dosage de 2,5 mg est devenu une forme retard à 1,5 mg.
- La firme produit des associations où l'un des deux composants est encore sous brevet et l'autre non. Le dernier exemple en date est l'arrivée de l'association de la simvastatine avec l'ézétimide.
- La firme produit sa propre gamme de génériques. De nombreuses grandes firmes pharmaceutiques sont à présent actives dans le domaine des génériques. Le laboratoire innovant peut aussi mettre à la disposition du génériqueur sa chaîne de fabrication, en échange de royalties.
- Le fabricant modifie le prix de l'original pour arriver à un montant comparable à celui des génériques, ce qui permet de garder l'avantage de la marque. Cette manière de faire pousse les maisons de génériques à baisser encore leur prix, ce qui peut à la longue leur poser des problèmes économiques.

En janvier 2008, la Commission Européenne a lancé, une enquête sectorielle au sein des marchés pharmaceutiques de l'Union Européenne pour analyser la concurrence entre les médicaments innovants et les génériques⁽²⁸⁾.

Cette enquête a relevé que, pour 40% des médicaments d'un échantillon de 219 médicaments qui avaient perdu leur exclusivité entre 2000 et 2007, les entreprises innovantes ont lancé des médicaments de seconde génération 12 à 18 mois avant la perte d'exclusivité du produit de première génération. Dans certains cas le premier médicament est retiré du marché quelques mois après le lancement du médicament de seconde génération. Les entreprises entreprennent d'intenses efforts de marketing dans le but de convaincre un nombre substantiel de médecins et de patients à adopter ce nouveau médicament avant l'entrée sur le marché d'une version générique du produit de première génération. Ce même rapport confirme les retards dans l'entrée des génériques sur le marché et il mentionne une stratégie observée qui consiste à déposer plusieurs brevets, jusqu'à 1300, à travers l'Union européenne pour un seul médicament.

Du point de vue de la demande ce sont les comportements, les habitudes et les préférences des médecins, des pharmaciens et des patients, qui ont un impact sur la substitution générique. Par ailleurs, les incitations financières et les conditions économiques mises en place par les régulateurs et les payeurs influencent le marché des médicaments et donc aussi celui des génériques. Une présentation de ces facteurs, appuyée sur une revue de la littérature, va mettre en relief plusieurs déterminants de la substitution génériques. Ensuite, les mesures de régulation qui peuvent promouvoir la substitution générique seront discutées.

La perception des médecins et des patients par rapport aux génériques touche plusieurs aspects, par exemple le prix, l'efficacité et la sécurité. Un sondage effectué en Suisse en 2004, rapporte que 50% des médecins interrogés acceptent le principe de la substitution générique par le pharmacien, alors que 25% y sont fondamentalement opposés et 25% ne l'acceptent que dans certains cas⁽²²⁾. Les raisons de l'opposition à la substitution ne sont pas disponibles dans cette enquête. Dans une revue de la littérature, Heikkilä rapporte que les médecins sont soucieux de l'aptitude des pharmaciens à substituer de façon sûre et craignent de perdre le contrôle sur les médicaments pris par leurs patients⁽³⁵⁾. En Suède, si le patient refuse la substitution, il paye la différence de prix, si c'est le médecin qui prescrit expressément l'original, le patient paie la quote-part habituelle. Dans son étude, Granlund constate qu'un refus de substituer est plus fréquent chez les médecins privés que chez les médecins salariés⁽³⁶⁾.

Les raisons évoquées sont :

- la nécessité de satisfaire le mieux possible les patients pour maintenir le nombre de consultations et donc le revenu,

- le temps requis pour proposer une substitution diminue la possibilité de prendre des consultations supplémentaires,
- le principe de « loyauté » face aux originaux et la participation plus fréquente aux formations organisées par les industries pharmaceutiques.

L'étude de la probabilité d'un changement de prescription dans le marché des antiulcéreux montre une persistance dans le comportement de prescription du médecin⁽³⁷⁾.

La connaissance du prix des médicaments est relativement faible chez les médecins. Dans une revue systématique d'articles, publiés entre 1966 et 2005, concernant la sensibilité des médecins aux coûts des médicaments, il n'y avait qu'un tiers des réponses qui s'écartaient de 20% à 25 % du coût réel alors que la médiane des réponses se situaient à plus de 200% du vrai coût⁽³⁸⁾. Le pays, le niveau de formation et la spécialité du médecin ne semblent pas avoir d'impact sur cette connaissance des prix et elle ne s'est pas améliorée dans le laps de temps de ces études (26 ans) et ceci malgré la préoccupation croissante de l'augmentation des coûts de la santé⁽³⁸⁾. Une enquête faite en Grande-Bretagne confirme que les médecins généralistes sont conscients de l'importance du prix des médicaments prescrits pour respecter les budgets alloués à la santé et qu'ils doivent les prendre en considération lors de leur prescription. Cependant, dans un questionnaire leur évaluation du prix de base d'une trentaine de médicaments a montré que leur connaissance des prix est souvent imprécise⁽³⁹⁾.

D'une façon plus générale, l'attitude par rapport aux coûts des prestations de santé a été étudiée à Genève, auprès de 1'184 médecins en pratique privée et dans le secteur public⁽⁴⁰⁾. La plupart des médecins (90%) ont reconnu qu'il est de leur responsabilité d'essayer de maîtriser la croissance de coûts et ils estiment (92%) qu'ils ont un rôle à jouer pour limiter l'utilisation de tests inutiles. La plupart d'entre eux (69%) ne pensent pas qu'ils sont trop occupés pour se soucier du coût des examens et des interventions médicales. Par ailleurs, ils n'estiment pas que les coûts sont importants seulement si le patient doit payer de sa poche (88%). La sensibilité aux coûts est plus forte chez les médecins du secteur public, chez ceux qui voient le moins de patients par semaine, chez ceux qui sont les plus tolérants à l'égard de l'incertitude et pour ceux qui sont satisfaits de leur travail. Bien que l'étude ne concerne pas directement les médicaments, ces résultats suggèrent une volonté de contenir les coûts. La méthode utilisée peut cependant avoir biaisé les résultats compte tenu que le canton de Genève présente des coûts de santé parmi les plus élevés de Suisse. Ainsi, il se peut que les réponses traduisent plutôt une intention qu'une attitude réelle ou qu'elles reflètent l'impact de l'arrêt du TFA du 9 octobre 2006 qui préconise que les caisses maladie considèrent aussi les coûts induits pour l'évaluation de l'économicité des médecins.

En Suède, les médecins privés n'ont généralement pas un intérêt financier à se préoccuper des coûts pour les assurances alors que les médecins salariés sont plus sensibles aux coûts pris en charge par les assurances⁽³⁶⁾.

Il n'est pas possible de tirer une tendance générale globale des médecins si ce n'est un comportement qui va dans l'intérêt du patient. Le statut professionnel pourrait avoir une influence sur la préoccupation des coûts avec un comportement plus sensible aux dépenses dans un cadre public. Le manque de connaissance des prix des médicaments pourrait cependant restreindre l'impact de leurs intentions.

La Suisse ne dispose pas d'une analyse élargie sur les préférences des patients par rapport aux médicaments génériques. L'enquête "Moniteur de la santé" de 2003⁽⁴¹⁾ fournit des informations sur l'opinion d'un échantillon d'environ 1'200 citoyens suisses relativement à la politique de la santé. Il pose régulièrement la question suivante : « Si vous aviez le choix, achèteriez-vous plutôt le générique ou le médicament original ou ne sait pas/pas de réponse ? »

- En 2003, le rapport dit que : « Lorsque le consommateur a le choix, il donne en majorité la préférence aux génériques. Cependant, dans son attitude, la tendance à préférer le médicament original est en augmentation ».
- En 2010, il conclut, sur la base de la même question, que : « Les génériques sont acceptés par près des trois quarts des personnes interrogées. Une saturation est observée, car, depuis 2005 l'acceptation n'évolue pratiquement plus. Elle présente, des caractéristiques spécifiques des régions linguistiques, en ce sens que l'approbation est plus faible en Suisse romande »⁽⁴²⁾.

Les conclusions du « moniteur de la santé » ne permettent pas d'évaluer les différents facteurs qui déterminent l'acceptation ou le refus des génériques. De façon à pouvoir alimenter le débat sur les génériques, identifier les facteurs qui peuvent influencer les patients, confirmer et bien cibler les mesures incitatives, il est nécessaire de mieux connaître la perception que les patients ont des génériques. Il est donc utile de consulter les études faites dans d'autres pays.

Sur la base d'une revue de la littérature, Hassali présente l'évolution de la perception des génériques par les consommateurs de 1970 à 2008⁽⁴³⁾. Les résultats montrent qu'environ un tiers des consommateurs perçoivent un risque plus élevé par rapport à la qualité, la sécurité et l'efficacité s'ils prennent un générique.

Dans les années 1980 et 1990, les consommateurs se sentent plus confiants si les génériques sont recommandés par leur médecin ou par leur pharmacien. Ils sont aussi moins enclins à utiliser des produits pour les maladies chroniques ou graves, par exemple les pathologies

cardiaques. Les patients âgés ou avec une formation modeste semblent moins enclins à accepter une substitution. Pour inciter une substitution générique, le montant de l'économie doit être relativement important d'autant plus pour les maladies à risque.

Depuis les années 2000, des études en Europe et en Asie montrent que les facteurs déterminants pour la substitution sont le prix et la recommandation du générique par le médecin⁽⁴³⁾.

En Allemagne, les résultats d'une enquête réalisée auprès de patients recrutés dans des cabinets médicaux, montrent que plus du tiers des répondants considèrent les médicaments moins chers comme étant inférieurs ou différents par rapport aux originaux. Une perspective négative est plus fréquente chez les patients âgés et chez les malades chroniques. Himmel rapporte que : *« Les patients chroniques qui prennent plusieurs médicaments se sentent perturbés, particulièrement lorsque des génériques différents leur sont proposés chaque fois qu'ils reçoivent leurs médicaments. Ces revirements d'originaux à génériques ou d'un générique à un autre générique amènent de la confusion »*⁽⁴⁴⁾.

En Norvège, les patients de moins de 50 ans présentent une probabilité 3,7 fois plus grande de substituer que les personnes de plus de 70 ans. Une information conjointe du médecin et du pharmacien amène à un taux de substitution plus élevé. Environ un tiers des patients ont rapporté une expérience négative avec le générique indépendamment s'ils utilisent peu ou beaucoup de médicaments toutefois et la majorité des patients (78%) sont globalement satisfaits⁽⁴⁵⁾.

En Finlande, la substitution générique a été introduite en 2003 et les pharmaciens sont obligés de substituer avec le médicament le moins cher, sauf si le patient la refuse ou si le médecin demande l'original pour des raisons thérapeutiques. La substitution est très rarement refusée par les médecins, seulement pour 0,4% des prescriptions. Les patients ont refusé dans 11% des cas car ils ont une expérience positive avec les médicaments utilisés précédemment ou ils souhaitent parler avec leur médecin avant d'accepter la substitution ou la différence de prix est trop petite. Les patients qui ont accepté la substitution recommandée par le pharmacien ont exprimé leur volonté de diminuer les dépenses. Les clients de plus de 60 ans considèrent les médicaments moins coûteux comme moins efficaces. La raison la plus importante citée pour refuser la substitution est d'être satisfait du médicament utilisé précédemment⁽³⁵⁾.

La substitution générique peut altérer l'adhérence au traitement. Une enquête auprès de patients hypertendus en Norvège mentionne plusieurs facteurs. Les patients ne reconnaissent pas la couleur ou la forme des comprimés et ils déplorent l'absence d'un calendrier sur

l'emballage du générique. Il y a des confusions entre le nom du fabricant et le nom du produit et il se produit des cas où le patient pense que le générique est un médicament supplémentaire à prendre en plus de l'original. Dans cette étude, un patient sur 20 a doublé ou triplé le dosage d'un principe actif, ces erreurs sont apparues lorsque les patients prenaient leurs médicaments dans plusieurs pharmacies différentes⁽⁴⁶⁾.

De façon générale, les patients se sentent plus confiants si les génériques sont recommandés par leur médecin. Les patients âgés semblent moins enclins à accepter une substitution générique. Un changement de produit peut mettre le patient dans l'incertitude et peut péjorer la qualité du traitement.

Le montant de la participation financière du patient a une influence sur la substitution générique. Une meilleure adhérence au traitement est observée lorsque les patients commencent leur traitement avec un médicament qui a un faible montant de participation financière. Ces mêmes patients changent moins souvent de produit par rapport aux patients qui commencent avec des produits qui ont un montant de participation plus élevé⁽⁴⁷⁾.

En Suède, Andersson a analysé 501'400 prescriptions pour 6 médicaments considérés comme indicateurs, c'est-à-dire souvent prescrits et qui génèrent des coûts importants. Les patients s'opposent plus fréquemment à la substitution dans les catégories où l'économie par substitution est faible. Ceci indique que la différence de prix entre l'original et le générique est un facteur important dans le comportement des patients⁽⁴⁸⁾.

De manière générale, les patients sont plus motivés à substituer si cela leur permet de payer une participation plus basse et d'autant plus si la différence de prix entre les originaux et les génériques est élevée.

L'indication thérapeutique du médicament peut influencer la substitution générique. Elle rencontre parfois le scepticisme des professionnels de la santé qui soulignent les problèmes médicaux rencontrés avec les médicaments qui ont une marge thérapeutique étroite^{42 (35)}. Des remarques similaires sont faites pour des médicaments dont les indications sont majeures et pour lesquels un échec thérapeutique peut avoir des conséquences très graves pour le patient, notamment les antiépileptiques⁽⁴⁹⁾. Plusieurs autorités nationales de santé ont supprimé leurs

⁴² Un indice thérapeutique étroit est communément défini comme une différence de moins de deux fois dans les concentrations minimum à laquelle une toxicité clinique peut se manifester parmi ces produits : phénytoïne, carbamazépine et valproate.

recommandations de substituer dans tous les cas pour les médicaments antiépileptiques. Dans ce domaine thérapeutique, il est important de bien balancer les économies faites par la substitution avec les coûts réels ou potentiels requis pour le changement de spécialité, tel que le monitoring des taux plasmatiques ainsi que le coût d'une crise. Duh relève une discordance entre les motivations individuelles et sociétales par rapport à la substitution générique des antiépileptiques⁽⁵⁰⁾. La substitution générique semble bénéficier au système de santé en diminuant le coût des médicaments, cependant il faut considérer les coûts indirects incombant à l'individu dû aux risques largement supportés que par lui-même. Les antiépileptiques sont un cas très particulier car les critères de bioéquivalence sont trop larges pour des médicaments ayant un index thérapeutique aussi étroit. Le problème est d'autant plus marqué si nous avons d'une part un générique qui se situe dans la zone supérieure maximale et un autre dans la zone inférieure minimale et que le patient passe du premier générique au deuxième⁴³. Une autre problématique est que ces études sont faites seulement chez des volontaires sains et non chez des patients. Or ces deux groupes diffèrent sur plusieurs plans :

- les patients épileptiques prennent généralement plusieurs médicaments qui peuvent affecter le métabolisme des uns ou des autres. Cependant, il n'y a généralement pas d'information sur la bioéquivalence chez des patients prenant plusieurs médicaments entre l'original et le générique.
- de même, les données chez les enfants et les personnes âgées sont généralement manquantes.

Les critères de biodisponibilité requièrent que la moyenne se situe dans des limites définies et cela peut être problématique pour des médicaments pour lesquels il y a des variabilités interindividuelles importantes. Pour de nombreux nouveaux produits antiépileptiques, la relation entre taux sanguins et contrôle des crises ou l'émergence d'effets secondaires n'est pas clairement établie. Une situation comparable se retrouve pour les médicaments immunosuppresseurs prescrits pour éviter le rejet d'une greffe d'organe.

Synthèse

De façon générale, les médecins pensent que la substitution générique est une bonne mesure pour diminuer les dépenses en médicaments et répondre aux besoins thérapeutiques des patients. Le manque de connaissance des prix des médicaments pourrait cependant restreindre l'impact de leur intention.

⁴³ A l'heure actuelle la démonstration de taux d'absorption équivalents entre les génériques et les originaux n'est pas obligatoire. C'est la variable pharmacocinétique qui a le plus de probabilité d'être différente entre les deux formes de produit due à des différences dans les taux de dissolution. Des taux d'absorption plus rapides peuvent être associés à des incidences plus élevées d'effets secondaires.

De façon générale, les patients se sentent plus confiants si les génériques sont recommandés par leur médecin. Les patients âgés semblent moins enclins à accepter une substitution générique. Un changement de produit peut mettre le patient dans l'incertitude et peut péjorer la qualité du traitement. Les patients sont influencés par une participation financière la plus faible possible et une différence de prix d'autant plus élevée entre les originaux et les génériques est favorable à la substitution.

La bioéquivalence ne permet pas d'assurer l'équivalence thérapeutique et les fabricants de génériques n'ont pas l'obligation de démontrer que le générique est équivalent au niveau de l'efficacité et de la sécurité par rapport à l'original. Ainsi, certains groupes de médicaments doivent être substitués avec prudence et pour les produits avec une marge thérapeutique étroite ou qui comportent des risques majeurs en cas d'échec thérapeutique la substitution générique ne peut pas être recommandée de façon systématique car elle requiert une évaluation et un suivi cas par cas.

Politiques pour inciter la substitution générique

La substitution générique est une mesure généralement reconnue pour faire des économies dans les traitements médicamenteux⁽²⁴⁾. Plusieurs mesures gouvernementales peuvent être mises en œuvre pour promouvoir l'usage des génériques. Elles agissent soit sur l'offre, c'est-à-dire sur les fabricants et donc les caractéristiques du marché, soit sur la demande, c'est-à-dire sur les préférences et les habitudes des patients, des médecins et des pharmaciens⁽⁵¹⁾.

Au niveau de l'offre, la régulation touche les prix, les différences de prix entre l'original et le générique et le niveau de remboursement par l'assurance. Il y a aussi des mesures par rapport à l'autorisation de mise sur le marché des génériques ainsi que la réglementation des brevets des originaux.

La revue de la littérature montre que la différence de prix a une influence importante sur le marché des génériques et les recommandations pour le soutenir qui concernent cette différence de prix sont particulièrement opportunes. Par rapport à la fixation des prix, les pays peuvent opter pour l'une des deux options suivantes ou une combinaison des deux :

- un système de différences de prix minimum entre génériques et originaux.
- un système de prix libre dans le contexte du système de prix de référence.

Le prix de référence correspond à un niveau de prix maximum pour le remboursement de tout un groupe de médicaments ayant la même indication thérapeutique. Le groupe de médicaments peut être composé de produits ayant la même substance active, c'est-à-dire le médicament

original et ses génériques, ou il peut être composé de produits ayant les mêmes caractéristiques pharmacologiques, thérapeutiques et chimiques, c'est-à-dire typiquement les médicaments appartenant au même groupe ATC de niveau 4.

Dans les pays avec des marchés génériques matures, le prix de référence peut être fixé au niveau du prix moyen des génériques dans le groupe de référence ou à un niveau de prix plus bas. Dans les pays avec des marchés génériques en développement, la fixation d'un prix de référence à un niveau plus haut peut permettre d'encourager l'entrée de génériques dans le marché. Cette mesure peut être temporaire jusqu'à ce que le marché des génériques atteigne un niveau de développement plus mature. Il peut être cependant délicat de promouvoir l'une ou l'autre des options de façon systématique dans un pays car le marché des génériques se développe graduellement selon les groupes thérapeutiques des médicaments qui perdent leur brevet.

La pénétration des médicaments génériques réussit mieux dans les pays qui autorisent le prix libre (D, NL, UK) que dans les pays qui ont une régulation des prix (A, B, F, I, P, E)⁽²⁴⁾. Ceci est certainement dû au fait que les pays qui adhèrent au prix libre ont généralement des prix plus élevés pour les médicaments et donc une différence de prix plus importante entre les originaux et les génériques ce qui facilite l'entrée des produits génériques. A ce stade, il se pose ici la question de savoir s'il vaut mieux avoir un marché des génériques bien développé avec des prix élevés pour les originaux ou un marché des génériques peu développé avec des prix relativement bas pour les originaux. Cependant, le problème est encore plus complexe car il est possible qu'une entreprise qui a bénéficié d'un prix élevé pour son original applique d'elle-même une baisse de prix à l'arrivée de l'échéance du brevet de façon à freiner l'entrée des génériques.

Des mesures visant à obliger le fabricant de génériques de fournir toute la gamme des produits disponibles pour les originaux par rapport à accepter seulement la commercialisation des produits les plus rentables ont été proposées en Suisse, voir Tableau 1.7.1. Elles vont certainement à l'encontre de l'intérêt des compagnies de génériques et donc de la présence de génériques sur le marché, d'autant plus si le marché potentiel n'atteint pas le seuil minimum du nombre d'unités d'emballages pour la mise en route de la production d'un lot.

Au niveau de la demande, la mise en place d'incitatifs pour développer le marché des génériques concernent les médecins, les pharmaciens et les patients. Les politiques concernant la demande sont cruciales pour avoir un marché des génériques durable. En effet pour que l'industrie puisse offrir des prix concurrentiels il est nécessaire d'assurer un grand volume. C'est une condition pour permettre aux compagnies de génériques d'augmenter leurs parts de

marché en poussant les prix vers le bas. Un volume élevé dépend des politiques axées sur la demande. L'analyse de plusieurs marchés européens montre que les pays avec un marché des génériques encore peu développé présentent aussi peu d'incitations sur la demande (Italie et Espagne). D'autre part, une faible consommation de génériques associée à des prix relativement bas pour l'ensemble des médicaments a affaibli la viabilité économique du marché des génériques⁽²⁴⁾.

Les différences de prix entre les originaux et les génériques doivent être communiquées aux acteurs et créer ainsi une motivation pour les médecins de prescrire, les pharmaciens de dispenser et les patients de demander des génériques. En plus de disséminer une information sur les prix, il est nécessaire d'augmenter la confiance des acteurs pour les médicaments génériques.

Les agences nationales pourraient jouer un rôle plus actif pour communiquer aux patients, médecins et pharmaciens la disponibilité des génériques sur le marché et la bioéquivalence entre les médicaments génériques et les originaux. Plusieurs pays ont lancé des campagnes publicitaires pour informer les patients sur les génériques mais l'efficacité de telles campagnes n'ont pas encore été évaluées⁽²⁴⁾.

Des budgets attribués aux médecins créent une stimulation à prescrire des médicaments génériques et ils ont été introduits en D et UK. Cependant, des récompenses et des sanctions pour les surplus budgétaires sont nécessaires pour rendre cette procédure efficace. Elles doivent aussi être suivies de façon pertinente et adéquate, en tenant compte des caractéristiques des patients, pour éviter des moyens de prescription détournés, au détriment des patients ou des autres prestataires.

La prescription de médicaments génériques peut être encouragée en sensibilisant les médecins à prescrire en INN ou DCI⁴⁴. Des exemples d'aide à la prescription médicale sont :

- des directives et formulaires de prescription,
- des listes de substitution, des bases de données médicales,

⁴⁴ International nonproprietary names (INN) en anglais, la dénomination commune internationale (DCI) désigne la substance active contenue dans le médicament. Elle correspond au nom international du principe actif. Il est créé par l'OMS et il est commun à tous les pays du monde. Cette dénomination unique permet aux professionnels de la santé et aux patients d'identifier un médicament avec clarté et précision et d'éviter des confusions potentiellement dangereuses.

- des systèmes de prescription électronique,
- des audits et des feedbacks sur des séries de prescription telles que des discussions locales pharmaco-thérapeutiques entre médecins et pharmaciens.

La promotion de la prescription en DCI est un élan pour l'usage de génériques, elle doit cependant aussi être accompagnée d'une motivation pour les pharmaciens. Les pharmaciens doivent recevoir une rémunération en cas de substitution pour ne pas les pénaliser de dispenser des génériques moins chers. Les autorités devraient se distancer des marges de distribution fixées comme un pourcentage du prix public et qui favorisent la délivrance d'originaux. Au lieu de cela, les pays doivent considérer l'introduction du système de rémunération des pharmaciens⁽²⁴⁾. Ce point de vue va dans le sens de la politique mise en place en Suisse depuis 2001.

Il y a relativement peu de pays qui récompensent les pharmaciens d'avoir substitué un original prescrit (CH, F, B) et dans les pays où les firmes se font concurrence en offrant des rabais aux pharmaciens, les payeurs du système de santé et les patients ne bénéficient pas des économies potentielles dues à l'usage de génériques. La concurrence par des rabais aux pharmaciens n'est pas transparente et les pays devraient aller vers la concurrence par les prix⁽²⁴⁾.

La revue de la littérature confirme que la différence de prix a une influence importante sur la substitution générique. Cette différence peut être mise en exergue en jouant sur une quote-part différenciée entre les originaux et les génériques. Il peut s'agir de décisions sur les modalités de remboursement des médicaments qui soit réduisent la quote-part sur les génériques soit imposent une quote-part plus élevée pour les originaux substituables. Cet incitatif est parfois lissé lorsque la quote-part est prise en charge par les assurances privées, ce qui est par exemple le cas en France.

En Suisse, le système de quote-part différenciée a été imposé en fin 2005 par le Conseil fédéral pour promouvoir la substitution générique. D'une façon générale, les patients paient directement les prestations et leurs médicaments jusqu'à concurrence du montant de leur franchise. Ensuite ils participent à une quote-part⁴⁵ jusqu'à concurrence d'un plafond. La quote-part équivaut au 10% du coût des prestations dont les médicaments, cependant le Conseil fédéral peut prévoir une participation aux coûts plus élevée pour certaines prestations (art. 64, al. 6, let. a, LAMal).

⁴⁵ Part proportionnelle aux frais pris en charge par l'assurance, jusqu'à concurrence d'un montant plafond.

Par le nouvel art. 105, al. 1bis OAMal, le Conseil fédéral autorise expressément le Département fédéral de l'intérieur (DFI) à décider pour quels médicaments une quote-part plus élevée peut être perçue. En novembre 2005, le DFI a édicté une augmentation de la quote-part à 20% pour les préparations originales ayant un générique dans la LS (art. 38a OPAS)⁴⁶. Cette mesure vise à maîtriser la hausse des coûts de l'assurance obligatoire des soins. Dans le domaine des médicaments de la LS, le Conseil fédéral entend ainsi favoriser la prescription et la remise du générique, plus avantageux, chaque fois que cela est possible et acceptable au plan médical.

Si une quote-part supérieure à 10 % doit être perçue, le montant dépassant les 10 % ne compte que pour moitié dans le calcul du montant maximal⁴⁷. Par exemple, si une quote-part de 20% est perçue pour un médicament original de 50 francs, soit une participation de 10 francs, il ne faut compter que 7.50 francs dans le calcul du montant annuel maximal de la quote-part.

Les ventes de génériques en Suisse se sont multipliées par trois entre 2000 et 2005. Selon les chiffres d'Interpharma, les génériques (avec 180 millions de francs) ont représenté 4,4% de l'ensemble du marché intérieur (estimé à 4'066 millions de francs) et la part des génériques a représenté le 8% du marché en 2005. Ces valeurs sont encore faibles par rapport aux autres pays européens et bien plus bas que la moyenne européenne.

⁴⁶ Art. 38a de l'ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS) :

¹ La quote-part s'élève à 20% des coûts qui dépassent la franchise pour:

a. les préparations originales, lorsque les génériques avec lesquels elles sont interchangeable figurent dans la liste des spécialités et ont des prix maximaux (art. 67, al. 1bis, OAMal) inférieurs d'au moins 20 % à ceux des préparations originales correspondantes;

b. Les préparations en co-marketing au sens de l'art. 2, let. c, de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée et l'annonce obligatoire des médicaments (OASMéd), qui correspondent à une préparation originale au sens de la lettre a.

² Lorsque le médecin ou le chiropraticien, pour des raisons médicales, prescrit expressément une préparation originale, l'al. 1 n'est pas applicable.

³ Le médecin ou le chiropraticien informe le patient lorsqu'au moins un générique interchangeable avec la préparation originale figure dans la liste des spécialités.

Disposition transitoire relative à la modification du 12 décembre 2005 : Les assureurs appliquent la réglementation prévue à l'art. 38a d'ici au 1^{er} avril 2006 au plus tard.

⁴⁷ art. 105, al. 2, OAMal en corrélation avec l'art. 64, al. 2, let. b, LAMal

2 Matériel et méthodes

Le matériel de départ est constitué de toutes les factures pharmaceutiques établies en 2003 pour les 169'837 assurés de la caisse maladie CSS, domiciliés dans trois cantons, Argovie (AG), le Tessin (TI) et Vaud (VD). Ces trois cantons apportent une représentativité de la diversité linguistique en Suisse tout en ayant des modalités similaires pour la dispensation des médicaments, c'est-à-dire pas de dispensation médicale autorisée.

Un fichier anonyme fournit les données administratives des assurés, soit : le canton de domicile, l'âge, le sexe, le montant de la franchise (entre 0 à 1'500 francs) et le niveau de participation par rapport au plafond.

Le collectif des 109'452 patients comprend uniquement les assurés pour lesquels au moins une dépense pharmaceutique a été enregistrée en 2003. Les informations disponibles permettent d'identifier le type de pratique du prescripteur (médecine générale ou spécialisation, pratique hospitalière ou indépendante). Elles indiquent également le canton de pratique du médecin et le canton où se situe la pharmacie qui a délivré et facturé le médicament. Les données ne permettent pas d'identifier le médecin ni son lieu de pratique.

L'étude est planifiée en trois parties :

1. Codification des factures pharmaceutiques et des données administratives.

Cette première étape a pour but de :

- mettre à jour et harmoniser le codage des informations, notamment les 1'341'197 prescriptions pour des produits pharmaceutiques,
- créer une base de données des médicaments originaux et de leurs génériques en établissant puis en appliquant des critères de substituabilité. Les originaux pour lesquels il existe un générique disponible sur le marché seront alors désignés « originaux substituables ».

2. La deuxième partie de l'étude concerne aussi l'ensemble du collectif. Elle a pour but de décrire globalement la population source et le marché pharmaceutique qu'elle représente, c'est-à-dire :

- décrire le collectif des 169'837 assurés en regard du collectif des 109'452 patients selon leur canton de domicile,
- décrire les médicaments facturés selon leur groupe thérapeutique,

- calculer l'économie globale réalisée par la substitution générique ainsi que le coût supplémentaire, dû à la remise d'originiaux substituables, plus chers que leur générique le moins cher. Ce coût supplémentaire est désigné « surcoût » dans cette étude.
 - estimer le potentiel d'économie qui pourrait être réalisé en cas de substitution systématique.
3. La troisième partie de l'étude concerne 173'212 prescriptions qui concernent spécifiquement soit un générique soit un original substituable. Elle a pour but d'analyser les facteurs déterminants de la substitution des médicaments génériques, c'est-à-dire :
- identifier les facteurs déterminants dans une analyse statistique descriptive et univariée,
 - estimer l'importance relative des facteurs déterminants dans une analyse de régression logistique, de façon à pouvoir tenir compte de l'effet des autres variables intégrées dans le modèle,
 - Calculer l'effet marginal des ces mêmes facteurs déterminants.

Ce chapitre matériel et méthodes va décrire :

- la façon dont les factures pharmaceutiques et les données administratives des assurés ont été codifiées, investiguées et mises à jour : sous-chapitre 2.1.
- la façon dont les variables ont été mises à jour pour l'analyse statistique : sous-chapitre 2.2.
- les méthodes statistiques utilisées dans la troisième partie de l'étude : sous-chapitre 2.3.

2.1 Codification des factures pharmaceutiques et des données administratives

La codification des 1'341'197 factures pharmaceutiques concernant de notre collectif de 109'452 patients va se faire en trois étapes : d'abord la mise à jour des données et le codage des produits facturés, puis la création d'une base de données des médicaments originaux et de leurs génériques et finalement l'estimation de la complexité des traitements médicamenteux des patients.

Première étape : mise à jour des données et codage des produits facturés

Le matériel reçu de l'assureur contient 1'341'197 prescriptions, concernant 109'452 patients, avec les informations suivantes :

- Numéro de code assuré : 109'452 patients.
- Numéro de code prescripteur : 6'716 prescripteurs.
- Numéro de code fournisseur : 3'408 dispensateurs de produits pharmaceutiques.
- Pharmacode : 10'888 codes sont identifiés. Un pharmacode⁴⁸ détermine spécifiquement un produit pharmaceutique, en tenant compte de tous ses attributs, tels que le(s) principe(s) actif(s), la forme galénique, le dosage par dose unitaire, le nombre de doses dans l'emballage, le mode d'administration et le nom de marque.
- Date d'achat : Cette date correspond à la date de facturation déclarée par la caisse maladie. Elle ne correspond pas strictement à la date de la consultation chez le prescripteur car le patient ne se rend pas nécessairement le même jour dans une officine pour retirer son ordonnance, ni à la date de dispensation du produit compte tenu des éventuels délais entre la remise du produit et sa facturation à l'assurance.
- Quantité : Le nombre indiqué correspond au nombre d'emballages délivrés. Le nombre total d'unités facturés est de 1'825'247 d'emballages.

⁴⁸ Au cours de son cycle de vie une spécialité peut se voir attribuer un nouveau pharmacode lorsqu'il y a une modification même modeste de la présentation.

- Montant : C'est le montant facturé pour la ligne dispensée. Ce montant représente le nombre d'emballages multiplié par le prix de vente unitaire de l'emballage et il tient donc déjà compte du nombre d'emballages délivrés. Le montant total remboursé par l'assurance pour la population étudiée est de 88'950'984 francs⁴⁹. Cela représente le 9,6% de la somme des factures pharmaceutiques des trois cantons concernés. Les prestations pharmaceutiques ne sont pas comprises dans le montant facturé et il n'est pas possible de savoir si la facturation d'un générique est issue de la prescription du médecin ou s'il y a eu substitution par le pharmacien.

Une base de données a été créée à partir des 10'888 pharmacodes répertoriés dans le fichier des factures pharmaceutiques. Les informations ont été complétées à partir de différentes éditions de la LS⁵⁰ et du Codex Galenica. Des recherches complémentaires ont été effectuées sur le site (www.pharmavista.net).

Codification selon les groupes thérapeutiques - ATC

La classification selon la composition et l'indication, établie et utilisée par l'OFSP dans la LS, n'a pas été retenue dans cette étude. En effet, cette classification regroupe les produits selon leur indication thérapeutique mais ne différencie pas les attributs pharmacologiques et chimiques. Pour pallier ce manque d'information, les produits ont été codés selon la classification internationale ATC (Anatomical Therapeutic Chemical, en français « classification anatomique, thérapeutique et chimique ») élaborée par l'OMS⁵¹.

Le système ATC est construit de façon hiérarchique. Les médicaments sont classés selon leur lieu d'action (organe ou système organique), leurs indications thérapeutiques, leurs effets pharmacologiques et leurs caractéristiques chimiques. C'est un système qui comprend 5 niveaux, définis par 7 signes alphanumériques.

- Niveau 1 : groupe anatomique principal (14 groupes définis chacun par une lettre)
- Niveau 2 : groupe thérapeutique principal (chacun est défini par deux chiffres)
- Niveau 3 : sous-groupe pharmacologique et thérapeutique (défini par une lettre)

⁴⁹ . Il est à noter que pour chaque ligne facturée le montant est arrondi au franc supérieur si les centimes sont supérieurs ou égal à 0.50 francs et par exemple 69.50 francs sont comptabilisés 70.00 francs. Le montant est arrondi au franc inférieur si les centimes sont inférieurs à 0.50 francs et par exemple 15.45 francs sont comptabilisés 15.00 francs. Du fait que le montant tient compte du nombre d'emballages, l'arrondi est fait sur le total du coût et non pas sur le prix unitaire. Par exemple, une ligne de facturation avec un emballage du pharmacode 257621 Euglucon 5 mg 100 comprimés, dont le prix public officiel selon la Liste des Spécialités de 2003 est de 48.40 francs, est facturée 48 francs (48.40 francs ramenés à 48 francs) et une ligne avec deux emballages de ce même pharmacode 257621 est facturée 97 francs (96.80 francs arrondis à 97 francs).

⁵⁰ (<http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00263/00264/00265/index.html?lang=fr>)

⁵¹ (<http://www.whocc.no/atcddd/>)

- Niveau 4 : sous-groupe pharmacologique, thérapeutique et chimique (défini par une lettre)
- Niveau 5 : principe actif chimique (défini par deux chiffres)

Exemple : le principe actif « metformine » est codifié A10BA02

Niveau 1 :	A	Appareil digestif et métabolisme
Niveau 2 :	A10	Antidiabétiques
Niveau 3 :	A10B	Antidiabétiques oraux, insulines exclues
Niveau 4 :	A10BA	Biguanides
Niveau 5 :	A10BA02	Metformine

Ainsi un niveau 4, identifié par 5 signes alphanumériques, inclut toutes les molécules qui peuvent être théoriquement prescrites pour une pathologie spécifique.

Exemple : niveau 4 biguanides A10BA	
A10BA01	Phenformine
A10BA02	Metformine
A10BA03	Buformine

Les principes actifs d'un même niveau 4 sont parfois appelés « me-too » dans le jargon pharmaceutique bien qu'ils n'aient pas nécessairement une efficacité totalement identique. Ils produisent des effets thérapeutiques semblables pour soigner une pathologie donnée mais ils peuvent aussi présenter des différences au niveau des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques⁵². Dans notre étude, c'est le code ATC de niveau 4 qui a été considéré comme un médicament pour quantifier la complexité des traitements médicamenteux.

Les représentants d'un même groupe ATC de niveau 4 peuvent présenter des efficacités différentes selon les patients et donc nécessiter des posologies et des modes d'administration différents. Ils peuvent provoquer des effets indésirables différents et plus ou moins intenses selon les individus ce qui explique le développement de plusieurs médicaments du même groupe pharmacologique, thérapeutique et chimique pour couvrir au mieux les besoins variables d'une population. Par ailleurs un représentant d'un groupe ATC de niveau 4 peut revendiquer une indication particulière, basée sur une étude clinique effectuée chez un groupe de patient

⁵² Les études pharmacocinétique et pharmacodynamique sont décrites dans le glossaire.

sélectionné, alors que les autres représentants de ce même groupe n'ont pas été étudiés et de ce fait ne peuvent pas revendiquer cette indication particulière.

Codification du mode d'administration

Le mode d'administration a été codé spécifiquement pour chaque spécialité pharmaceutique. Il est déduit de la forme galénique du produit et validé par la notice d'emballage et l'information professionnelle.

La forme galénique n'a pas été recherchée systématiquement pour l'analyse globale du marché étudié. Par exemple un sirop, une suspension, un comprimé effervescent, une dragée, un comprimé ou une capsule entrent dans la catégorie voie orale. L'identification détaillée des formes galéniques a cependant été effectuée pour les produits du marché des génériques de façon à pouvoir prendre en considération toutes les particularités des produits.

Codification de l'ancienneté des médicaments

Pour évaluer la part du marché des génériques parmi les anciens produits sans génériques et les nouveautés, les dates d'introduction ont été recherchées pour tous les médicaments.

Les dates d'introduction des médicaments dans la LS ne tiennent pas systématiquement compte des anciennes formulations et elles ne peuvent pas être simplement reprises pour évaluer l'ancienneté des principes actifs contenus dans les produits pharmaceutiques inscrits. Pour cette raison une codification manuelle a été effectuée pour distinguer les produits nouveaux des produits anciens.

Tous les médicaments rencontrés dans cette étude ont été groupés dans 3 catégories et il a été tenu compte de la nécessité de rapporter le codage à la situation des produits en 2003.

1. Si le produit est un médicament, c'est-à-dire dont la première commercialisation est identifiée comme antérieure à 1991, il est codé par la lettre « A = ancien ».
2. Si le produit est commercialisé en Suisse depuis 1991, soit une période de 12 ans par rapport à la date des données de notre étude, le médicament est codé par la lettre « N = nouveau ». Seuls des produits protégés par un brevet peuvent appartenir à ce groupe.
3. Si la date de la première introduction dans la LS remonte à 2001, le médicament est considéré comme une innovation et il est codé par la lettre « I = innovation ».

Deuxième étape : création d'une base de données des médicaments originaux et de leurs génériques

Les médicaments génériques et leur correspondant original, dont le brevet est échu, sont identifiés à partir des listes de génériques officielles, éditées le 1^{er} juillet 2003 et le 1^{er} juillet 2004, parmi les 10'888 pharmacodes recensés dans l'ensemble du collectif.

Pour la présente étude, les génériques ont été reliés à l'original par leur pharmacode respectif. Il existe des cas où la spécialité originale peut être commercialisée par plusieurs fabricants, par exemple lors d'accord de commercialisation en co-marketing et les deux sont considérées comme des produits originaux dans le sens qu'une substitution est possible.

Évaluation de la substituabilité

Il est important de discuter des critères de substituabilité. En effet la présence d'un même principe actif n'est pas suffisante pour effectuer une substitution. Pour les besoins de ce travail, les critères ont été établis en tenant compte des caractéristiques pharmaceutiques des produits, c'est-à-dire : la forme galénique et/ou le mode d'administration, le dosage, la grandeur des emballages, la notice d'emballage et la prise en charge par l'assurance de base.

La liste officielle des génériques, dans ses premières éditions, mentionnait des produits dont la substituabilité est à mettre en discussion d'un point de vue pharmaceutique. Plusieurs exemples tirés de la liste du 1^{er} juillet 2003 montrent la nécessité de poser des critères et de procéder à une évaluation de la substituabilité pour chaque couple original-générique :

- Seresta® (oxazepam) 20 comprimés forte 50 mg et Seresta® 100 comprimés forte 50 mg avec mention du générique Anxiolit® 20 capsules retard 30 mg et Anxiolit® 50 capsules retard 30 mg : les formes galéniques et les dosages des formes orales sont différents.
- Haldol Decanoas® (haloperidol) 1 ampoule 50 mg/ml et Haldol Decanoas® 1 ampoule 100 mg/ml avec mention du générique Sigaperidol® en comprimés à 1 mg ou 30 ml gouttes 2 mg/ml : une forme galénique en comprimé ne peut pas remplacer une injection à effet retard.
- Tegretol® (carbamazépin) 50 comprimés 200 mg, 30 comprimés 400 mg et 250 ml sirop à 2% avec mention du générique Neurotop® 50 comprimés retard 300 mg et 50 comprimés retard 600 mg : les dosages sont différents.
- Ventodisk® (salbutamol) avec diskhaler avec mention du générique Bronchovent® solution pour inhalation 5mg/ml : l'emploi d'un diskhaler ne peut pas se comparer à l'emploi d'une solution pour inhalation.
- Volmax® comprimés à 4 mg et comprimés à 8 mg avec mention du générique Buventol® pour inhalation ou Ecovent® solution pour inhalation : une solution pour inhalation ne peut pas se comparer à un comprimé à prendre par voie orale.
- Paspertin® (metoclopramide HCl) 20 capsules retard 21,1 mg avec mention du générique Gastrosil® 20 comprimés 10 mg ou 20 capsules retard 30 mg : les dosages sont différents.
- Minirin® (desmopressine acetate) 15 comprimés 0,1 mg et 15 comprimés 0,2 mg avec mention du générique Nocutil® 2,5 ml spray nasal (25 doses à 10 mcg) et 5,0 ml spray

nasal (50 doses à 10 mcg) : l'administration par voie nasale ne peut pas se comparer à une administration par voie orale.

Ces exemples confirment qu'il est indispensable d'évaluer la substituabilité avant de relier un produit générique figurant dans la liste à son produit original.

Par ailleurs, la substitution d'un médicament original par son produit générique n'est validée que si le produit générique est pris en charge par l'assurance de base, c'est-à-dire s'il est inscrit dans la LS.

Forme galénique

Dans le cadre de cette étude, une forme galénique solide peut être substituée par une autre forme solide si elle utilise la même voie d'administration. Une différence de couleur du médicament ne contrevient pas à cette décision. Par contre une formulation retard ne peut pas être substituée par un médicament qui nécessite la prise de plusieurs doses par jour pour obtenir un profil pharmacocinétique analogue.

La forme et la qualité de l'emballage ne sont pas prises en compte pour évaluer la substituabilité. En partant du principe que pratiquement tous les médicaments destinés à la dispensation ambulatoire, en particulier les comprimés et les capsules, sont conditionnés dans des blisters, le format et les caractéristiques de la boîte sont négligés. De même, une présentation différente pour un flacon doseur n'est pas considérée comme un élément qui altère le critère de substituabilité. Par exemple un flacon fourni avec une mesure peut remplacer un flacon avec embout doseur. Par contre une forme « patch » n'est pas considérée comme substituable à un médicament administré par voie orale.

Dosage

Un dosage est estimé substituable si la quantité de principe actif contenu dans la préparation originale peut être administrée avec des doses entières de la préparation générique. Une réserve est toutefois posée lorsque le générique nécessite de recourir à plus de deux doses unitaires pour couvrir le dosage contenu dans la préparation originale. Cette option est prise pour ne pas péjorer l'adhérence du patient au traitement de substitution.

Par exemple, un médicament original sous forme de comprimés à 100 mg peut être substitué par une préparation générique administrable par voie orale et dont la dose unitaire contient 100 mg ou 50 mg. Dans ce deuxième cas, le patient doit avaler pour chaque prise deux doses unitaires. Par contre, une préparation générique contenant 25 mg de principe actif et qui nécessiterait la prise de 4 doses par jour n'est pas considérée comme substituable dans le cadre de cette étude. De même, une préparation générique sous forme solide, contenant 200 mg par dose ne serait pas prise en considération car il n'est pas jugé opportun de demander au patient de devoir couper des comprimés. Cette opération est impossible avec des capsules, très

difficile voire impossible avec des dragées et éventuellement acceptable pour des comprimés traditionnels selon l'habileté du patient.

Une forme orale liquide, solution ou sirop, peut cependant se prêter à un ajustement du dosage. Ainsi un sirop dosé à 100 mg / ml peut être substitué par un sirop dosé à 50 mg/ml si la quantité de sirop dans l'emballage est adaptée et suffisante pour au moins une même durée de traitement.

Grandeur des emballages

Par grandeur des emballages, il est entendu le nombre de doses unitaires contenues dans une boîte de la spécialité pharmaceutique. Dans cette étude, des grandeurs d'emballages sont considérées comme comparables si leur nombre de doses ne diffère pas de plus de 20%. Ainsi une boîte de 10 comprimés est substituable par une boîte de 12 comprimés et inversement. Dans les cas où une boîte du médicament original peut être substituée par deux boîtes du produit générique, la substitution est considérée comme possible si le nombre de doses reste dans un cadre de plus ou moins 20%.

Notice d'emballage et information professionnelle

Les informations contenues dans les notices d'emballage peuvent présenter de fortes variations entre les spécialités originales et les génériques. Cependant, dans cette étude, la qualité de la notice à l'attention du patient et de l'information professionnelle n'est pas prise en compte pour évaluer la substituabilité. En effet, l'adéquation de la notice est soumise à l'approbation de Swissmedic pour tous les produits commercialisés en Suisse et le but de cette étude n'est pas d'évaluer les niveaux d'exigence et l'étendue du contrôle de cet institut.

Codage des médicaments originaux et de leur(s) générique(s)

Le codage des médicaments appartenant au marché des génériques a été élaboré spécialement pour ce travail. Cette opération était nécessaire pour appliquer les critères de substituabilité mentionnés ci-dessus.

Les produits génériques sont codés par la lettre « G ». S'ils ont un médicament original disponible sur le marché en 2003, ils sont codés par les deux lettres « GO », signifiant générique d'un original.

S'ils ne peuvent pas être considérés comme substituables dans la pratique pharmaceutique, par exemple si le dosage, la présentation, la forme galénique ou le mode d'application sont différents, ils sont codés par les deux lettres « GP », signifiant générique partiel.

Les médicaments originaux sont codés par la lettre « O ». S'ils ont un médicament générique disponible sur le marché en 2003, ils sont codés par les deux lettres « OG », signifiant original

ayant un générique et considéré alors comme original substituable dans la pratique pharmaceutique et dans notre étude.

S'il dispose d'un générique mais que ce dernier ne peut pas être considéré comme un substitut adéquat selon les critères déjà présentés, l'original est codé par les deux lettres « OP », signifiant original partiel.

Dans le cas où une nouvelle forme galénique est commercialisée, sans apporter une valeur ajoutée majeure pour les patients, par exemple des comprimés effervescents en plus des comprimés traditionnels, ces originaux sont codés par les deux lettres « OM », signifiant original avec stratégie marketing.

Pour tenir compte des éventuels retards dans la commercialisation, les spécialités introduites dans la LS dans le courant de l'année 2003 n'ont été prises en compte dans l'étude que si elles sont facturées au moins une fois dans le fichier qui a été remis par l'assureur⁵³.

Codification du dosage et de la teneur en substance active

Cette opération a pour but de faciliter le calcul de l'économie potentielle décrit dans le prochain paragraphe. Sur la base de la description des produits, chaque pharmacode représentant un médicament du marché des génériques est complété manuellement par les informations suivantes :

- Le dosage, c'est-à-dire la quantité de principe actif par dose unitaire.
- Le nombre de doses dans l'emballage.
- La quantité totale de principe actif contenue dans l'emballage, c'est-à-dire le résultat de la multiplication du dosage par le nombre de doses dans l'emballage.

Le nombre de DDD (Defined Daily Dose) par emballage a été calculé pour toutes les formes administrées par voie orale, sauf pour les groupes thérapeutiques où les DDD ne sont pas applicables selon les critères de l'OMS, par exemple les pommades.

⁵³ Exemples :

Le Tramadol® est le 3^{ème} générique du Tramal® admis dans la LS sous forme de comprimés effervescents le 1^{er} janvier 2000 puis sous forme de capsules le 15 avril 2000 (sous le nom de marque Ecodolor®) puis encore introduit dans la LS sous forme de gouttes le 1^{er} août 2003. Etant donné qu'aucune facturation de cette forme galénique n'est retrouvée dans la base de données de notre collectif, ce médicament générique sous forme de gouttes n'est pas pris en compte dans la base de données « Médicaments originaux-génériques ». Ainsi cette spécialité n'est pas proposée comme source potentielle d'économie par rapport à la remise d'un emballage de Tramal® en gouttes.

Par contre, Tramundin® sous forme de comprimés retard et sous forme de gouttes, 5^{ème} générique admis dans la LS dès le 1^{er} juillet 2003, est présent dans le fichier de dispensation pharmaceutique étudié et il est donc pris en compte dans la base de données « Médicaments originaux-génériques ». Dans le cas où Tramundin® représente un générique encore plus avantageux que ses prédécesseurs, il a été proposé comme source potentielle d'économie à partir de la date de la première dispensation facturée.

Calcul de l'économie potentielle pour chaque médicament original

Les prix officiels indiqués dans la LS sont utilisés pour calculer l'économie potentielle pour chaque médicament original ayant un médicament générique disponible sur le marché. Il est important d'utiliser les prix officiels qui tiennent compte des centimes pour calculer les différences de prix entre les produits originaux et les produits génériques. En effet la prise en compte du coût moyen facturé, issu de montants arrondis au franc peut fortement invalider le montant de l'économie potentielle et ceci tout particulièrement pour les produits peu coûteux. En cas de changement de prix du médicament durant l'année 2003, le calcul prend en compte l'évolution des prix du médicament original et du médicament générique. Pour les originaux ayant un produit générique disponible sur le marché, le calcul de l'économie potentielle se fait par rapport au générique le moins cher.

Le calcul tient compte du dosage du médicament et du nombre de doses contenues dans une boîte. Pour les médicaments généralement destinés à un traitement de courte durée, il est tenu compte de la nécessité de pouvoir dispenser un nombre de doses du médicament général au moins égal au nombre de doses contenues dans l'emballage du médicament original. Pour les produits destinés aux traitements de courte durée, par exemple les antibiotiques, un éventuel excédent de comprimés dans la boîte du générique n'est pas pris en compte pour le calcul de l'économie réalisée. En effet, il est admis dans le cadre de cette étude que le nombre de comprimés contenus dans la présentation du médicament original, qui a été enregistré par Swissmedic, est suffisant et opportun pour un traitement complet.

Calcul du nombre de fabricants de génériques pour chaque original substituable

Le nom du fabricant déclaré en 2003 est enregistré pour chaque produit. Lorsque cette information n'est pas disponible le nom du fabricant est remplacé par le nom du distributeur. Le nombre de fabricants de génériques présents sur le marché en 2003 a été compté pour chaque principe actif, ou code ATC de niveau 5.

Troisième étape : estimation de la complexité des traitements médicamenteux

Pour déterminer si la complexité des traitements pharmaceutiques peut avoir un impact sur la substitution générique, le nombre de médicaments différents a été décompté pour chacun des 109'452 patients.

Le nombre de médicaments différents a été envisagé de différentes manières :

- Selon les pharmacodes,
- Selon les principes actifs,
- Selon les sous-groupes pharmacologiques, thérapeutiques et chimiques, identifiés par un code ATC de niveau 4,

Le nombre de spécialités différentes, identifiées par un pharmacode spécifique, n'a pas été retenu car il surestime la complexité du traitement en tenant compte de dosages, de grandeurs d'emballages ou de formes galéniques différentes pour un même principe actif.

Le nombre de principes actifs différents, identifiés par un code ATC spécifique de niveau 5, n'a pas été retenu car il surévalue le nombre d'indications thérapeutiques.

C'est le nombre de sous-groupes pharmacologiques, thérapeutiques et chimiques, identifiés par un code ATC spécifique de niveau 4 qui a été retenu dans cette étude. Ainsi, tous les médicaments contenant un principe actif du même groupe pharmacologique et chimique, quel que soit le dosage, la taille de l'emballage et la forme galénique ne sont comptabilisés qu'une seule fois. Par exemple, plusieurs médicaments différents du groupe N06AB « Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine », tels que la fluoxétine, le citalopram, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine ou l'escitalopram, n'ont été comptabilisés qu'une seule fois quels que soient les dosages, les formes galéniques et les tailles des emballages.

2.2 Préparation des variables pour l'analyse statistique

Les facteurs déterminants la substitution générique qui peuvent être utilisés comme variables indépendantes sont tout d'abord identifiés puis mis en forme pour l'analyse statistique. La notion de variable indépendante sera présentée dans le sous-chapitre modèles statistiques.

Tout en tenant compte des conditions réglementaires posées par les autorités et les lois sanitaires, il y a au moins deux agents qui peuvent influencer la substitution générique. Ce sont les patients et les prestataires (médecins et pharmaciens) du côté de la demande et l'industrie pharmaceutique du côté de l'offre. La présente étude se concentre sur les caractéristiques des patients, des prestataires et du marché pharmaceutique.

Caractéristiques des patients

La revue de la littérature a relevé que les patients chroniques, qui doivent être traités par plusieurs médicaments, sont moins enclins à accepter la substitution générique. De même, la substitution chez les personnes âgées est relativement délicate du fait du risque de confusion par les patients entre les génériques et les originaux substituables. Cependant, lorsque la participation financière des patients augmente, ils choisissent plus souvent un générique moins cher, particulièrement si le prix de l'original substituable est beaucoup plus élevé que celui du générique. Ces observations nous ont incité à étudier tout particulièrement les variables démographiques des patients, la complexité des traitements pharmaceutiques, le niveau de franchise ainsi que le montant de la participation aux coûts par les patients par rapport au montant du plafond.

Les patients ont été caractérisés par leurs variables démographiques, la complexité du traitement médicamenteux et les conditions d'assurance.

- le sexe et les catégories d'âge :
 - 0 à 19 ans
 - 20 à 39 ans
 - 40 à 59 ans
 - 60 à 79 ans et
 - 80 ans et plus

- le canton de domicile

- la complexité du traitement médicamenteux représentée par le nombre de sous-groupes pharmacologiques, thérapeutiques et chimiques, niveau 4 de la classification ATC :
 - 1 à 5 sous-groupes
 - 6 à 10 sous-groupes
 - 11 à 15 sous-groupes
 - 16 à 20 sous-groupes
 - 21 sous-groupes et plus

La complexité des traitements est estimée par le nombre de médicaments différents dispensés à chacun des patients. En effet, le nombre de groupes thérapeutiques est une estimation de la morbidité traitée. Par ailleurs, les médicaments ont déjà été utilisés comme outil d'ajustement des risques encourus par une assurance, notamment lorsque l'information sur le diagnostic n'est pas disponible⁽⁵²⁾. Un simple décompte des spécialités dispensées dans l'année surestimerait la lourdeur de la maladie. Une même maladie, même simple peut être traitée par plusieurs médicaments différents au cours de la même année. C'est la raison pour laquelle le nombre de groupes ATC de niveau 4, a été retenu.

- Les conditions d'assurance :
 - choix d'une franchise au-dessus du standard minimum de 230 francs pour les adultes et présence d'une franchise pour les enfants,
 - le montant de la participation aux frais par le patient, aussi appelé montant de la quote-part. La variable indique si le patient a dépassé ou non le plafond.

Les informations reçues de l'assurance ne permettent pas d'identifier les assurés qui ont contracté une assurance complémentaire pour les médicaments hors liste. Cependant, l'objectif de l'étude étant de déterminer l'économie potentielle qui pourrait être réalisée en substituant tous les originaux substituables pris en charge par l'AOS, il ne s'agit que d'une perte d'information sur les caractéristiques des patients et non pas un biais dans l'analyse des données.

Caractéristiques des prestataires, médecins et pharmaciens

Les médecins auteurs des prescriptions influencent fortement le choix des médicaments. La présente étude se focalise sur trois cantons qui n'autorisent pas la dispensation médicale, les prescripteurs n'ont donc pas un intérêt financier direct par rapport au choix des médicaments selon leur prix. Les données disponibles sont insuffisantes pour caractériser le comportement de prescriptions des médecins par rapport à la totalité de leurs patients.

D'autre part, il n'y a pas de données socio-démographiques telles que âge, sexe, année d'obtention du diplôme, spécialité, nombre d'années de pratique, qui pourraient permettre de les caractériser.

Pour les médecins, les deux variables disponibles sont étudiées, ce sont :

- le statut du praticien : employé par un hôpital, ou spécialiste indépendant ou médecin généraliste indépendant
- le canton dans lequel le médecin pratique : Argovie, Tessin ou Vaud

La seule information disponible concernant les pharmacies est le canton où elles se situent. Il est à relever que les données font état des produits dispensés et facturés par la pharmacie sans mention du nom de la spécialité prescrite par le médecin. Les données n'indiquent pas les taxes de substitution du pharmacien et il n'est pas possible d'identifier les dispensations de génériques initiées par les médecins de celles initiées par les pharmaciens. Ce manque d'information ne compromet cependant pas les conclusions de l'étude dans le sens où c'est le processus de la substitution dans son ensemble qui est analysé.

Pour harmoniser les données et cibler les dispensations dans les 3 cantons étudiés, les prescriptions d'un médecin pratiquant hors du canton de domicile du patient ainsi que les factures de pharmacie honorées hors du canton de domicile du patient ont été exclues. Ainsi, la variable canton est la même pour les patients, les médecins et les pharmacies.

Caractéristiques du marché pharmaceutique

Les stratégies de l'industrie pharmaceutique se reflètent dans les caractéristiques des médicaments commercialisés. Pour analyser le comportement de l'industrie pharmaceutique ce sont donc les caractéristiques des originaux substituables et celles de leurs génériques qui seront utilisées comme variables indépendantes.

Des groupes de substitution ont été spécifiquement codifiés dans une base de données spécialement créée pour notre étude (description dans le sous-chapitre 2.1). Un groupe de substitution comprend toutes les spécialités contenant le même principe actif et qui sont de plus similaires du point de vue du dosage, du mode d'administration et du nombre de doses dans l'emballage, nombre de comprimés par exemple.

Pour évaluer l'impact des stratégies de l'industrie pharmaceutique sur la substitution générique, plusieurs variables ont été codifiées :

- nombre de génériques présents dans le groupe de substitution,
- nombre de patients traités,
- prix de l'original et différence de prix avec le générique le moins cher,
- mode d'administration et présence de formes galéniques particulières.

Le nombre de génériques disponibles sur le marché suisse en 2003 a été déterminé pour chaque groupe de substitution et ensuite chaque groupe de substitution a été réparti dans l'une des catégories suivantes :

- 1 ou 2 génériques
- 3 ou 4 génériques
- 5 ou 6 génériques
- 7 génériques et plus

Pour étudier l'impact de la taille du marché de chacun des groupes de substitution, c'est le nombre de patients traités qui a été pris en compte plutôt que le chiffre d'affaires ou le nombre d'emballages et ceci dans la base de données étudiée. Ce mode de faire évite de biaiser les résultats en comparant des médicaments très coûteux avec des médicaments bon marché ou de comparer des médicaments disponibles dans des conditionnements avec peu ou beaucoup de doses unitaires.

La taille du marché est exprimée par les catégories suivantes :

- 1 à 1000 patients
- 1001 à 2000 patients
- 2001 3000 patients
- 3001 patients et plus.

Pour analyser l'impact du prix de l'original sur le taux de substitution, les prix unitaires des originaux ont été répartis par quintiles. La présence de prix similaires pour des produits différents amène une répartition inégale du nombre de produits dans les différents quintiles. La fréquence varie de 0,165 à 0,220 au lieu du 0,200 théorique. Le 3^{ème} quintile est pris comme référence.

Pour estimer l'impact de la différence de prix entre l'original et le générique le moins cher, la différence de prix relative a été calculée pour chacun des originaux. Elle correspond à la différence de prix entre l'original et le produit le moins cher du groupe divisée par le prix de l'original. Les différences de prix relatives ont été réparties en quintiles. Le 3^{ème} quintile est pris comme référence.

Pour analyser l'influence de la voie d'administration du produit sur son taux de substitution, les produits ont été répartis selon leur mode d'administration :

- voie orale
- voie topique
- voie nasale, inhalation ou préparation ophtalmique
- voie parentérale, rectale ou vaginale

Plusieurs particularités, qui peuvent freiner la substitution générique, ont été prises en compte dans le codage :

- gamme incomplète pour le générique, notamment un dosage ou un nombre de doses par emballages non disponibles sur le marché par rapport à l'original.
- Commercialisation de nouvelles formes galéniques pour le médicament original avant l'échéance du brevet, notamment des comprimés effervescents, sublinguaux, ou des comprimés à libération prolongée.
- Présence d'un produit vendu sous forme de copie sous un autre nom de marque que le premier original mis sur le marché.
- contrôlée pour les originaux peuvent freiner la substitution générique par crainte de diminuer le confort du patient ou de ne pas remplir le but clinique recherché. Pour estimer l'effet de ces particularités, les groupes ont été codés positifs si :
 - Plusieurs tailles d'emballages sont disponibles
 - De nouvelles formes galéniques sont commercialisées pour le produit original
 - Le groupe a au moins un autre produit vendu sous forme de copie sous un autre nom que le premier original

2.3 Méthodes statistiques

Le but de cette thèse est d'analyser les facteurs déterminants de la substitution générique. Pour bien cerner l'impact des différents facteurs l'analyse prend en compte les variables suivantes:

- des variables qui caractérisent des facteurs liés à la demande, c'est-à-dire les patients et les médecins.
- des variables qui caractérisent l'offre, c'est-à-dire le marché des génériques.

Ces variables qui influencent le phénomène, sont appelées variables indépendantes. Certains auteurs parlent de variables explicatives.

Le résultat étudié est le fait qu'un médicament original substituable soit ou non substitué par son générique, c'est la variable dépendante du modèle. Elle est qualitative et dichotomique ou binaire. Le choix d'une analyse logistique s'explique par le fait que la variable dépendante est qualitative et dichotomique⁽⁵³⁾. Une régression logistique permet de quantifier la force de l'association entre les variables indépendantes et la variable dépendante.

Le choix des variables indépendantes est primordial et il doit se baser sur les connaissances du problème étudié de façon à éviter des possibles facteurs de confusion. Pour cette raison, il est recommandé de réaliser une analyse descriptive précise et une analyse univariée par régression logistique avant de passer à l'analyse multivariée. Lorsqu'une liaison entre deux variables indépendantes est constatée, colinéarité entre les variables, c'est-à-dire qu'elles apportent la même information, une nouvelle variable qui les englobe est créée.

L'analyse de l'impact des variables indépendantes sur la substitution générique s'est déroulée en trois étapes :

Modèle A :

Le premier modèle présente une analyse descriptive des variables avec une analyse logit univariée. Dans une analyse univariée, chaque variable est analysée individuellement, c'est-à-dire sans tenir compte de l'impact des autres variables.

Modèle B

Le deuxième modèle analyse les variables au moyen d'une régression logistique multivariée. Une analyse multivariée permet de tenir compte de l'interaction des variables les unes sur les autres, elle permet de déterminer l'impact relatif des différentes variables. Pour identifier l'influence du groupe thérapeutique, des variables muettes sont ajoutées dans le modèle B, c'est-à-dire que le code ATC de niveau 2 correspondant est associé à chacun des groupes de substitution.

Modèle C

Le troisième modèle calcule les effets marginaux moyens. Il inclut toutes les variables du modèle A ainsi que toutes les variables du modèle B qui décrivent les groupes de substitution.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le programme Stata 11.0 (Stata Corp LP, College Station, Texas, USA).

3 Résultats

Les résultats décrivent globalement la population source, c'est-à-dire 169'837 assurés de la caisse maladie CSS, domiciliés dans les cantons AG, TI et VD, et le marché pharmaceutique que cette population représente, c'est-à-dire 1'341'197 prescriptions médicales facturées en 2003. C'est le marché étudié dans cette thèse. La population des assurés comprend 109'452 patients. Ils ont été définis comme les assurés ayant au moins une dépense pharmaceutique enregistrée en 2003 et ils représentent 64% des assurés étudiés.

Les résultats de l'analyse descriptive de l'ensemble du collectif et les 1'341'197 prescriptions médicales sont présentés dans le sous-chapitre 3.1. La description du collectif des assurés et des patients va se concentrer tout particulièrement sur la répartition des niveaux de franchise compte tenu que le niveau de franchise est une variable qui a été retenue dans l'analyse des facteurs déterminants de la substitution générique.

La description du marché pharmaceutique étudié est présentée dans le sous-chapitre 3.2. Elle va donner un aperçu de la répartition des produits selon le groupe anatomique, les dates de commercialisation et les modes d'administration. Ce dernier point est une variable reprise dans l'analyse des déterminants de la prescription de générique. Finalement, la consommation des médicaments selon les cantons est présentée de façon globale.

Les résultats de l'analyse du marché des génériques et des originaux substituables, pour l'échantillon des prescriptions analysées dans la présente étude, sont présentés dans le sous-chapitre 3.3. Les génériques et les originaux substituables sont présentés selon le groupe anatomique principal. Les résultats des calculs de l'économie réalisée par la substitution ainsi que du surcoût dû à la remise d'originaux substituables sont présentés, ainsi qu'une estimation du potentiel d'économie qui pourrait être réalisé en cas de substitution systématique. Finalement, les taux de substitution selon les cantons sont présentés de façon globale.

L'analyse des facteurs déterminants de la substitution générique a été effectuée sur les 173'212 prescriptions concernant spécifiquement un générique ou un original substituable. Les résultats de l'analyse statistique, par régression linéaire, sont présentés dans le sous-chapitre 3.4.

3.1 Description du collectif des assurés et du groupe des patients

Il est important de présenter la représentativité des données mises à notre disposition de façon à pouvoir en tenir compte dans les estimations et dans la discussion des résultats. L'origine des données étudiées est la caisse maladie CSS et cette assurance occupe le deuxième rang en Suisse. Le premier rang est occupé par le groupe Helsana avec 1,425 millions d'assurés⁵⁴ et le groupe CSS représente les 2/3 du leader du marché⁵⁵. Par rapport à la population suisse, l'OFSP comptent 7'382'714 assurés en 2003. Avec 975'956 assurés cette même année, la caisse maladie CSS⁵⁶ représente une part représentative des assurés (13,2%). Notre échantillon, 169'837 assurés pour les cantons de AG, TI et VD, représente 17,4% des assurés de la CSS.

Le tableau 3.1.1. compare le nombre d'assurés dans les trois cantons étudiés, pour la caisse maladie CSS par rapport à toutes les caisses maladie, selon les données de l'OFSP. Ce même tableau présente la proportion d'adultes et d'enfants. Les statistiques de l'OFSP considèrent les assurés enfants jusqu'à 18 ans et les adultes à partir de 19 ans. Cette règle a été systématiquement appliquée dans ce travail.

Tableau 3.1.1 :

Nombre d'assurés dans les trois cantons étudiés, pour la CSS et pour toutes les caisses maladie, selon les données de l'OFSP.

Canton	OFSP (toutes les caisses maladie) ou CSS	Hommes adultes	%	Femmes adultes	%	Enfants	%	Total (Adultes et enfants)	%
AG	OFSP	217'270		224'067		125'088		566'425	
AG	CSS	30'147	13.9%	34'484	15.4%	23'601	18.9%	88'232	15.6%
TI	OFSP	121'029		135'563		58'829		315'421	
TI	CSS	12'163	10.1%	15'924	11.8%	4'630	7.9%	32'717	10.4%
VD	OFSP	236'862		260'486		142'761		640'109	
VD	CSS	14'672	6.2%	21'121	8.1%	13'095	9.2%	48'888	7.6%
AG + TI + VD	OFSP	575'161		620'116		326'678		1'521'955	
AG + TI + VD	CSS	56'982	9.9%	71'529	11.5%	41'326	12.7%	169'837	11.2%

Source des données : OFSP 2003 (T1.03 feuillet 103d) et CSS 2003

⁵⁴ Helsana : augmentation du nombre d'assurés, communiqué de presse 21.01.2004. <http://www.helsana.ch>

⁵⁵ Santéuisse : les assureurs-maladie en Suisse, rapport G :WFrei\Text Lehrgang Gesundheitswesen-f.doc

⁵⁶ CSS : Geschäftsbericht 2003

La proportion d'assurés de la caisse maladie CSS, moyenne et globale pour les trois cantons étudiés, est de 11,2%. La représentativité moyenne de notre échantillon n'est donc que légèrement inférieure à la présence moyenne de la CSS dans l'ensemble de la Suisse (13,2%). Le taux d'assurés CSS pour le canton d'Argovie (15,6%) est nettement supérieur à cette moyenne, alors qu'il est inférieur pour les cantons du Tessin (10,4%) et Vaud (7,6%).

La répartition entre les hommes et les femmes est variable selon les cantons. La proportion de femmes est plus importante dans le collectif des assurés à la CSS par rapport à l'ensemble des assurés de toutes les caisses maladies (données OFSP). Ces répartitions sont présentées dans le tableau 3.1.2.

Tableau 3.1.2 :

Répartition des assurés adultes dans les trois cantons étudiés, selon le sexe, pour la CSS et pour toutes les caisses maladie dans le canton, selon les données de l'OFSP.

	Canton	Hommes adultes	Femmes adultes	Total	% Femmes	Différence CSS-OFSP
OFSP	AG	217'270	224'067	441'337	50.8%	
CSS	AG	30'147	34'484	64'631	53.4%	2.6%
OFSP	TI	121'029	135'563	256'592	52.8%	
CSS	Ti	12'163	15'924	28'087	56.7%	3.9%
OFSP	VD	236'862	260'486	497'348	52.4%	
CSS	VD	14'672	21'121	35'793	59.0%	6.6%
OFSP	AG + TI + VD	575'161	620'116	1'195'277	51.9%	
CSS	AG + TI + VD	56'982	71'529	128'511	55.7%	3.8%

Pour les trois cantons étudiés, la CSS compte 55,7% d'assurées, soit globalement 3,8% de femmes en plus par rapport à la proportion moyenne dans ces cantons (51,9%).

La variation est la plus marquée dans le canton de Vaud (6,63%) avec une proportion de femmes assurées à la CSS de 59,0% relativement à une proportion d'assurées de 52,4% dans ce canton selon les statistiques de l'OFSP.

La proportion d'enfants est présentée dans le tableau 3.1.3. Elle est variable dans les cantons aussi bien pour l'ensemble des caisses maladie que pour la CSS.

Tableau 3.1.3 :

Proportion d'assurés enfants dans les trois cantons étudiés, pour la CSS et pour toutes les caisses maladie dans le canton, selon les données de l'OFSP.

	Canton	Nombre d'enfants	Nombre total d'assurés	%	Différence CSS - OFSP
OFSP	AG	125'088	566'425	22.1%	
CSS	AG	23'601	88'232	26.8%	4.7%
OFSP	TI	58'829	315'421	18.7%	
CSS	TI	4'630	32'717	14.2%	- 4.5%
OFSP	VD	142'761	640'109	22.3%	
CSS	VD	13'095	48'888	26.8%	4.5%
OFSP	AG + TI + VD	326'678	1'521'955	21.5%	
CSS	AG + TI + VD	41'326	169'837	24.3%	2.9%

En considérant l'ensemble des caisses maladie, la proportion d'enfants varie de 18,7% au Tessin à 22,3 % dans le canton de Vaud. Pour les assurés de la CSS, la variation est encore plus marquée. En effet, la proportion passe de 14,2% au Tessin, soit 4,5% inférieure à la proportion cantonale, à 26,8% dans le canton de Vaud, soit 4,5% supérieure à la proportion cantonale.

Niveau de franchise

Le niveau de franchise est une variable qui est utilisée dans l'analyse statistique des facteurs déterminants de la substitution générique dont les résultats seront présentés dans le sous-chapitre 3.4. Il est donc utile de décrire la répartition des niveaux de franchise parmi les assurés de la caisse maladie CSS dans les trois cantons étudiés.

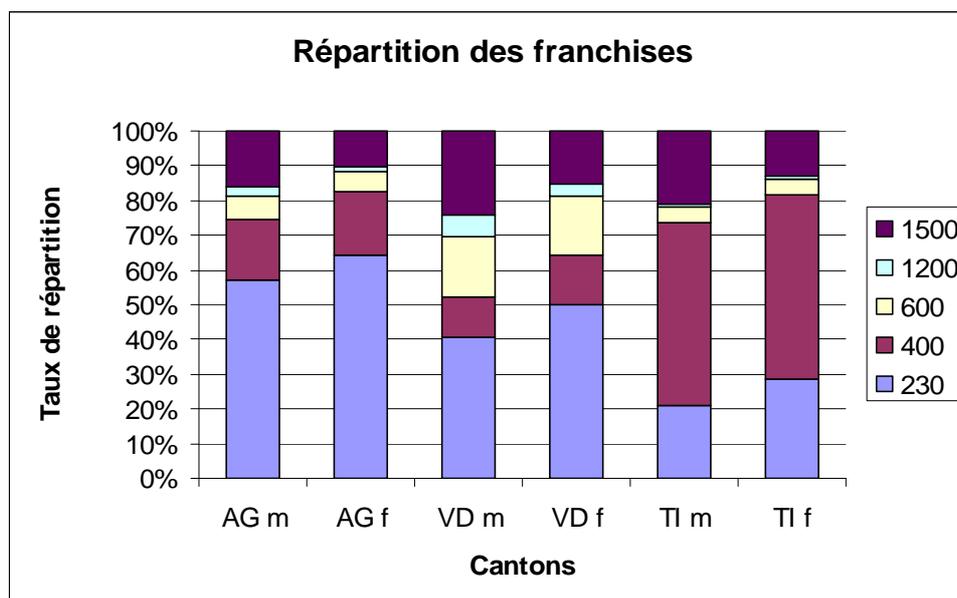
En 2003, les possibilités de choix de franchises sont les suivantes :

- Pour les enfants : 0, 150, 300 et 375 francs
- Pour les adultes : 230, 400, 600, 1200 et 1500 francs.

Pour les adultes les différents niveaux de franchise varient selon les cantons avec une plus grande proportion de franchises à 230 francs dans les cantons AG et VD et une proportion moindre dans le canton TI par rapport à l'ensemble des caisses maladie. Par contre une proportion beaucoup plus élevée de franchises à 400 francs est recensée au TI pour la CSS par rapport aux autres caisses maladie dans ce canton. Par ailleurs, dans les trois cantons étudiés, la CSS a plus de contrats pour les enfants sans franchise, par rapport aux autres caisses maladie. Le graphique 3.1.4 présente la répartition des niveaux de franchises, pour les assurés adultes de AG, VD et TI.

Graphique 3.1.4 :

Répartition des niveaux de franchises, pour les assurés adultes, des trois cantons et selon le sexe.



Proportion de patients dans le collectif des assurés

Rappelons que dans cette étude, le terme de patients est attribué aux assurés pour lesquels au moins une prescription pharmaceutique a été enregistrée pendant l'année 2003. Les 1'341'197 lignes de facturation pour des produits pharmaceutiques touchent 109'452 patients. Le tableau 3.1.5 présente la proportion de patients par rapport au nombre d'assurés dans les trois cantons étudiés.

Tableau 3.1.5 :

Proportion de patients parmi les assurés de la CSS, dans les cantons de AG, TI et VD.

Canton(s)	Type	Nombre	Proportion Nombre Patients/Nombre Assurés
AG	Assurés	88'232	
AG	Patients	53'098	60.2%
TI	Assurés	32'717	
TI	Patients	23'389	71.5%
VD	Assurés	48'888	
VD	Patients	32'965	67.4%
AG+TI+VD	Assurés	169'837	
AG+TI+VD	Patients	109'452	64.5%

Le collectif des patients correspond en moyenne à 64,5% des assurés de la CSS des trois cantons étudiés. La proportion de patients est nettement supérieure dans le canton du Tessin (71,5%) par rapport au canton d'Argovie (60,2%).

Le tableau 3.1.6 présente la proportion de patients masculins par rapport au nombre d'assurés.

Tableau 3.1.6 :

Différence entre le nombre d'assurés et le nombre de patients pour l'ensemble des 3 cantons étudiés.

	Nombre Assurés	Nombre Patients	Différence = Nombre Assurés sans dépenses pharmaceutiques en 2003
Masculin (M)	78'174	45'860	32'314
Féminin (F)	91'663	63'592	28'071
	169'837	109'452	60'385
Part M/F	46.0%	41.9%	53.5%

Parmi les patients, la proportion de femmes est beaucoup plus grande que parmi les assurés. Avec une proportion de 46,0% d'hommes assurés, nous retrouvons seulement 41,9% d'hommes patients.

3.2 Description du marché représenté par les factures de pharmacie

L'ensemble du marché pharmaceutique étudié est la somme de toutes les factures de pharmacie, pour l'année 2003, des assurés de la CSS, des cantons d'Argovie, de Vaud et du Tessin. Ce marché représente un montant de 88'950'984 francs et un volume de 1'825'247 unités d'emballages facturées. Une analyse descriptive a été réalisée et donne un aperçu de la répartition des produits selon le groupe anatomique, selon les dates de la première commercialisation et selon le mode d'administration des produits. La voie d'administration est importante car elle est utilisée comme variable indépendante dans l'analyse statistique des facteurs déterminants de la substitution générique et dont les résultats seront présentés dans le sous-chapitre 3.4.

Les parts de marché sont soit exprimées en volume, c'est-à-dire en termes d'unités d'emballages, soit en valeur, c'est-à-dire en termes de montants facturés exprimés en francs, aussi appelés dépenses pharmaceutiques. Le choix de l'une ou l'autre de ces unités peut avoir un impact important sur les résultats, compte tenu de la très grande variabilité des prix et des grandeurs des emballages et le choix de l'unité sera systématiquement précisé dans ce travail.

Groupe anatomique

Le tableau 3.2.1 donne la répartition des médicaments selon le groupe anatomique. Le nombre d'unités d'emballages et le total des montants facturés ont été calculés pour chaque groupe anatomique principal (ATC de niveau 1). Ensuite, le rapport entre le total du montant facturé divisé par le nombre total d'unités facturés donne le coût moyen de l'unité pour chaque groupe anatomique. Ce coût moyen de l'unité représente globalement le coût moyen d'un emballage pour chacun des groupes anatomiques.

Tableau 3.2.1 :

Répartition des médicaments dans le marché étudié, selon le groupe anatomique principal (ATC niveau 1).

ATC niveau 1	Nombre d'unités (emballages)	Part nombre d'unités (%)	Montants facturés (francs)	Part montants facturés (%)	Coût moyen de l'unité (francs par emballage)
A: Appareil digestif et métabolisme	256'138	14.0%	12'825'730	14.4%	50
B: Sang et organes hématopoïétiques	72'223	4.0%	3'165'324	3.6%	44
C: Système cardiovasculaire	257'958	14.1%	22'566'496	25.4%	87
D: Dermatologie	125'087	6.9%	3'220'613	3.6%	26
G: Système urogénital et hormones sexuelles	66'937	3.7%	3'008'074	3.4%	45
H: Hormones sauf hormones sexuelles	28'800	1.6%	888'841	1.0%	31
J: Anti-infectieux systémiques	86'602	4.7%	5'834'835	6.6%	67
L: Antinéoplasiques et immunomodulateurs	11'377	0.6%	3'498'409	3.9%	307
M: Appareil locomoteur	172'472	9.4%	6'546'685	7.4%	38
N: Système nerveux central	366'236	20.1%	15'098'641	17.0%	41
P: Antiparasitaires	5'626	0.3%	102'202	0.1%	18
R: Appareil respiratoire	160'283	8.8%	5'896'679	6.6%	37
S: Organes sensoriels	70'105	3.8%	1'813'915	2.0%	26
V: Divers	145'403	8.0%	4'484'540	5.0%	31
Totaux	1'825'247	100.0%	88'950'984	100.0%	49

On constate, en termes d'unités d'emballages, que les médicaments les plus souvent prescrits concernent le système nerveux central (20,1%), le système cardiovasculaire (14,1%), l'appareil digestif (14,0%) et l'appareil locomoteur (9,4%).

De plus, la lecture du tableau 3.2.1 montre des différences de prix relativement importantes selon les groupes considérés. Les médicaments du groupe L « antinéoplasiques et immunomodulateurs », ainsi que les médicaments du groupe C « système cardiovasculaire » présentent un coût unitaire à l'emballage nettement plus élevé, respectivement 307 francs et 87 francs par rapport à la moyenne de 49 francs pour l'ensemble du marché étudié.

Ces différences de coûts moyens reflètent à la fois une valorisation différente des produits selon les indications thérapeutiques, par exemple l'oncologie, ainsi que l'utilisation de conditionnements avec un plus grand nombre de doses thérapeutiques pour les affections chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires.

Ancienneté

Le tableau 3.2.2 présente la répartition des produits selon leur ancienneté sur le marché suisse avec le calcul du coût moyen de l'unité. Les dates de la première commercialisation des substances actives contenues dans les médicaments, nom DCI, ont été recherchées dans la littérature. Le nombre d'unités d'emballages et le total des montants facturés ont été calculés pour chacun des quatre groupes : antérieur à 1991, entre 1991 et 2000, dès 2001 et non déterminé pour les articles sanitaires notamment les pansements.

Il est important de noter que tous les génériques et les originaux substituables se trouvent dans la catégorie « commercialisés avant 1991 ». Dans ce groupe ils sont accompagnés de tous les anciens produits pour lesquels il n'y a pas ou plus d'originaux, notamment le paracétamol et la digoxine.

Ensuite, le coût moyen de l'unité pour chaque types de produits est calculé en faisant le rapport entre le total du montant facturé et le nombre total d'unités facturés. Ce coût moyen de l'unité représente globalement le coût moyen d'un emballage pour chacun des groupes représentant une catégorie d'ancienneté de la mise sur le marché.

Tableau 3.2.2 :

Répartition des produits pharmaceutiques selon leur ancienneté.

Types de produits	Nombre d'unités (emballages)	Proportion dans le marché (%)	Montant Facturé (francs)	Part de Marché (%)	Coût moyen de l'unité (francs)
Commercialisés avant 1991	1'374'687	75,3	52'435'591	58,9	38.15
Commercialisés Entre 1991 et 2000	257'048	14,1	26'953'018	30,3	104.85
Commercialisés dès 2001	36'380	2,0	4'745'721	5,3	130.45
Non déterminé Sanitaires et divers	157'132	8,6	4'816'654	5,4	30.65
Totaux	1'825'247	100,0	88'950'984	100,0	

Le calcul du coût moyen de l'unité montre des différences relativement importantes entre les produits commercialisés avant 1991 (coût moyen de l'unité 38,15 francs), parmi lesquels se trouvent les médicaments hors brevet et leurs génériques, par rapport aux nouveaux produits commercialisés depuis 1991 (coût moyen de l'unité 104.85 francs). Cette différence est encore plus marquée pour les produits très récents commercialisés depuis 2001 (coût moyen de l'unité 130.45 francs).

La lecture de ce tableau montre une prescription plus importante pour des produits commercialisés avant 1991, soit 75% en termes d'unités d'emballages et 59% en termes de montants facturés.

Modes d'administration

L'analyse de la répartition des modes d'administration est importante car ils sont utilisés comme variable indépendante dans l'analyse statistique des facteurs déterminants de la substitution générique, dont les résultats sont présentés dans le sous-chapitre 3.4.

Le tableau 3.2.3 présente la répartition des produits selon leur modes d'administration, avec le calcul de leur part de marché en termes de valeur.

Tableau 3.2.3:

Répartition des médicaments dans le marché étudié, selon les modes d'administration.

Modes d'administration	Montants facturés (francs)	Part du marché (%)
Voie orale	69'181'528	77,8
Parentérale – injectable	4'020'615	4,5
Topique	3'875'027	4,4
Sanitaires et tests	3'639'880	4,1
Inhalations	3'547'970	4,0
Ophthalmique et otologique	1'734'580	1,9
Patches	965'611	1,1
Application nasale	834'441	0,9
Voie vaginale	323'150	0,4
Voie rectale	278'299	0,3
Buccal - rinçage bouche	275'415	0,3
Implant sous-cutané	215'233	0,2
Otologique	59'235	0,1
Totaux	88'950'984.00	100,0

La lecture du tableau 3.1.3 montre que les médicaments pouvant être administrés par voie orale, notamment les comprimés, capsules, sirops et poudres, sont les plus souvent prescrits. Les formes injectables, topiques et par inhalation ne représentent chacune que 4% à 4,5% du marché.

Consommation des médicaments selon les cantons

L'analyse a été faite en terme de volume puis en terme de valeur.

Le **nombre d'unités d'emballages** de produits pharmaceutiques a été calculé pour chaque patient en additionnant le nombre d'unités dispensées pour chacune des lignes de facturation le concernant.

Ce calcul n'est qu'une approche globale de la consommation des assurés étant donné que les emballages de produits pharmaceutiques peuvent contenir des quantités différentes de doses thérapeutiques et ceci même pour des médicaments contenant la même substance active avec

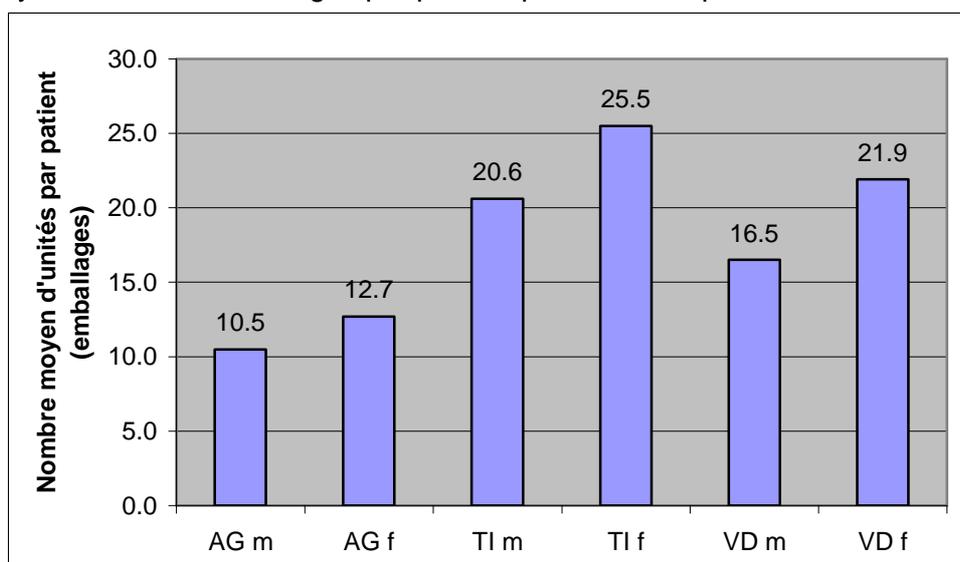
un même dosage et une forme galénique identique. Un décompte selon les DDD ne peut pas être exhaustif vu la présence de formes galéniques non quantifiables en nombre de doses, notamment les produits dermatologiques et les pansements. Par ailleurs une étude pharmacoépidémiologique dépasserait les objectifs de la présente étude. Ainsi, pour évaluer de façon préliminaire la consommation des patients, l'approximation du nombre d'unités d'emballages a été retenue.

Pour les 109'452 patients, le nombre total d'unités d'emballages facturées en 2003 se monte à 1'825'247, ce qui correspond à une moyenne de 16,7 unités d'emballages par patient pour l'ensemble du collectif.

Les patients ont été répartis dans différents sous-groupes, selon le canton de domicile et le sexe et la moyenne du nombre d'unités d'emballages par patient a été calculée pour chaque sous-groupe. Le nombre moyen d'unités d'emballages par patient est très variable selon le sous-groupe considéré. La moyenne la plus basse revient au collectif masculin du canton d'Argovie avec 10,5 unités d'emballages et la moyenne la plus élevée revient au collectif féminin du canton du Tessin avec 25,5 unités d'emballages. Cette consommation représente plus de 2,4 fois la consommation la plus basse et l'écart entre ces deux collectifs se monte à 15,0 unités d'emballages. Le graphique 3.2.4 présente le nombre moyen d'unités d'emballages par patient, selon le canton de domicile et le sexe.

Graphique 3.2.4 :

Nombre moyen d'unités d'emballages par patient, par canton et par sexe



Le nombre moyen d'unités d'emballages par patient ne représente pas une moyenne réelle de la consommation car la distribution du nombre d'unités ne suit pas une loi normale. Ainsi, quelques patients représentent une consommation très élevée. Par exemple le maximum enregistré dans l'ensemble du collectif, 1'512 unités d'emballages est identifié dans le sous-groupe AG féminin.

Le **montant facturé** pour les produits pharmaceutiques a été calculé pour chaque assuré en additionnant le montant de toutes les lignes de facturation le concernant.

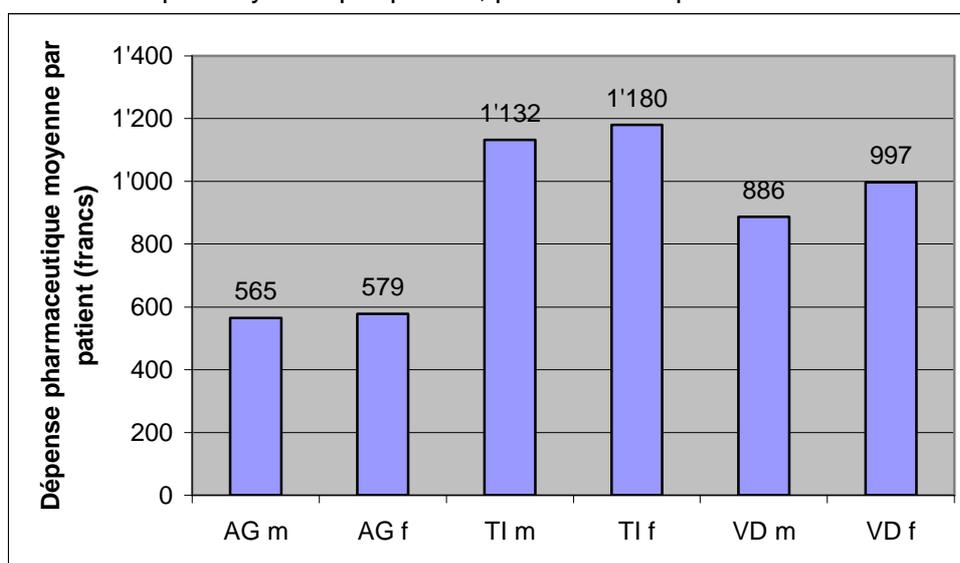
Ce calcul n'est qu'une approche globale de la consommation des assurés étant donné que les emballages de produits pharmaceutiques correspondent à des prix très différents selon les groupes thérapeutiques et les tailles d'emballages.

Pour les 109'452 patients, le coût total des médicaments facturés en 2003 se monte à 88'950'984 francs, ce qui correspond à un coût moyen par patient de 813 francs pour l'ensemble du collectif.

Les patients ont été répartis dans différents sous-groupes, selon le canton de domicile et le sexe et la moyenne du coût des produits pharmaceutiques a été calculée pour chaque sous-groupe. La moyenne des coûts des médicaments par patient est très variable selon le sous-groupe considéré. La moyenne la plus basse revient au collectif masculin du canton d'Argovie avec 565 francs et la moyenne la plus élevée revient au collectif féminin du canton du Tessin avec 1'180 francs. Ce niveau de dépenses représente plus de 2,1 fois la moyenne la plus basse et l'écart entre ces deux collectifs se monte à 615 francs.

Graphique 3.2.5 :

Dépense pharmaceutique moyenne par patient, par canton et par sexe



La dépense pharmaceutique moyenne représente pas une moyenne réelle des dépenses car la distribution des montants facturés ne suit pas une loi normale. Ainsi, quelques patients présentent des dépenses très élevées. Par exemple le maximum observé dans l'ensemble du collectif, 75'175 francs est enregistré dans le sous-groupe T1 masculin.

Les variations des consommations vont dans le même sens que les résultats soient exprimés en terme de volume ou de valeur. La consommation par patient est plus élevée dans le canton du Tessin que dans le canton d'Argovie.

3.3 Analyse du marché des génériques et des originaux substituables

Le marché des génériques et des originaux substituables, contenu dans les 1'341'197 prescriptions médicales étudiées, représente un montant de 15'451'109 francs et un volume de 353'493 unités d'emballages. Une analyse descriptive a été réalisée et donne un aperçu de la répartition en de ces produits selon groupe anatomique.

Analyse en terme de volume, nombre d'unités d'emballages

Le tableau 3.3.1 donne la répartition selon le groupe anatomique principal des médicaments génériques, des originaux substituables et des produits pharmaceutiques constituant le reste du marché étudié. Les résultats sont présentés en termes d'unités d'emballages de façon à capter l'intention de substituer plutôt que le poids financier des produits prescrits vu que le prix des génériques est de façon générale 20 à 30% moins élevé que celui des originaux substituables. Le nombre d'unités d'emballages a été calculé pour chaque groupe de médicaments. Le calcul du rapport entre le nombre d'unités d'emballages de génériques sur la somme du marché du groupe anatomique donne la part des génériques pour chaque groupe anatomique (colonne 4). Le même calcul est fait pour les originaux substituables (colonne 5). Ensuite le rapport entre le nombre d'unités d'emballages de génériques et la somme du nombre d'unités d'emballages de génériques et d'originaux substituables donne le taux de substitution pour chacun des groupe anatomique (colonne 6).

Par rapport à l'ensemble du marché étudié, les génériques représentent 90'942 unités d'emballages (colonne 1) et les originaux substituables 262'551 unités d'emballages (colonne 2). Ensemble ils représentent 353'493 unités d'emballages, soit 19,4% des médicaments pris en charge par la CSS en 2003 pour leurs assurés domiciliés dans les cantons AG, VD et TI.

Le marché des génériques est représenté de façon très variable selon les groupes ATC de niveau 1. Les originaux substituables et les génériques se concentrent dans les médicaments concernant les groupes suivants :

- l'appareil locomoteur
- le système cardiovasculaire
- le système nerveux central
- l'appareil digestif
- les anti-infectieux systémiques
- et l'appareil respiratoire.

La présence des groupes B, D, G, H, P, S et V est négligeable.

Tableau 3.3.1 :

Taux de substitution en termes d'unités d'emballages selon le groupe anatomique principal (ATC niveau 1)

ATC Niveau 1	Génériques Nombre unités (emballages)	Originaux Substituables Nombre unités (emballages)	Marché étudié Nombre unités (emballages)	Part Génériques (%)	Part Originaux Substitu- ables (%)	Taux Substi- Tution (%)
	Colonne 1	Colonne 2	Colonne 3	Colonne 4	Colonne 5	Colonne 6
A: Appareil digestif	7'406	38'123	256'138	2.9%	14.9%	16.3%
B: Sang-organes hématopoïétiques	0	0	72'223	0.0%	0.0%	---
C: Système cardiovasculaire	14'712	56'926	257'958	5.7%	22.1%	20.5%
D: Dermatologie	1'810	7'491	125'087	1.4%	6.0%	19.5%
G: Système urogénital	421	959	66'937	0.6%	1.4%	30.5%
H: Hormones sauf sexuelles	119	377	28'800	0.4%	1.3%	24.0%
J: Anti-infectieux systémiques	15'636	19'028	86'602	18.1%	22.0%	45.1%
L: Antinéoplasiques- immunomodul.	871	2'779	11'377	7.7%	24.4%	23.9%
M: Appareil locomoteur	34'957	53'164	172'472	20.3%	30.8%	39.7%
N: Système nerveux central	7'036	58'772	366'236	1.9%	16.0%	10.7%
P: Antiparasitaires	149	1'573	5'626	2.6%	28.0%	8.7%
R: Appareil respiratoire	7'671	21'611	160'283	4.8%	13.5%	26.2%
S: Organes sensoriels	154	1'748	70'105	0.2%	2.5%	8.1%
V: Divers et sanitaires	0	0	145'403	0.0%	0.0%	---
Totaux	90'942	262'551	1'825'247	5.0%	14.4%	25.7%
Marché générique	353'493			19.4%		

Les médicaments concernant l'appareil locomoteur, le système cardiovasculaire, le système nerveux central et l'appareil digestif ont déjà été repérés comme les plus souvent prescrits dans l'ensemble du marché.

Les anti-infectieux systémiques constitue le groupe le mieux substitué (taux de substitution de 45,1%) suivi des médicaments de l'appareil locomoteur (taux de substitution de 39,7%).

Les antinéoplasiques et immunomodulateurs avec 23,9% de taux de substitution et les médicaments du système urogénital avec 30,5% représentent un petit marché dans notre collectif avec cependant un taux de substitution proche du taux moyen de 25,7%.

Par contre les médicaments du système nerveux central qui représentent le 20% du marché en terme de volume, sont moins substitués (taux de substitution de 10,5%).

Analyse en terme de valeur, montants des médicaments facturés

Le marché des génériques a aussi été étudié en termes de coûts de façon à le situer d'un point de vue économique dans l'ensemble du marché étudié. Le marché est subdivisé en trois catégories :

- les originaux substituables,
- les génériques
- et le reste du marché.

Dans cette dernière part, il se trouve aussi les médicaments très anciens ou ceux qui n'ont plus d'originaux sur le marché.

Le tableau 3.3.2 présente la part des génériques et des originaux substituables dans l'ensemble du marché étudié, en terme de valeur (colonne 2) et en terme de volume (colonne 5), ainsi que la part des génériques par rapport aux originaux substituables (colonne 3).

Tableau 3.3.2 :

Taux de substitution en terme de valeur et en terme de volume (report du tableau 3.3.1)

Catégorie de produits	Montants facturés (francs)	Part de la catégorie dans l'ensemble du marché étudié En terme de valeur (%)	Part de la catégorie dans le marché génériques + originaux substituables En terme de valeur (%)	Nombre d'unités (emballages)	Part de la catégorie dans l'ensemble du marché étudié En terme de volume (%)	Coût moyen par unité (francs par emballage)
	Colonne 1	Colonne 2	Colonne 3	Colonne 4	Colonne 5	Colonne 6
Génériques	2'971'564	3.4	19.2	90'942	5.0	32.70
Originaux substituables	12'479'545	14.0	80.8	262'551	14.4	47.55
<i>Sous-total Originaux substituables + Génériques</i>	<i>15'451'109</i>	<i>17.4</i>	<i>100.0</i>	<i>353'493</i>	<i>19.4</i>	<i>---</i>
Taux de substitution		19.2			25.7	
Reste du marché	73'499'875	82.6	---	1'471'754	80.6	49.95
Marché total	88'950'984	100.0	---	1'825'247	100.0	48.75

Les taux de substitution ont été calculé en terme de valeur (19,2%) et en terme de volume (25,7%). Cette différence de taux de substitution se retrouve dans le coût moyen par unité d'emballages nettement inférieure pour les génériques (32.70 francs) par rapport aux originaux substituables (47.55 francs) ainsi qu'au reste du marché (49.55 francs).

Ces résultats permettent de calculer une différence de prix entre les génériques et les originaux de 14.85 francs, ce qui correspond à une différence de prix relative de 31,2% de moins pour les génériques par rapport aux originaux substituables.

Le marché des génériques représente 2'971'564 francs et celui des originaux substituables 12'479'545 francs. Ensemble, ils représentent 17,4% du marché étudié en termes de dépenses pharmaceutiques et la part des originaux est encore nettement prépondérante par rapport à celle des génériques.

Calcul de l'économie réalisée par la substitution générique et du surcoût dû à la remise d'originaux substituables pour l'échantillon étudié

L'économie réalisée par la substitution générique se calcule en faisant la somme des différences de prix entre les génériques prescrits et le prix de leur original. Une première estimation de cette économie réalisée peut se calculer en multipliant la différence entre le coût moyen des génériques et le coût moyen des originaux substituables (14.85 francs) par le nombre d'unités de génériques prescrits (90'942 emballages), soit 1'350'489 francs. Vu que les données fournies ne permettent pas d'identifier les substitutions initiées par les pharmaciens, il n'est pas possible de calculer les rémunérations versées aux pharmaciens. Ces montants concernent uniquement la première substitution, ils correspondent à 40% de la différence de prix entre l'original et le générique et sont plafonnés à 21.60 francs. Il y a donc dans ce calcul une certaine surestimation de l'économie réalisée.

Le surcoût dû à la remise d'originaux substituables se calcule en faisant la somme des différences de prix entre les originaux substituables prescrits et leur générique le moins cher. Une première estimation de ce surcoût peut se calculer en multipliant la différence entre le coût moyen des génériques et le coût moyen des originaux substituables (14.85 francs) par le nombre d'unités d'originaux substituables prescrits (262'551 emballages), soit 3'898'882 francs.

Une deuxième façon de procéder (2^{ème} méthode) est de faire la somme des différences de coûts pour chaque prescription de génériques et d'originaux substituables. C'est cette deuxième méthode qui a été retenue pour l'étude. Les économies réalisées et le surcoût sont ainsi reportés dans le tableau 3.3.3.

Tableau 3.3.3 :

Calcul de l'économie réalisée par la substitution générique et du surcoût dû à la remise d'originaux substituables.

Catégorie de produits	Montants facturés (francs)	Économie réalisée par la substitution générique 1 ^{ère} méthode (francs)	Économie réalisée par la substitution générique 2 ^{ème} méthode (francs)	Surcoût dû à la prescription d'originaux substituables 1 ^{ère} méthode (francs)	Surcoût dû à la prescription d'originaux substituables 2 ^{ème} méthode (francs)
Génériques	2'971'564	1'350'489	1'138'742		
Originaux substituables	12'479'545			3'898'882	4'060'384
Reste du marché	73'499'875				
Marché total	88'950'984				
Rapport entre l'économie réalisée/le surcoût par rapport au marché total (%)		1.5%	1.3%	4.4%	4.6%

Avec les résultats obtenus précisément par le calcul des différences de prix de chaque dispensation concernant un générique ou un original substituable (2^{ème} méthode), l'économie réalisée par la substitution générique représente 1,3% des dépenses pharmaceutiques totales. Le surcoût dû à la prescription d'originaux substituables représente 4,6% des dépenses pharmaceutiques prises en charge par la caisse maladie.

Potentiel d'économie qui pourrait être réalisé en cas de substitution systématique

A ce stade, il est tentant de faire une estimation pour l'ensemble de la Suisse. Cependant si les trois cantons étudiés sont représentatifs de la diversité culturelle suisse, ils n'intègrent pas la dispensation médicale. La taux de substitution générique réalisé par les médecins dispensants, est un élément non quantifiable dans ce travail. Pour ne pas introduire une inconnue supplémentaire dans l'estimation du potentiel d'économie l'extrapolation est calculée seulement par rapport au canal de la pharmacie.

En faisant l'hypothèse que la même proportion d'originaux substituables se retrouve dans les décomptes des autres caisses maladie et dans les autres cantons, cela signifie que pour le marché des pharmacies pris en charge par l'AOS soit 2'765 millions de francs⁵⁷ en 2003, les

⁵⁷ 2'608 millions pour 94,3% des assurés via pharmacies et 1'287 millions via médecins. Pool de données - statistique santésuisse.

originaux substituables représentent 387 millions de francs (14%) le surcoût dû à la remise d'originaux substituables est estimé à 127 millions de francs (4,6%). Pour ce même canal, le marché des génériques extrapolé pour l'ensemble du canal de la pharmacie représente 94 millions de francs (3,4%) et l'économie réalisée est estimée à 36 millions de francs.

Taux de substitution selon les cantons

Les parts du marché des génériques, des originaux substituables ont été calculées pour chacun des trois cantons étudiés et les résultats sont présentés dans le tableau 3.3.4.

Tableau 3.3.4 :

Part de marché des génériques et des originaux substituables, selon les cantons en termes d'unités et en termes de dépense.

Catégorie	Nombre patients	Part des patients	Nombre d'unités emballages	Moyenne nombre unités emballages par patient	Part du marché en termes d'unités (%)	Part du marché dans le canton en termes d'unités (%)	Factures pharmacie (francs)	Moyenne dépenses par patient (francs)	Part du marché en termes de dépenses (%)	Part du marché dans le canton en termes de dépenses (%)	Coût moyen d'une unité emballage (francs)
Argovie											
Génériques			46'105	0.9	7.4%	1'376'301	26		4.5%		29.85
Originaux substituables			82'410	1.6	13.2%	3'917'067	74		12.9%		47.55
Reste du marché			497'303	9.4	79.5%	25'107'768	473		82.6%		50.50
Total/moyenne	53'098	48.5%	625'818	11.8	100.0%	30'401'136	573		100.0%		48.60
Tessin											
Génériques			10'968	0.5	2.0%	422'468	18		1.6%		38.50
Originaux substituables			97'188	4.2	17.7%	4'392'104	188		16.2%		45.20
Reste du marché			439'544	18.8	80.3%	22'311'922	954		82.3%		50.75
Total/moyenne	23'389	21.4%	547'700	23.4	100.0%	27'126'494	1160		100.0%		49.55
Vaud											
Génériques			33'869	1.0	5.2%	1'172'795	36		3.7%		34.65
Originaux substituables			82'953	2.5	12.7%	4'170'374	127		13.3%		50.25
Reste du marché			534'907	16.2	82.1%	26'080'185	791		83.0%		48.75
Total/moyenne	32'965	30.1%	651'729	19.8	100.0%	31'423'354	953		100.0%		48.20
AG + TI + VD											
Génériques			90'942	0.8	5.0%	2'971'564	27		3.3%		32.70
Originaux substituables			262'551	2.4	14.4%	12'479'545	114	14.0%			47.55
Reste du marché			1'471'754	13.4	80.6%	73'499'875	672	82.6%			49.95
Total/moyenne	109'452	100.0%	1'825'247	16.7	100.0%	88'950'984	813	100.0%			48.75

La lecture du tableau 3.3.4 montre que dans chacun des trois cantons, la part du marché des génériques et des originaux substituables, représente environ 18 à 20 % du marché en terme de volume, légèrement plus bas pour le canton de VD (17,9%) et légèrement plus élevé pour le canton AG (20,5%) et intermédiaire pour le Tessin (19,7%).

Le canton du TI présente la part de génériques la plus basse que ce soit en termes d'unités d'emballages (2,0%) ou en termes de dépenses (1,6%). Il présente aussi la part d'originaux substituables la plus élevée et donc un potentiel plus important de substitution générique. Par contre le canton de AG avec un taux de génériques légèrement plus élevé que celui du canton de VD alors que ces deux cantons présentent un taux d'originaux substituables relativement comparable en termes d'unités d'emballages 13,2% et 12,7%.

Pour conclure la présentation de ces disparités cantonales en matière de substitution générique, notons les différents taux de substitution enregistrés en termes d'unités d'emballages et en termes de montants facturés. Ils sont présentés dans le tableau 3.3.5.

Tableau 3.3.5 :

Taux de substitution en termes d'unités d'emballages et en termes de montants facturés dans les trois cantons étudiés.

Canton	Taux de substitution en termes d'unités d'emballages (%)	Taux de substitution en termes de Montants facturés (%)
Argovie	35.9	26.0
Tessin	10.1	8.8
Vaud	29.0	21.9
AG + TI + VD	25.7	19.2

Ces résultats montrent qu'il y a des variations selon les cantons. Cependant cela ne permet pas de caractériser les facteurs qui déterminent la substitution générique et c'est la raison pour laquelle une analyse statistique a été effectuée en utilisant plusieurs variables qui peuvent influencer la prescription de génériques.

3.4 Analyse des facteurs déterminants de la substitution générique

Cette analyse a été publiée et une copie est jointe en annexe⁽⁵⁴⁾

Decollogny Anne, Egli Yves, Halfon Patricia, Lufkin Thomas M. Determinants of generic drug substitution in Switzerland. BMC Health Services Research 2011; 11:17.

Les données sources contiennent 1'341'197 lignes de facturation. 298 groupes de substitution ont été constitués à partir des 10'888 produits pharmaceutiques répertoriés. Chaque groupe de substitution est caractérisé par son chef de groupe qui est le médicament original avec son principe actif, un dosage, une taille d'emballage et une voie d'administration. Chaque groupe de substitution comprend tous les génériques qui sont considérés comme des substituts du point de vue pharmaceutique ainsi que les éventuelles copies vendues sous licence. Finalement 273'797 prescriptions concernent soit un médicament générique soit un médicament original substituable.

Le montant des lignes facturées n'a pas été pris en compte dans la variable dépendante car le prix des originaux et les différences de prix entre les originaux et leurs génériques sont utilisés comme variables indépendantes de façon à pouvoir étudier leur impact sur la substitution générique.

Le nombre d'emballages indiqués dans chaque ligne de facturation n'a pas été pris en compte dans la variable dépendante car l'étude s'intéresse à savoir si les couples patient – médecin - pharmacien ont opté ou non pour le générique quel que soit le nombre de boîtes prescrites.

Dans le but d'uniformiser les données pour tous les patients et ne pas surestimer la substitution ou l'absence de substitution pour des situations comparables, les lignes semblables ont été agrégées. Ce sont les lignes qui présentent à la fois :

- les mêmes couples patient – médecin – pharmacien
- les mêmes produits - avec un pharmacode identique
- et le même résultat, c'est-à-dire substitution ou non substitution.

Il est très important de relever que si un même patient a eu plusieurs fois le même original substituable pendant l'année, la prescription n'a été prise en compte qu'une seule fois. Après cette agrégation, il est resté 186'569 prescriptions. Cela signifie aussi que les taux de substitution calculés dans cette nouvelle population ne seront pas comparables au taux de substitution calculés sur toutes les prescriptions de génériques et d'originaux substituables. Ces taux de substitution ne pourront donc pas être utilisés pour effectuer des extrapolations pour d'autres cantons.

Pour ne pas biaiser l'analyse des déterminants avec des cas exceptionnels, par exemple le déplacement du patient dans un autre canton, les factures concernant les médicaments qui

n'ont pas été prescrits, dispensés et facturés dans le même canton que celui du patient ont été exclues de l'étude. Il est ainsi resté 173'212 lignes de facturation à analysables.

Analyse univariée

Dans la première analyse descriptive et univariée, chaque variable est analysée sans tenir compte des autres variables. Les odds-ratio calculés par cette analyse permettent de voir l'effet direct de chacune des variables sur la substitution générique. Les résultats sont reproduits dans le tableau 3.4.1 : analyse descriptive et analyse logit univariée.

Pour les données étudiées, le taux de substitution global est de 31,3% avec une répartition des observations selon les trois cantons de 37,2% pour AG, 32,9% pour VD et 29,9% pour TI.

Les différences entre les taux de substitution dans les trois cantons sont importantes, AG : 43,3%, TI: 12,4% et VD : 35,0%

Les taux de substitution relatifs par rapport à AG sont :

$\frac{0,350}{0,433} = 80,8\%$ pour VD

0,433

$\frac{0,124}{0,433} = 28,6\%$ pour TI

0,433

Par rapport aux patients domiciliés dans le canton de AG, canton pris comme référence dans l'analyse avec un OR de 1, la probabilité de substituer est multipliée par :

- 0,706 dans le canton de VD
- 0,186 dans le canton du TI

La probabilité de substituer est donc diminuée dans le canton de VD et fortement réduite dans le canton du TI.

Des taux de substitution plus bas sont observés avec plusieurs variables indépendantes. Ce sont les facteurs qui ont un OR significativement < 1 , c'est-à-dire des OR dont le 95%CI du OR ne dépasse pas 1, ce sont :

- Les patientes femmes : les femmes présentent un taux de substitution de 31,1% par rapport à 31,7% pour les hommes. Pour les femmes le OR est de 0,972 par rapport à 1 pour les hommes pris comme référence dans l'analyse. Ces valeurs s'interprètent ainsi : pour une femme la probabilité relative de substituer par rapport à un homme est de 2,8% de moins que pour un homme ($1 - 0,972 = 0,028$). Dans l'hypothèse où les hommes substitueraient à 100% alors les femmes substitueraient à 97,2%. Dans notre étude,

seulement moins d'un tiers des patients substituent, donc la différence absolue est de 0,6% ($0,317 - 0,311 = 0,006$). Bien que la différence absolue soit faible, elle est significative. En effet, l'OR est considéré significativement < 1 lorsque le 95%CI du OR ne dépasse pas 1.

- Les patients âgés, c'est-à-dire de 80 ans et plus : Par rapport à la catégorie de référence de 60 à 79 ans, les patients de 80 ans et plus ont une probabilité relative de substituer de 13,2% en moins ($1 - 0,868 = 0,132$).
- Les patients avec une franchise à option « Optional health insurance deductibles » : Ces patients présentent une probabilité relative de substituer de 31,5% en moins par rapport aux patients avec la franchise standard ($1 - 0,685 = 0,315$).
- Les patients avec des traitements médicamenteux complexes : Les patients qui ont plus de 10 médicaments différents durant la même année présentent un taux de substitution de 28,0%. Avec un OR de 0,757 cela signifie une probabilité relative de substituer de 24,3% en moins ($1 - 0,757 = 0,243$) par rapport aux patients ayant 6 à 10 médicaments différents délivrés durant l'année (catégorie de référence). Plus le nombre de médicaments différents délivrés pendant la même année augmente plus le taux de substitution diminue. Ainsi le taux de substitution a encore diminué à 20,2% pour les patients ayant plus de 20 médicaments différents.
- Les médicaments facturés sur la base d'une prescription d'un hôpital : Les prescriptions des hôpitaux présentent un taux de substitution de 22,5% relativement bas et avec un OR de 0,603. Cela signifie que la probabilité relative de substituer est de 39,7% ($1 - 0,603 = 0,397$) inférieure à la référence. Il n'y a par contre pas de différence observée entre les généralistes et les spécialistes avec des taux de substitution de respectivement 31,4% et 31,0% et un OR non significatif.
- Les médicaments qui ne sont pas administrés par voie orale : On observe pour la voie topique et les voies parentérale, rectale et vaginale des taux de substitution de 28,5% (OR 0,817) et de 27,3% (OR 0,769). Pour les médicaments à inhaler, par voie nasale et ophtalmique, le taux de substitution est encore plus faible avec 4,6% (OR 0,099).
- Les groupes de substitution qui ont un original avec une forme galénique particulière ou ayant au moins un produit vendu sous licence.

Des taux de substitution plus élevés sont observés :

- Chez les patients jeunes,
- Dans les groupes de substitution qui ont plusieurs génériques ou beaucoup de patients
- Lorsqu'il y a de grandes différences de prix relatives
- Lorsqu'il y a des tailles d'emballages variables

Tableau 3.4.1 : analyse descriptive et analyse logit univariée

	Fréquence	Taux de substitution	Odds ratio	95%CI pour le odds ratio	
RESULTAT - VARIABLE DEPENDANTE Médicament générique (oui=1, non=0)	0.313				
CANTONS					
AG (référence)	0.372	0.433			
VD	0.329	0.350	0.706	[0.689, 0.722]	
TI	0.299	0.124	0.186	[0.181, 0.192]	
VARIABLES PATIENTS					
Sexe					
masculin (référence)	0.378	0.317			
feminine	0.622	0.311	0.972	[0.952, 0.993]	
Age (5 catégories):					
0-19	0.100	0.411	2.057	[1.986, 2.131]	
20-39	0.158	0.410	2.050	[1.989, 2.112]	
40-59	0.250	0.344	1.543	[1.502, 1.585]	
60-79 (référence)	0.356	0.254			
80+	0.136	0.228	0.868	[0.838, 0.900]	
Assurance maladie avec "optional déductible"					
non (référence)	0.619	0.344			
Oui	0.381	0.264	0.685	[0.671, 0.700]	
Participation "out-of-pocket"					
non (référence)	0.396	0.241			
Oui	0.604	0.361	1.777	[1.740, 1.816]	
Complexité traitements médicamenteux					
1 - 5 médicaments	0.215	0.424	1.429	[1.390, 1.469]	
6 -10 médicaments (référence)	0.290	0.340			
11 -15 médicaments	0.223	0.280	0.757	[0.735, 0.779]	
16 – 20 médicaments	0.139	0.246	0.634	[0.613, 0.657]	
21 médicaments et plus	0.133	0.202	0.491	[0.473, 0.509]	
VARIABLES MEDECINS					
Prescription d'un médecin spécialiste					
non (référence)	0.777	0.314			
Oui	0.223	0.310	0.978	[0.955, 1.003]	
Prescription d'un hôpital					
non (référence)	0.880	0.325			
Oui	0.120	0.225	0.603	[0.583, 0.624]	
Variables des groupes de substitution					
Nombre de génériques					
1-2 (référence)	0.333	0.153			
3-4	0.260	0.374	3.322	[3.225, 3.422]	
5-6	0.298	0.415	3.934	[3.823, 4.049]	
7+	0.110	0.382	3.430	[3.305, 3.559]	
Nombre de patients traités:					
1-1000 (reference)	0.361	0.263			
1001-2000	0.259	0.322	1.334	[1.299, 1.370]	
2001-3000	0.122	0.223	0.803	[0.774, 0.834]	
3001+	0.257	0.418	2.017	[1.965, 2.070]	
Prix de l'original:					
	0.189	0.327	1.000	[0.969, 1.031]	

1st quintile					
2 nd quintile	0.165	0.251	0.689	[0.666,	0.713]
3rd quintile (référence)	0.239	0.327			
4th quintile	0.187	0.328	1.002	[0.972,	1.034]
5th quintile	0.220	0.321	0.972	[0.943,	1.001]
Différence de prix relative:					
1st quintile	0.188	0.200	0.599	[0.578,	0.620]
2 nd quintile	0.200	0.347	1.267	[1.227,	1.308]
3rd quintile (reference)	0.206	0.295			
4th quintile	0.204	0.301	1.029	[0.996,	1.062]
5th quintile	0.203	0.416	1.701	[1.649,	1.754]
Mode d'administration:					
Oral (référence)	0.839	0.328			
Topique	0.095	0.285	0.817	[0.788,	0.847]
Inhalation, nasal & ophthalmique	0.032	0.046	0.099	[0.087,	0.112]
Parentéral, rectal & vaginal	0.034	0.273	0.769	[0.726,	0.815]
Original avec une forme galénique spéciale :					
Non (référence)	0.862	0.338			
Oui	0.138	0.160	0.373	[0.359,	0.386]
Au moins un produit vendu sous licence:					
Non (référence)	0.818	0.316			
Oui	0.182	0.300	0.929	[0.904,	0.954]
Tailles d'emballages multiples:					
Non (référence)	0.575	0.294			
Oui	0.425	0.339	1.232	[1.207,	1.258]
Observations	173212				

Analyses multivariées

Les résultats des analyses multivariées sont reportés dans le tableau 3.4.2 Déterminants de l'utilisation de générique (régression logistique).

Une première régression logistique multivariée avec seulement les variables des patients et les cantons donnent des résultats similaires à l'analyse univariée, sauf pour la variable franchise (tableau 3.4.2, modèle A).

Des franchises élevées sont associées à de faibles taux de substitution générique dans l'analyse univariée alors que des taux de substitution plus élevés sont calculés dans l'analyse multivariée. Cette différence dans les résultats peut s'expliquer par la liaison avec la variable âge. En effet les patients les plus jeunes ont les taux de substitution les plus élevés (respectivement 41,1% et 41,0% dans les catégories 0 à 19 ans et 20 à 39 ans, tableau 4.1) et ces jeunes ont une franchise standard (>90%) par rapport aux adultes (<60%)

D'autres facteurs, tels que la complexité des traitements, peuvent influencer aussi bien le choix de la franchise et le comportement par rapport à la substitution. Parmi le groupe de patients le plus âgé, la participation « out-of-pocket » a moins favorisé la substitution générique.

Ce sont les cantons qui exercent l'influence la plus forte sur les taux de substitution. L'influence de l'âge agit aussi différemment selon les cantons. Dans le canton de VD, les taux de substitution sont plus élevés chez les jeunes et plus bas chez les plus âgés. Cette relation inverse entre l'âge et les taux de substitution est moins prononcée au TI où les taux sont uniformément bas. La substitution générique suite à une prescription d'un hôpital est particulièrement faible au TI. Aussi bien au TI que dans le canton de VD la participation « out-of-pocket » a un effet moins marqué sur la substitution.

Le modèle A a passé le test Hosmer-Lemeshow avec une valeur p de 0,83. Ce test permet de comparer ce qui est prédit par le modèle à ce qui observé sur l'échantillon, il permet de vérifier si le modèle reflète bien la situation, c'est un concept similaire au χ^2 de comparaison d'une distribution observée à une distribution théorique. De façon simplifiée nous pouvons dire que le programme de calcul coupe l'échantillon en 10 groupes par ordre croissant. Ensuite il calcule le taux de prédiction correcte par sous-groupe par rapport à l'échantillon souche.

La prise en compte de l'hétérogénéité des groupes de substitution n'a pas modifié de façon significative les tendances observées, par contre cela a permis d'augmenter le pouvoir discriminatoire du modèle. En effet, l'aire sous la courbe ROC a passé de 69,9% à 81,1%

(Tableau 3.4.2, modèle A vs modèle B). Ceci montre que les caractéristiques d'un groupe de substitution et du médicament générique donné peut avoir un impact significatif sur le taux de substitution.

Dans le dernier modèle C, les groupes de substitution ont été remplacés par les caractéristiques des groupes de substitution de façon à « identifier » les attributs des médicaments qui peuvent influencer la substitution. Le modèle C ainsi obtenu a une performance prédictive comparable au modèle B avec une aire sous la courbe ROC de 79% (Tableau 3.4.2, modèle C).

Les médicaments avec des formes galéniques qui ne s'administrent pas par voie orale ont des taux de substitution toujours inférieurs à celui des formes avec administration par voie orale et de façon significative car avec un coefficient significativement < 0 .

Les variables qui décrivent le marché ont un effet important sur les taux de substitution. En effet, le nombre de patients traités, le nombre de génériques disponibles dans le groupe de substitution et des économies relatives plus grandes augmentent les taux de substitution.

Par contre la multiplication des formes disponibles pour l'original, telles que différentes formes galéniques, diverses tailles d'emballages, ainsi que d'autres présentations vendues sous licence ont un effet barrière sur la substitution générique.

Tableau 3.4.2 : Déterminants de l'utilisation de générique (régression logistique)

	Model A Cantons and patients variables	Model B Model A + substitution groups dummies	Model C Model A + substitution groups variables
	Coeff. [95%CI]	Coeff. [95%CI]	Coeff. [95%CI]
CANTON: AG (référence)			
VD	-0.253 [-0.31,-0.20]	-0.247 [-0.31,-0.19]	-0.248 [-0.31,-0.19]
TI	-1.391 [-1.46,-1.32]	-1.459 [-1.53,-1.39]	-1.463 [-1.53,-1.39]
Variables patients			
Femmes	0.023 [0.00,0.05]	0.031 [0.01,0.06]	0.017 [-0.01,0.04]
Age:			
0-19	0.340 [0.24,0.44]	0.238 [0.12,0.36]	0.207 [0.09,0.32]
20-39	0.291 [0.22,0.36]	0.101 [0.02,0.18]	0.127 [0.05,0.21]
40-59	0.237 [0.18,0.30]	0.158 [0.09,0.22]	0.164 [0.10,0.23]
60-79 (référence)			
80+	-0.135 [-0.21,-0.06]	-0.018 [-0.10,0.06]	-0.041 [-0.12,0.04]
Age 0-19 VD	0.199 [0.12,0.28]	-0.004 [-0.10,0.09]	0.086 [-0.00,0.18]
Age 20-39 VD	0.026 [-0.05,0.10]	0.055 [-0.02,0.14]	0.051 [-0.03,0.13]
Age 40-59 VD	-0.058 [-0.12,0.01]	-0.051 [-0.12,0.02]	-0.046 [-0.11,0.02]
Age 80+ VD	0.185 [0.10,0.27]	0.194 [0.10,0.29]	0.211 [0.12,0.30]
Age 0-19 TI	-0.437 [-0.58,-0.30]	-0.548 [-0.70,-0.40]	-0.484 [-0.63,-0.34]
Age 20-39 TI	-0.160 [-0.26,-0.06]	-0.176 [-0.28,-0.07]	-0.168 [-0.27,-0.07]
Age 40-59 TI	-0.208 [-0.29,-0.13]	-0.192 [-0.28,-0.11]	-0.189 [-0.27,-0.10]
Age 80+ TI	0.095 [-0.01,0.20]	0.075 [-0.03,0.18]	0.098 [-0.01,0.20]
Franchise à option	0.065 [0.04,0.09]	0.039 [0.01,0.07]	0.043 [0.02,0.07]
Out-of-pocket participation	0.233 [0.18,0.28]	0.146 [0.09,0.20]	0.178 [0.12,0.23]
Out-of-pocket participation age 0-19	0.084 [-0.02,0.19]	0.069 [-0.04,0.18]	0.043 [-0.07,0.15]
Out-of-pocket participation age 20-39	0.205 [0.13,0.28]	0.165 [0.08,0.25]	0.139 [0.06,0.22]
Out-of-pocket participation age 40-59	0.052 [-0.01,0.11]	-0.020 [-0.09,0.05]	-0.025 [-0.09,0.04]
Out-of-pocket participation age 80+	-0.161 [-0.24,-0.09]	-0.150 [-0.23,-0.07]	-0.136 [-0.22,-0.05]
Out-of-pocket participation Vaud	-0.062 [-0.12,-0.01]	-0.066 [-0.12,-0.01]	-0.067 [-0.12,-0.01]
Out-of-pocket participation Ticino	-0.107 [-0.18,-0.04]	-0.097 [-0.17,-0.02]	-0.116 [-0.19,-0.04]
Complexité du traitement: 1-5 médicaments	0.112 [0.08,0.14]	0.096 [0.06,0.13]	0.082 [0.05,0.11]
6-10 médicaments (référence)			
11-15 médicaments	-0.063 [-0.09,-0.03]	-0.055 [-0.09,-0.02]	-0.055 [-0.09,-0.02]
16-20 médicaments	-0.089 [-0.13,-0.05]	-0.101 [-0.14,-0.06]	-0.102 [-0.14,-0.06]
21+ médicaments	-0.186 [-0.23,-0.14]	-0.175 [-0.22,-0.13]	-0.174 [-0.22,-0.13]
Variables médecins			
Spécialiste	-0.245 [-0.27,-0.22]	-0.203 [-0.23,-0.17]	-0.194 [-0.22,-0.16]
Hospitalier AG	-0.871 [-0.93,-0.81]	-1.125 [-1.19,-1.06]	-1.101 [-1.17,-1.04]
Hospitalier VD	-0.344 [-0.40,-0.29]	-0.559 [-0.62,-0.50]	-0.571 [-0.63,-0.51]
Hospitalier TI	-0.737 [-0.84,-0.63]	-0.778 [-0.89,-0.67]	-0.756 [-0.86,-0.65]
Variables groupes de substitution:			
Nombre de génériques: 1-2 (référence)			
3-4			0.506 [0.46,0.55]
5-6			0.745 [0.70,0.79]
7+			0.522 [0.46,0.58]

Nombre de patients traités: 1-1000 (référence)			
1001-2000			0.109 [0.07,0.15]
2001-3000			0.412 [0.35,0.47]
3001+			0.013 [-0.03,0.06]
Prix de l'original: 1st quintile			0.181 [0.13,0.23]
2nd quintile			-0.006 [-0.07,0.05]
3rd quintile (référence)			
4th quintile			0.072 [0.03,0.12]
5th quintile			-0.064 [-0.12,-0.01]
Différence de prix relative: 1st quintile			-0.303 [-0.35,-0.25]
2nd quintile			-0.167 [-0.21,-0.12]
3rd quintile (référence)			
4th quintile			0.026 [-0.02,0.07]
5th quintile			0.219 [0.16,0.28]
Mode d'administration: Oral (référence)			
Topique			-0.644 [-0.71,-0.57]
Inhalation, nasal & ophtalmique			-1.329 [-2.05,-0.61]
Parentéral, rectal & vaginal			-0.676 [-0.76,-0.59]
Original avec une forme galénique spéciale			-0.476 [-0.55,-0.41]
Au moins un médicament vendu sous licence			-0.309 [-0.36,-0.26]
Tailles d'emballages multiples			-0.233 [-0.27,-0.19]
Constant	-0.554 [-0.60,-0.50]	0.717 [0.64,0.80]	-0.289 [-0.38,-0.20]
Substitution groups dummies	No	Yes	No
3 char. ATC codes dummies	No	No	Yes
Pseudo-R-squared	0.089	0.229	0.194
AIC	196348.996	166596.964	173677.073
BIC	196670.989	169867.202	174542.429
Area under ROC curve	0.699	0.811	0.791
Hosmer-Lemeshow chi2	4.295	101.676	139.595
Prob > chi2	0.830	0.000	0.000
Observations	173212.000	173212.000	173212.000

Les effets marginaux de chaque facteur sont reportés dans le Tableau 3.4.3 : Effets marginaux (régression logistique – modèle C).

L'impact négatif de l'état de santé est plutôt faible. En effet la prescription de 11 à 15 médicaments différents durant l'année provoque une diminution de -0,9 % du taux de substitution. Cette baisse passe à -2,9% lorsqu'il y a plus de 20 médicaments différents délivrés pendant la même année.

L'effet négatif de l'âge combiné à la complexité des traitements n'excède pas -3% sur le taux de substitution

Bien que le montant de la franchise et le montant de la participation aient été associés à une augmentation de l'utilisation de génériques, leur effet marginal restent modérés :

- 0,7 % pour les franchises non-standard
- 2,3 % pour les patients qui n'ont pas atteint leur plafond de participation.

Cependant, les facteurs associés au marché ont une influence importante sur la substitution générique. Les effets marginaux peuvent être positifs ou négatifs selon les cas.

Des effets positifs sont observés avec :

- l'augmentation de la taille du marché,
- le nombre de génériques pour un même produit original
- l'augmentation de l'économie relative entre l'original et le générique.
 - Un millier de patients en plus correspond à une augmentation du taux de substitution de +1,8% (catégorie 1001 à 2000 patients) à +7,1% (catégorie 2001 à 3000 patients).
 - L'introduction de nouveaux génériques sur le marché correspond à une augmentation du taux de substitution de +8,3% (en présence de 3 ou 4 génériques) à +12% (en présence de 5 ou 6 génériques). L'effet se tasse après l'introduction de 7 génériques et plus.
 - A partir du 5^{ème} quintile, chaque passage à un quintile d'économie relative supérieure fournit en moyenne une augmentation du taux de substitution de +1,5%.

Par contre la diversification des spécialités au niveau de l'offre ont des effets fortement négatifs sur la substitution générique et amène des baisses du taux de substitution, de respectivement :

- -7,7% en présence d'une forme galénique spéciale pour l'original
- -5,1% en cas de commercialisation d'une copie sous licence
- -3,9% en présence d'une multiplicité des tailles d'emballage.

Ce sont finalement les pratiques de prescription et les cantons qui ont l'impact le plus important sur la substitution :

Les prescriptions de génériques ont été mesurées selon le type de prescripteurs, c'est-à-dire écrites par des médecins pratiquant à l'hôpital ou des spécialistes relativement aux médecins généralistes. La diminution du taux de substitution est importante :

- 13,1% pour les prescriptions issues des médecins hospitaliers
- 3,2% pour les spécialistes.

L'effet du canton est celui qui a le plus grand impact sur la substitution générique. L'impact du canton du Tessin est de -26% et celui du canton de Vaud de – 4% par rapport au canton d'Argovie pris comme canton de référence.

Parmi les médicaments substituables inclus dans l'étude, seule la carbamazépine est considérée avoir un indice thérapeutique étroit selon la liste publiée par la FDA⁽⁵⁵⁾. Elle s'est retrouvée dans le 13^{ème} percentile des odds de substitution, ce qui est plutôt bas.

Tableau 3.4.3 : Effets marginaux (régression logistique – modèle C)

	Marginal effect	95%CI
CANTON		
AG (référence)		
VD	-0.040	[-0.045 -0.034]
TI	-0.260	[-0.265 -0.255]
Variables des patients		
Femese	0.003	[-0.001 0.007]
Age:		
0-19	0.031	[0.022 0.040]
20-39	0.035	[0.028 0.041]
40-59	0.016	[0.011 0.022]
60-79 (référence)		
80+	-0.005	[-0.013 0.002]
Franchises à option	0.007	[0.003 0.012]
Out-of-pocket participation	0.023	[0.018 0.028]
Complexité du traitement:		
1-5 médicaments	0.014	[0.009 0.020]
6-10 médicaments (référence)		
11-15 médicaments	-0.009	[-0.015 -0.004]
16-20 médicaments	-0.017	[-0.024 -0.010]
21+ médicaments	-0.029	[-0.037 -0.021]
Variables des médecins		
Spécialiste	-0.032	[-0.037 -0.027]
Hospitalier	-0.131	[-0.137 -0.125]
Variables des groupes de substitution		
Nombre de génériques:		
1-2 (référence)		
3-4	0.083	[0.075 0.090]
5-6	0.125	[0.118 0.133]
7+	0.085	[0.076 0.095]
Nombre de patients traités:		
1-1000 (référence)		
1001-2000	0.018	[0.012 0.025]
2001-3000	0.071	[0.060 0.082]
3001+	0.002	[-0.006 0.010]
Prix de l'original substituable:		
1st quintile	0.031	[0.023 0.039]
2nd quintile	-0.001	[-0.011 0.009]
3rd quintile (référence)		
4th quintile	0.012	[0.004 0.020]
5th quintile	-0.011	[-0.019 -0.002]
Différence de prix relative:		
1st quintile	-0.050	[-0.058 -0.042]
2nd quintile	-0.028	[-0.036 -0.020]
3rd quintile (référence)		
4th quintile	0.004	[-0.004 0.013]
5th quintile	0.038	[0.028 0.048]
Original avec une forme galénique spéciale	-0.077	[-0.088 -0.066]
Au moins un médicament vendu sous licence	-0.051	[-0.058 -0.043]
Tailles d'emballages multiples	-0.039	[-0.045 -0.032]

Notes:

* p < 0.05 ** p < 0.01 *** p < 0.001

4 Discussion

Choix du sujet :

La part des dépenses de santé dans le budget du pays tend à croître depuis plusieurs décennies avec des conséquences lourdes sur le budget des ménages c'est-à-dire l'augmentation régulière des primes d'assurance maladie. Cette tendance risque à terme de favoriser l'aléa moral, c'est-à-dire un comportement qui cherche à bénéficier d'un maximum de prestations, même si elles ne sont pas vraiment nécessaires, de façon à compenser le paiement des primes au détriment de l'objectif de la solidarité.

Les médicaments, qui contribuent pour plus de 20% aux dépenses de santé prises en charge par l'AOS, sont régulièrement mis sous la loupe pour trouver un moyen de faire des économies. Pour ce faire, plusieurs pistes sont envisagées, notamment la possibilité de limiter aux médicaments essentiels le nombre de produits pris en charge par l'AOS. Cette mesure s'apparenterait cependant à un rationnement explicite étant donné qu'elle diminuerait l'accès à des traitements modernes et qu'elle toucherait tout particulièrement les personnes qui n'ont pas les moyens financiers de contracter une assurance complémentaire. De nouvelles pressions sur les prix pourraient être mises en application avec toutefois le risque de voir que certains produits, notamment ceux qui ont un petit marché, ne soient plus commercialisés en Suisse. Le renoncement à la commercialisation peut aussi devenir un levier pour les fabricants dans les négociations de prix, tout particulièrement lorsqu'il s'agit d'indications graves pour lesquelles il n'y a pas de traitements de remplacement. Les génériques, moins chers que les médicaments originaux ayant perdu leur brevet, sont reconnus comme une mesure opportune pour diminuer les dépenses pharmaceutiques, sans pour autant diminuer l'accès aux traitements. En effet, dans une large mesure, la substitution générique ne péjore pas la qualité des soins vu qu'il s'agit de la même substance thérapeutique qui est prescrite à un prix plus avantageux. Une réserve doit cependant être faite, dans quelques cas particuliers, pour les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite ou lors d'indications sévères. C'est par exemple le cas lorsqu'un échec thérapeutique peut mettre en péril le patient ou engendrer des frais supplémentaires très importants, par exemple dans le suivi de l'immunosuppression après une transplantation d'organe, ou amener des conséquences graves en cas de perte de contrôle du traitement notamment dans le traitement de l'épilepsie.

L'intérêt économique de la substitution générique étant reconnu et le cadre sécuritaire étant défini, il est maintenant important de calculer l'économie qui est réalisée en Suisse ainsi que l'économie supplémentaire qui pourrait encore être récupérée dans le secteur ambulatoire en substituant systématiquement les médicaments originaux substituables. Des mesures gouvernementales peuvent influencer la substitution générique et il est nécessaire de disposer d'une analyse des facteurs qui peuvent freiner ou favoriser la substitution. La mesure de l'impact de ces facteurs peut présager de l'utilité de nouvelles dispositions gouvernementales.

L'étude se concentre sur trois cantons, AG, TI et VD, chacun étant représentatif d'une région linguistique de Suisse. Les données sources datent de 2003 qui est une année relativement stable en ce qui concerne les prix des médicaments originaux et ceux des génériques. Cette période est aussi un moment charnière dans l'histoire des génériques en Suisse, tout à fait approprié pour établir un premier bilan après l'entrée en vigueur du droit de substituer octroyé aux pharmaciens en 2001 et avant l'introduction de la quote-part différenciée en 2006.

Cette période a aussi l'avantage de présenter un bon potentiel pour la substitution générique, ce qui permet d'analyser un grand nombre de dispensations de médicaments originaux substituables et de disposer d'un matériel suffisant pour étudier les facteurs qui freinent la substitution générique et qui favorisent la remise d'originaux substituables.

Il est important de noter que le potentiel du marché des génériques augmente chaque année avec de plus en plus de brevets qui arrivent à échéance. Durant cette dernière décennie nous avons vu l'arrivée des génériques des statines, des antidépresseurs et des inhibiteurs de la pompe à protons qui représentent de très gros marchés. Si ce sont plus particulièrement les médicaments dits chimiques qui ont perdu leurs brevets durant cette période, nous observons depuis deux ou trois ans l'arrivée des produits de substitution des médicaments biotechnologiques, alors désignés biosimilaires. Ainsi, notre étude est aussi un premier jalon pour ce marché constitué de produits très coûteux et dont la substitution devrait amener des économies d'autant plus indispensables que substantielles. Donc, toutes ces raisons justifient d'étudier dans notre contexte suisse les facteurs qui influencent la substitution générique et de les mettre en regard des résultats obtenus dans d'autres pays de façon à trouver la meilleure solution pour garder une offre de produits efficaces et suffisamment large pour répondre aux besoins des patients.

Matériel et méthodes :

Il est d'une part important de tenir compte des cas où la substitution n'est pas adaptée ou lorsqu'elle représente des risques pour le patient. Le cas des médicaments avec une marge thérapeutique étroite ainsi que les indications comportant des risques ont déjà été évoqués. Par ailleurs notre travail a mis un accent particulier sur la substituabilité des produits d'un point de vue pharmaceutique. Cela a consisté à prendre en compte les critères de substituabilité pour chacun des produits, par rapport au dosage, à la forme galénique et au nombre de doses contenues dans l'emballage. Ce degré de précision est indispensable pour identifier des freins à la substitution dans un groupe thérapeutique, notamment des substitutions impossibles dues à des formes galéniques ou des conditionnements particuliers. C'est la condition requise pour rendre l'analyse crédible et cela a permis d'identifier des anomalies manifestes dans la liste des génériques de l'année étudiée. C'est ici l'occasion de mentionner l'importance de mettre en place des critères pertinents pour le suivi de l'adéquation des génériques mis sur le marché et pris en charge par l'AOS.

Il est nécessaire de passer le cap des analyses globales et de reconnaître l'importance de pouvoir étudier des données individuelles. Ces données sont déjà disponibles auprès des caisses maladie, elles sont issues du processus de facturation des pharmacies et leur récolte ne nécessite pas de temps supplémentaire pour les prescripteurs. L'analyse des données individuelles est un apport manifeste pour permettre de caractériser les facteurs qui influencent la substitution générique. C'est le seul moyen de mettre les attributs des produits pharmaceutiques directement en regard des variables des patients. Il est aussi indispensable d'investiguer sérieusement s'il y a des freins individuels majeurs du point de vue des patients. L'étude a ainsi pu prendre en compte la complexité des traitements de chacun des patients. Cela a nécessité le codage des médicaments selon leur indication thérapeutique et ce qui a permis de confirmer la praticabilité de la codification ATC de niveau 4 pour évaluer la complexité des traitements pharmaceutiques.

Il est indispensable d'aller au-delà des moyennes et des médianes en ce qui concerne l'analyse des factures pharmaceutiques et ceci d'autant plus que le marché de la santé ne correspond à des distributions gaussiennes. Le fait d'attribuer une différence de prix globale à chaque prescription amène des imprécisions importantes. Par ailleurs cela ne permet pas d'identifier les cas où la remise d'originaux substituables est malgré tout nécessaire et les cas où la substitution générique est pertinente. En effet, la validation des prix des médicaments ainsi que le calcul des différences de prix entre les originaux et les génériques nécessite de tenir compte

du nombre de doses thérapeutiques dans les emballages. Par ailleurs, il est primordial d'évaluer d'un point de vue pharmaceutique la pertinence de doses supplémentaires dans un emballage par rapport à des durées de traitement reconnues comme adéquates. Ainsi, il est judicieux de tenir compte de la perte de valeur d'un produit qui contient moins de doses unitaires que l'original et qui nécessite alors la remise de deux boîtes. Ces considérations ont aussi tenu compte de l'usage chronique de certaines substances par rapport à un usage de courte durée pour d'autres principes actifs.

D'importantes variations dans les dépenses pharmaceutiques par patient ont été observées entre les trois cantons étudiés, tant du point de vue du nombre d'unités d'emballages que des montants facturés. Il n'est cependant pas raisonnable de formuler des conclusions hâtives sans prendre en compte les caractéristiques des patients. En effet, une analyse approfondie a montré que les caractéristiques démographiques des assurés ne sont pas comparables dans les trois cantons étudiés. De plus, elles ne sont pas représentatives des populations de chacun de ces cantons. Par exemple la proportion de femmes est plus importante dans le collectif étudié, globalement de 3,8%, par rapport à l'ensemble des assurés de chacun des cantons et une proportion de personnes âgées est prépondérante dans le canton du Tessin. Ces différences amènent aussi des besoins thérapeutiques différents.

Ces préliminaires ont donc guidé notre réflexion pour le choix de la méthode d'analyse statistique de façon à pouvoir estimer, les effets de chacun des facteurs tout en tenant compte de l'impact qu'ils ont les uns par rapport aux autres. La présente étude est partie du constat qu'il y a une économie potentielle pouvant être réalisée par la substitution générique et qu'elle rencontre cependant des freins. Ces freins sont de différentes natures et concernent plusieurs acteurs, les patients, les prescripteurs et l'industrie. Le problème est multifactoriel et pour y répondre Le modèle de régression logistique multivarié a permis de dépasser le concept simplificateur de l'effet du canton et il a donné les moyens de cerner de façon plus objective l'impact de la variété des caractéristiques des patients, l'influence de la spécialité et du lieu d'activité des médecins ainsi que l'emprise de l'offre pharmaceutique sur la substitution générique.

Choix des variables :

Le faisceau de données disponibles ou déduites des informations reçues a permis de sélectionner des variables originales pour mesurer leur impact sur la substitution générique. En ce qui concerne les patients ce sont les données administratives qui ont été analysées, telles que la participation financière aux dépenses et le choix du niveau de franchise. En effet le choix d'une franchise plus élevée que le minimum standard peut rendre compte de la façon dont un individu considère son risque individuel de devoir recourir à des prestations de santé.

Le niveau des dépenses pharmaceutiques et le nombre d'unités d'emballages n'ont pas été pris en considération pour caractériser les patients. En effet, ils ne reflètent pas objectivement les consommations des patients étant donné que les prix des médicaments sont très variables selon les groupes thérapeutiques et que des grandeurs d'emballages différentes pour un même médicament peuvent biaiser l'analyse.

La variable qui rend compte du nombre de médecins ayant prescrit un médicament à chacun des patients n'a pas été utilisée car une prise en charge dans une polyclinique ou un service ambulatoire hospitalier peut amener un patient à consulter plusieurs médecins différents pour le même épisode thérapeutique. Par ailleurs, l'information disponible sur les prescripteurs n'a pas permis d'identifier quels sont les médecins qui ont à la fois une activité indépendante et une pratique en milieu hospitalier.

Pour caractériser la complexité des traitements médicamenteux le choix s'est porté sur le décompte du nombre de médicaments appartenant à des groupes thérapeutiques différents et elle a tenu compte du nombre de groupe ATC de niveau 4 représentés par l'ensemble des médicaments dispensés à chacun des patients.

Les caractéristiques du marché pharmaceutique ont pu être analysées de façon très détaillée avec des variables qui permettent de confirmer l'influence des stratégies des fabricants pour minimiser la concurrence des génériques à l'échéance du brevet du médicament original.

Le nombre de génériques disponibles pour un même original est un des aspects étudiés ainsi que la taille du marché. Pour ce faire c'est le nombre de patients traités par le médicament qui a été retenu, de façon à ce que ni le prix du médicament ni le nombre de doses thérapeutiques dans les emballages n'influencent l'estimation du marché.

La voie d'administration a aussi été analysée de façon à évaluer si le mode d'administration peut influencer la substitution générique.

Mesure du résultat :

La mesure du taux de substitution peut se faire en calculant le ratio d'unités d'emballages ou des dépenses en génériques par rapport au marché des génériques et des originaux substituables. Cette méthode permet d'estimer le taux de substitution en terme de volume ou en terme de valeur. Cette approche est intéressante pour mesurer globalement les économies réalisées et les économies qui pourraient encore être faites. Cependant, pour analyser l'impact des facteurs qui déterminent la substitution, il est préférable de considérer avec le même poids toute substitution, quels que soient la taille de l'emballage ou le prix du médicament concerné. Ainsi, c'est le fait de ne pas avoir substitué un original substituable ou le fait d'avoir reçu un générique qui ont été pris en compte dans l'étude des déterminants de la substitution. Cette étude a donc porté spécifiquement sur les prescriptions de génériques et d'originaux substituables.

Résultats :

L'analyse des factures de pharmacie établies en 2003, concernent un nombre représentatif d'assurés domiciliés dans trois cantons, AG, TI et VD chaque canton peut être considéré comme représentatif d'une région linguistique sauf en ce qui concerne les cantons qui autorisent la dispensation médicale. Les résultats préliminaires montrent des taux de substitution très variables dans les trois cantons étudiés, alors que la part du marché des originaux substituables et de leurs génériques est relativement constante, environ 20%, dans chacun des cantons. Cela suggère que la différence dans la prescription entre les cantons réside dans la décision de substituer un original substituable et pas dans le transfert des prescriptions dans la catégorie des médicaments encore protégés par un brevet et pour lesquels il n'y a pas encore de génériques.

Selon les données IMS le marché des génériques en Suisse a représenté environ 4% du marché total en 2003. Dans notre étude les génériques ont représenté globalement 3,4% du marché en termes de coûts. Cela montre une convergence des estimations si l'on tient compte que l'IMS utilise les prix de fabrique et que notre étude a considéré les prix publics. Par ailleurs, l'IMS tient compte de l'ensemble du marché alors que notre étude a pris en compte les produits pharmaceutiques pris en charge par l'assurance et qu'il englobent aussi des produits sanitaires. Dans la population source étudiée, les produits sanitaires représentent un peu plus de 4% des dépenses pharmaceutiques prises en charge par l'AOS.

Dans nos données source, la part des originaux substituables (74%) est nettement supérieure à la part des génériques (26%), cela confirme qu'il y a encore un potentiel important d'économies à réaliser par la substitution générique en 2003 et l'économie en termes de coûts représente 4,6% du total des dépenses pharmaceutiques. Ce taux est nettement plus élevé que l'estimation de la réduction de coût de 2,9% publiée par Interpharma avec une économie estimée à 150 millions de francs pour 2003⁽³⁾. Cette différence s'explique du fait que l'estimation se fait avec les prix de fabrique et que c'est la totalité du marché qui est pris en compte. Ce constat montre qu'il est important de pouvoir disposer de données individuelles concernant bien les dépenses prises en charge par l'AOS de façon à pouvoir établir des estimations cohérentes.

Une extrapolation à partir de nos résultats pour estimer les économies potentielles au niveau suisse est très délicate. Elle n'a été faite que par rapport aux médicaments délivrés dans les pharmacies. En effet, une estimation de la substitution par les médecins dispensants et par les hôpitaux n'est pas possible à partir des données mises à notre disposition. Ainsi, en faisant l'hypothèse que la même proportion d'originaux substituables se retrouve dans les décomptes des autres caisses maladie et dans les autres cantons, cela signifie que pour le marché des pharmacies pris en charge par l'AOS en 2003, les originaux substituables auraient représenté 387 millions de francs (14% en terme de valeur) et un surcoût de 127 millions de francs (4,6%). Rappelons que cette estimation ne tient pas compte de la variabilité des dépenses moyennes en médicaments à charge de l'AOS entre les cantons ni de la variabilité des taux de substitution générique entre les cantons.

Notre estimation de 127 millions, qui ne tient pas compte des originaux substituables facturés par les médecins dispensants, est en adéquation avec l'estimation très ouverte de Santésuisse qui fait état de 160 à 250 millions de francs pour 2003⁽⁹⁾. Le principal vendeur de génériques, Mepha Pharma, évalue le potentiel d'économie supplémentaire à environ 350 millions⁽²²⁾. Cette estimation de l'industrie ne remet pas en question la validité de notre estimation car elle englobe certainement le marché hospitalier stationnaire qui échappe totalement à notre étude. Par ailleurs, il est important pour l'image d'un fabricant de médicaments génériques de revendiquer un grand potentiel de marché et donc un gros potentiel d'économies pour le système de santé.

Pour le marché de la pharmacie, Pharmasuisse a estimé le potentiel d'économies à 100 millions pour 2001, soit 20% d'économies pour un marché des originaux substituables estimé à 500 millions de francs⁽³²⁾. Cette différence dans l'estimation du marché des originaux substituables s'explique en partie par les critères de substituabilité très stricts appliqués dans notre étude en ce qui concerne le dosage, la forme galénique et le nombre de doses unitaires contenues dans les emballages. Par ailleurs, les données mises à notre disposition ne permettent pas d'évaluer

les médicaments payés par les assurés qui n'ont pas atteints leur franchise et qui ont pu être captés dans l'analyse de Pharmasuisse.

Toutes ces observations montrent que l'estimation de l'économie potentielle à réaliser par la substitution générique est complexe. Les estimations faites sur des données globales peuvent induire des différences notables. Ainsi il est nécessaire de disposer de données individuelles concernant réellement le marché que l'on veut étudier.

Nos données source ont permis de comparer les dépenses pharmaceutiques dans trois cantons de mettre en évidence des différences très importantes. Nos valeurs sont légèrement supérieures à celle rapportées par l'Obsan pour 2003. Nous avons comptabilisé une facture moyenne de 1'160 francs par patient pour les patients du Tessin comparativement à 953 francs pour les patients du canton de Vaud et 573 francs pour les patients d'Argovie, alors que l'Obsan a déclaré 690 francs pour le Tessin, 664 francs pour le canton de Vaud et 439 francs pour le canton d'Argovie. Ce constat montre que la population étudiée, c'est-à-dire les assurés de la CSS, n'est pas représentative de leur canton du point de vue des dépenses de pharmacie.

Pour conclure avec ces disparités cantonales, rappelons les parts de marché pour les génériques en termes d'unités d'emballages sont très variables dans les trois cantons étudiés : 7,4% pour AG, 2,0% pour TI et 5,2% pour VD. A ce sujet, il est intéressant de rappeler que des différences encore plus importantes se retrouvent parmi les pays européens. Par exemple, à la même époque, l'Allemagne enregistre un marché des génériques de 40%, la France de 12% et l'Espagne de 9%.

A ce stade, il n'est pas possible de comprendre les raisons de ces disparités. En Suisse, les variations intercantionales sont déjà bien identifiées et elles sont investiguées par plusieurs chercheurs. Le fédéralisme et l'autonomie des cantons font partie des éléments qui expliquent ces variations⁽⁵⁶⁾. Cependant, la variabilité du taux de substitution n'avait pas encore été soulevée de façon aussi manifeste et ceci tout en tenant compte des critères de substituabilité du point de vue pharmaceutique.

Résultats, analyses des facteurs déterminants de la substitution générique :

Pour analyser les facteurs déterminants de la substitution générique, il est nécessaire de tenir compte de paramètres multifactoriels touchant plusieurs acteurs qui ont des perspectives individuelles qui ne vont pas nécessairement dans le même sens. En effet, si les autorités et les assureurs cherchent à contrôler les dépenses, l'industrie pharmaceutique cherche à produire du bénéfice et les patients, pris individuellement, se souhaitent à chacun le meilleur traitement possible, sans nécessairement se préoccuper du rapport entre le coût, l'efficacité et l'utilité dudit traitement.

La comparaison des dépenses pharmaceutiques ainsi que des parts de marché des génériques et des originaux substituables ont montré des différences notables selon le canton de domicile du patient. Il est maintenant intéressant d'aller plus loin et d'investiguer si cet éventuel « effet canton » est associé à d'autres facteurs qui seraient alors indépendants du canton de domicile du patient.

Les analyses de régression logistique multivariée ont permis de caractériser plusieurs facteurs qui influencent la substitution. Les personnes âgées présentent des probabilités de substituer inférieures que pour les personnes jeunes. Le taux de substitution diminue lorsque le nombre de médicaments prescrits à un même patient pendant l'année augmente. Les prescriptions provenant des hôpitaux montrent une diminution de la probabilité de substituer d'environ 40%, par contre il n'y a pas de différence observée entre les généralistes et les spécialistes. Les médicaments qui ne sont pas administrés par voie orale sont moins substitués.

En ce qui concerne l'offre, l'influence du niveau de prix de l'original n'est pas significative. Cependant, les patients sont plus enclins à substituer lorsque l'économie relative entre l'original et le générique est élevée. Sur ce sujet, il faut cependant relever que les effets marginaux des incitations financières sont relativement faibles dans la présente étude. Cela peut s'expliquer par le plafonnement de la participation annuelle qui protège les patients contre des dépenses personnelles très élevées. En 2003, le plafond pour le 10% des quote-parts était fixé à 600 francs, ce qui signifie qu'après le paiement des prestations à concurrence du montant de leur franchise, les patients ne paient une participation que sur les 6'000 francs de frais suivants. Une fois le plafond atteint, l'incitation à l'économie peut être moins ressentie par les patients. Il est important de rappeler qu'il existe aussi une incitation plus ou moins importante pour le pharmacien qui n'a pas pu être identifiée dans les données fournies.

L'analyse du marché des génériques et des originaux substituables fournit des observations intéressantes. Dans un grand marché, avec un original et plusieurs génériques, l'emploi de génériques augmente. Ce constat suggère qu'un médicament qui bénéficie d'un grand marché est relativement bien connu et la substance active a acquis la confiance des utilisateurs. Le fait que cette substance thérapeutique soit commercialisée sous la forme de plusieurs génériques peut encore augmenter le capital confiance pour la substance active et donc favoriser la substitution générique.

Les mesures pour protéger les médicaments originaux, telles que des reformulations et des reconditionnements sont efficaces pour freiner la distribution des génériques. Bien que ces améliorations mineures puissent apporter des bénéfices à certains patients, ces reformulations sont généralement commercialisées à des prix plus élevés que les formulations de base. Par ailleurs elles tendent à faire négliger les génériques qui ne sont pas disponibles sous ces nouvelles formulations.

La présence d'un médicament en co-marketing tend à diminuer l'impact du générique. Cela explique la présence de médicaments vendus sous licence en même temps que l'original avant l'échéance de son brevet.

La différence de prix relative joue un rôle important et c'est certainement la raison pour laquelle les fabricants d'originaux planifient des baisses de prix importantes juste avant ou au moment de l'échéance du brevet. Il est à relever que le marché des génériques, même s'il n'a pas un effet aussi fort que souhaité en termes de taux de substitution, a bénéficié de baisses de prix importantes des originaux substituables et de leurs génériques. Par exemple, le prix de l'allopur a baissé de près de 50% entre 1989, date de l'échéance du brevet et 2010 et durant cette même période le prix de son le générique a baissé de près de 10%. De même le prix de l'enalapril a baissé de 57 % entre 1989 et 2010 avec une baisse de 33% pour le générique entre 2000 et 2010.

Le groupe le mieux substitué concerne les anti-infectieux systémiques (taux de substitution de 45%). Ces produits sont généralement utilisés en ambulatoire dans des cas aigus et rarement de façon chronique. Ce constat suggère que la substitution générique est plus facilement acceptée pour des traitements de courte durée par rapport à un changement d'habitude dans le cas d'un traitement chronique. Il est à relever que médicaments du système nerveux central sont faiblement substitués (taux de substitution de 11%).

Limites de l'étude :

La présente étude présente des limites car les données source sont issues d'une seule caisse maladie et seulement pour trois cantons. Ainsi, les extrapolations des taux de substitution sur l'ensemble du territoire suisse peut avoir mené à des conclusions erronées. Elles sont toutefois dans le panier des estimations des autres partenaires.

L'analyse du collectif, sur la base de l'âge, de la proportion des hommes et femmes, de la répartition des niveaux de franchise, des dépenses pharmaceutiques a montré qu'il n'est pas représentatif des populations cantonales selon les données de l'OFSP. L'analyse multivariée a permis de tenir compte de ce constat.

L'analyse a porté sur trois cantons représentatifs des trois régions linguistiques. Ces trois cantons ont l'avantage de ne pas pratiquer la dispensation médicale et les factures de pharmacie reflètent bien le profil des patients. Cependant, l'étude ne peut pas tirer de conclusions sur la substitution génériques dans les cantons avec dispensation médicale. Ainsi, les extrapolations ont dus se limiter au canal pharmacie.

Un problème supplémentaire réside dans l'absence d'information sur les médicaments dispensés aux patients qui n'ont pas atteint leur niveau de franchise et qui n'ont pas demandé le remboursement à leur caisse maladie. Ainsi, les résultats ne peuvent pas refléter le comportement des patients en relativement bonne santé qui n'atteignent pas leur niveau de franchise.

L'étude a été faite sur des factures pharmaceutiques de l'année 2003. Compte tenu de la dynamique relativement rapide du marché pharmaceutique, elles sont relativement anciennes et l'analyse n'a peut-être pas capté d'éventuels nouveaux facteurs qui déterminent aujourd'hui la substitution générique.

Malgré ces limites, la méthode d'analyse choisie a permis de faire abstraction des variations cantonales. Le canton de domicile a été utilisé comme une variable indépendante et cela a permis de caractériser et de mesurer l'influence relative des autres facteurs sur la substitution générique. Les variables indépendants estimées dans le modèle statistique devraient se retrouver dans des proportions comparables dans les autres cantons sans dispensation médicale, quel que soit leur propre effet canton.

Résultats par rapport à des connaissances acquises :

Des états de santé précaires, déterminés dans la présente étude par la complexité du traitement médicamenteux, associés à l'âge présentent un moindre usage des génériques. Ce phénomène a déjà été démontré dans d'autres études où les patients âgés sont plus réticents à substituer lorsqu'ils ont le choix entre un original et un générique⁽⁵⁷⁾. Ce résultat est aussi concordant avec une étude faite chez des patients hypertendus qui a mis en évidence que la substitution générique peut provoquer une diminution de l'adhérence au traitement ainsi que des confusions dans la prise des médicaments et ceci d'autant plus si plusieurs génériques différents sont utilisés en alternance⁽⁴⁶⁾.

Des craintes par rapport à certains groupes thérapeutiques ayant une marge thérapeutique étroite peuvent freiner la substitution générique. De manière analogue, les résultats de notre étude montrent un faible taux de substitution pour les médicaments du système nerveux central et la question se pose de savoir s'il y a des liens avec la réticence compréhensible de substituer des médicaments antiépileptiques.

Perspectives :

Pour pallier les craintes éventuelles de substituer des originaux chez des patients ayant des traitements complexes, il serait utile de mettre en place des recommandations claires pour informer les patients. Plusieurs études faites à l'étranger montrent que les patients acceptent la substitution lorsqu'elle est recommandée par le médecin ou le pharmacien⁽⁴³⁾. Du fait que cette recommandation doit être individualisée, elle prend du temps, il est donc nécessaire de mettre en place une rémunération du prestataire qui prend le temps d'informer son patient. En faisant l'hypothèse d'économiser 1 franc par jour pour un traitement chronique, l'économie à la fin de l'année se monte à 360 francs et peut permettre de rémunérer un prestataire pour une dizaine de minute.

D'un point de vue économique, un suivi des prescriptions est efficient s'il est ciblé sur des patients qui peuvent réellement en bénéficier. Il est donc souhaitable de mettre en place des indicateurs qui permettent d'identifier ces patients et un des éléments pourrait être la recommandation de substituer des médicaments particulièrement coûteux. En ce qui concerne la confusion potentielle entre les différentes présentations de génériques pour une même substance, la mise en place plus systématique de semainier pourrait être envisagée. Même si la préparation des semainiers nécessite des ressources et donc un financement, l'apport positif ne

serait pas limité à une meilleure substitution générique mais amènerait aussi un meilleur contrôle de l'adhérence au traitement et donc à de meilleurs résultats cliniques. Pour diminuer la confusion entre les originaux et les différents génériques, une demande devrait aussi être adressée aux fabricants, d'indiquer de façon claire et bien visible le nom du principe actif avec la même nomenclature pour les génériques que pour l'original. De plus, Une description simple des indications et des modes d'emploi, similaire pour les génériques et l'original substituable pourrait augmenter la confiance du patient pour le générique.

La probabilité de substituer est plus faible (-40%) pour les prescriptions issues des hôpitaux par rapport aux autres prescripteurs. Les médecins hospitaliers ont l'habitude de prescrire sur la base du formulaire de leur hôpital. Ce formulaire tient compte de l'efficacité des produits et aussi des conditions d'achat négociées auprès de l'industrie pharmaceutique. Cette dernière est consciente que la plupart des médecins sont formés à l'hôpital et que c'est une bonne opportunité de leur faire connaître leurs produits. Ainsi, nous pouvons faire l'hypothèse que les offres pour des originaux substituables sont plus intéressantes que celles des génériques pour les hôpitaux. Si cette tendance observée sur des données de 2003 se retrouvait dans des données ultérieures, des initiatives pour encourager la prescription de génériques par les médecins hospitaliers, pour les soins ambulatoires et pour les prescriptions de sortie d'hospitalisation, serait une initiative utile du point de vue économique. Par ailleurs, des prescriptions selon la dénomination chimique du produit (DCI) devrait être systématique pour les ordonnances de sortie d'hospitalisation tout en tenant compte des exceptions déjà mentionnées concernant les médicaments à marge thérapeutique étroite ou d'autres cas de force majeure.

De grandes différences entre les taux de substitution sont constatées entre les pays de l'OCDE, alors que les stratégies des industries pharmaceutiques sont mises en œuvre dans tous les pays. Ce constat suggère que des approches visant les médecins, les pharmaciens et les patients doivent être envisagées plus intensément. Par exemple, la formation des médecins devrait être une opportunité d'augmenter à bon escient leur confiance dans l'efficacité et la sécurité des génériques. En parlant de sécurité des génériques, il serait souhaitable que les normes pour leur enregistrement tiennent compte de la marge thérapeutique et que l'information sur les données de bioéquivalence soient disponibles pour tous les professionnels. Les produits à marge thérapeutique étroite sont souvent mis en avant pour contrer l'opportunité de la substitution et cette argumentation occulte malencontreusement les bénéfices potentiels de la majorité des génériques.

Des directives complémentaires pour la négociation des prix pour le remboursement pourraient être introduites en Suisse pour promouvoir la substitution générique au même niveau que dans les autres pays de l'OCDE. En particulier, l'introduction d'un prix de référence à l'échelon national pourrait être discutée. Par exemple, le lancement d'une nouvelle forme galénique ou d'une nouvelle présentation d'un produit original doit être considéré comme une stratégie efficace de l'industrie pour maintenir la prescription de l'original. Un prix de référence pourrait limiter l'impact négatif sur la substitution générique. Ces produits ne devraient être acceptés pour le remboursement que sous réserve et avec une quote-part différenciée beaucoup plus importante pour le patient.

Propositions pour d'autres études:

Un élément à suivre est certainement l'évolution du marché des nouveaux médicaments par rapport au marché des génériques et des originaux substituables. Il est important d'évaluer le transfert de la prescription en faveur des innovations thérapeutiques de façon à mieux cerner le potentiel d'économie supplémentaire qui pourrait encore être réalisé par la substitution générique. Par ailleurs il serait intéressant d'évaluer l'impact de la publicité et des visites commerciales aux médecins pour maintenir leur prescription de médicaments originaux.

En janvier 2004, une différence relative de prix minimale de 30%, en termes de prix de fabrique, a été introduite de façon à promouvoir l'usage des génériques. De plus, en novembre 2005, le DFI a décidé une augmentation de la quote-part de 10% à 20% pour les préparations originales ayant un générique moins cher inscrit dans la LS Il serait intéressant de pouvoir évaluer l'impact de ces deux nouvelles directives sur le taux de la substitution générique de façon à réévaluer l'impact de la participation des patients sur la substitution générique. De même, la nouvelle directive des différences de prix relatives différenciées en fonction de la taille du marché mériterait une évaluation économique.

Le marché des génériques a augmenté car de plus en plus de produits sont arrivés à l'échéance de leur brevet. Il serait intéressant d'étudier un éventuel effet boule de neige en faveur de la substitution générique. La question serait de savoir si les patients qui sont entré dans une dynamique d'accepter de plus en plus la substitution générique le font pour de plus en plus de produits.

La dispensation médicale reste un domaine non exploré et il serait vraiment utile de connaître l'impact de la remise directe des médicaments par les médecins sur la substitution générique et le réel impact économique pour la prise en charge des dépenses pharmaceutiques par l'AOS. Du point de vue de l'offre il est nécessaire d'explorer l'impact du rachat des fabricants de génériques par les industries qui produisent les originaux, notamment sur l'évolution du prix des originaux et des génériques, sur le nombre de génériques disponibles et sur les différences de prix relatives.

5 Conclusion

Le but de la présente étude était d'évaluer l'économie réalisée par la prescription de médicaments génériques et d'estimer le potentiel d'économie supplémentaire que l'on peut attendre d'une substitution systématique des originaux substituables. Les données mises à notre disposition représentent toutes les factures pharmaceutiques établies en 2003 pour 169'837 assurés de la caisse maladie CSS, domiciliés dans les cantons d'Argovie, du Tessin et de Vaud. Les données source représentent 1'341'197 prescriptions, une dépense pharmaceutique totale de 88'950'984 francs et 1'825'247 unités d'emballages.

Les dépenses pharmaceutiques moyennes par patient sont très variables selon les cantons, elles sont les plus élevées dans le canton du Tessin (1'180 francs) par rapport au canton de Vaud (997 francs) et au canton d'Argovie (579 francs). L'ensemble des génériques et des originaux substituables représentent environ 20% du marché dans chacun des cantons. Le taux de substitution générique est cependant très variable dans les trois cantons étudiés : soit 10,1% pour le Tessin, 29,0% pour le canton de Vaud et 35,8% pour Argovie en termes d'unités d'emballages. Globalement pour les trois cantons, le taux de substitution est de 25,7% en termes d'unités d'emballages et de 19,2% en termes de montants facturés

Pour évaluer le potentiel d'économie supplémentaire que l'on peut attendre d'une substitution systématique des originaux substituables, des critères de substituabilité ont été pris en compte, notamment en ce qui concerne les dosages, les formes galéniques et le nombre de doses unitaires des génériques par rapport aux originaux substituables.

Le surcoût dû à la remise d'originaux substituables est estimé à environ 4 millions de francs pour le marché étudié, ce qui correspond à un potentiel d'économie de 4,5% sur les dépenses pharmaceutiques totales. Une extrapolation à l'ensemble du marché suisse des médicaments délivrés par les pharmacies et pris en charge par l'assurance maladie fait apparaître pour 2003 un potentiel d'économies de 127 millions pour ce canal de distribution.

L'étude a mis en évidence plusieurs facteurs déterminants de la substitution générique en Suisse. Les personnes âgées présentent des probabilités de substituer inférieures aux personnes jeunes. Le taux de substitution diminue lorsque le nombre de groupes pharmacologiques, thérapeutiques et chimiques (ATC de niveau 4), représentés par les médicaments prescrits à un même patient pendant l'année, augmente. Les stratégies utilisées par les firmes pharmaceutiques pour protéger les médicaments originaux, telles que des

reformulations, sont efficaces pour freiner la substitution générique. Les patients sont plus enclins à substituer lorsque l'économie relative entre l'original et le générique est élevée.

En 2003, le potentiel d'augmenter la substitution générique existe du fait que la part des génériques avoisine 5% alors que la part du marché des originaux substituables se monte à plus de 14% en terme de volume (unités d'emballages). Le recours accru à des génériques permettrait de faire des économies substantielles. Un certain nombre de limites et d'obstacles expliquent cependant que cette évolution ne se fasse que lentement. Il faut relever que si la similitude entre les génériques et les originaux est un prérequis imposé par les autorités de mise sur le marché, certaines limites dans la prescription de génériques sont reconnues, notamment pour les médicaments à faible marge thérapeutique. Par ailleurs, il est nécessaire de trouver des solutions pour réduire les risques de confusion et d'erreurs lors de la substitution générique. Finalement, il faut être conscient du fait que les industries pharmaceutiques propriétaires de brevets sont généralement déterminées à combattre, par différentes tactiques, l'introduction de génériques à l'expiration de ces brevets.

6 Glossaire

Bioéquivalence : La bioéquivalence est démontrée sur la base des courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps, où l'on compare le taux et la vitesse d'absorption du/des principe(s) actif(s) du médicament testé et du médicament de référence chez un certain nombre de sujets sains. On mesure trois paramètres pharmacocinétique : 1) la surface sous la courbe de la concentration plasmatique du principe actif en fonction du temps (AUC), ce qui mesure le taux d'absorption, 2) la concentration plasmatique maximale du principe actif (Cmax), 3) le moment où la concentration plasmatique maximale est observée (Tmax), paramètre mesurant la vitesse d'absorption de la substance active.

http://www.fagg-afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence/

DCI La dénomination commune internationale (DCI) désigne la substance active contenue dans le médicament. Elle correspond au nom international du principe actif. Il est créé par l'OMS et il est commun à tous les pays du monde. Cette dénomination unique permet aux professionnels de la santé et aux patients d'identifier un médicament avec clarté et précision et d'éviter des confusions potentiellement dangereuses.

DDD : Defined Daily Dose ou en français « dose quotidienne définie » est une dose étalon qui correspond à la dose d'entretien moyenne présumée par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte. L'avantage de la DDD comme unité de comparaison permet d'éviter que les changements dans la taille des emballages ou du dosage ne biaisent la mesure de la consommation.

EMS (établissement médico-social) :

établissement qui héberge pour un long séjour les personnes handicapées et âgées qui ne peuvent plus résider à leur domicile.

Franchise : Montant annuel que l'assuré prend à sa charge et jusqu'à hauteur duquel l'assureur ne rembourse pas les frais. En 2003, le montant de la franchise s'échelonne de 230 à 1'500 francs. Le montant minimum passe de 230 à 300 francs dès le 1^{er} janvier 2004. Le montant maximum a passé de 1'500 francs à 2'500 francs dès le 1^{er} janvier 2005.

LPT_h : Loi sur les produits thérapeutiques.

LS : Liste des spécialités. L'OFSP édite la liste des spécialités (LS) qui répertorie les médicaments remboursés par les caisses maladie.

OBSAN : Observatoire suisse de la santé.

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques.

Odds ratio : Rapport des chances qu'un événement qui se produit dans un groupe de personnes A se produise également dans un autre groupe B. Si la probabilité que l'évènement se produise dans le groupe A a la valeur p et que la probabilité que l'évènement se produise dans le groupe B a la valeur q , le rapport des chances est :

$$\frac{p/(1-p)}{q/(1-q)} = \frac{p(1-q)}{q(1-p)}$$

Un odds ratio est supérieur ou égal à zéro. Si le ratio est proche de 1, l'évènement est indépendant du groupe. Si l'odds ratio est supérieur à 1, l'évènement est plus fréquent dans le groupe A. S'il est très élevé, l'évènement est d'autant plus fréquent dans le groupe A. Si l'odds ratio tend vers zéro, l'évènement est beaucoup plus fréquent dans le groupe B. Par exemple supposons que dans un échantillon de 100 patients non diabétiques 90 reçoivent un générique, alors que dans un échantillon de 100 patients diabétiques 20 d'entre eux reçoivent un générique pour un antalgique donné, l'odds ratio est 36.

$$\frac{0.9/0.1}{0.2/0.8} = \frac{0.9 \times 0.8}{0.1 \times 0.2} = \frac{0.72}{0.02} = 36$$

OFS : Office fédéral de la statistique.

OFSP : Office fédéral de la santé publique.

Participation : Montant auquel l'assuré participe et qui correspond au montant de la franchise à option choisie et ensuite du total des quote-part, jusqu'au plafond maximum.

Pharmacode : Numéro, attribué par le grossiste désigné pour la Suisse, qui détermine spécifiquement un produit pharmaceutique en tenant compte de tous ses attributs, tels que : les principes actifs, la forme galénique, le dosage, le nombre de doses dans l'emballage, le nom de marque, le mode d'application.

Plafond : Montant maximum de participation payée par l'assuré via les quote-parts. Après avoir assumé le montant de la franchise, l'assuré paie le 10% des frais jusqu'à concurrence du montant plafond. Le montant maximum de la quote-part est plafonné annuellement, soit 600 francs en 2003 et 700 francs dès le 1^{er} janvier 2004.

Parité de pouvoir d'achat (PPA) :

Cette relation permet aux économistes de faire des comparaisons entre les pays et leurs devises nationales en utilisant le dollar US comme référence. Le taux de change PPA exprime le rapport entre la quantité d'unités monétaires nécessaire dans des pays différents pour se procurer le même panier normalisé de biens et de services. En utilisant le PPA nous pouvons ainsi supprimer l'effet des différences de niveaux de prix existant entre les pays. Ainsi les indices de volume par tête calculés à partir de données converties à l'aide du taux de PPA reflètent uniquement les différences de volumes de biens et services produits. USD PPA : parités de pouvoir d'achat exprimées en dollars US.

Pharmacocinétique :

Etudie les effets de l'organisme sur la substance, par le truchement de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion. De la pharmacocinétique d'un médicament dépendent la fréquence et la dose par prise, la forme galénique et la durée d'administration qu'il faut pour obtenir et maintenir la concentration plasmatique voulue. Bien prescrire les médicaments.

Guide pratique – <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2291f/>

Pharmacodynamie :

Études qui déterminent les effets recherchés et les effets indésirables éventuels d'un médicament ainsi que les concentrations qui correspondent à ces effets. La pharmacodynamie s'intéresse à savoir comment la substance agit, sur quels tissus, sur quels sites récepteurs, à quelle concentration, etc. Les effets des médicaments peuvent être modifiés par d'autres médicaments ainsi que par de multiples facteurs, dont les états pathologiques. Ainsi la pharmacodynamie décrit les phénomènes d'antagonisme, de synergisme, d'effets additifs et d'autres phénomènes. Bien prescrire les médicaments - Guide pratique - <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2291f/>

PIB Le produit intérieur brut mesure la performance d'une économie nationale, c'est-à-dire la valeur de l'ensemble des biens et des services produits à l'intérieur d'une nation, pendant une année. En Suisse, pour établir le PIB, on utilise les comptes nationaux qui représentent une statistique économique. L'information est regroupée selon trois perspectives, la production, les revenus et la dépense. Ainsi, ces trois manières de calculer les données économiques agrégées donnent chacune une estimation du PIB, elles sont ensuite harmonisées.

Quote-part : Au-delà du montant de la franchise, l'assuré paie une quote-part. Celle-ci correspond au pourcentage de 10% déterminé par la législation. Fait exception la quote-part de 20% applicable sur les médicaments originaux qui ont un générique disponible, décidée en novembre 2005 par le DFI.

7 Publication

Decollogny et al. *BMC Health Services Research* 2011, **11**:17
<http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/17>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Determinants of generic drug substitution in Switzerland

Anne Decollogny^{1*}, Yves Egli¹, Patricia Halfon², Thomas M Lufkin³

Abstract

Background: Since generic drugs have the same therapeutic effect as the original formulation but at generally lower costs, their use should be more heavily promoted. However, a considerable number of barriers to their wider use have been observed in many countries. The present study examines the influence of patients, physicians and certain characteristics of the generics' market on generic substitution in Switzerland.

Methods: We used reimbursement claims' data submitted to a large health insurer by insured individuals living in one of Switzerland's three linguistic regions during 2003. All dispensed drugs studied here were substitutable. The outcome (use of a generic or not) was modelled by logistic regression, adjusted for patients' characteristics (gender, age, treatment complexity, substitution groups) and with several variables describing reimbursement incentives (deductible, co-payments) and the generics' market (prices, packaging, co-branded original, number of available generics, etc.).

Results: The overall generics' substitution rate for 173,212 dispensed prescriptions was 31%, though this varied considerably across cantons. Poor health status (older patients, complex treatments) was associated with lower generic use. Higher rates were associated with higher out-of-pocket costs, greater price differences between the original and the generic, and with the number of generics on the market, while reformulation and repackaging were associated with lower rates. The substitution rate was 13% lower among hospital physicians. The adoption of the prescribing practices of the canton with the highest substitution rate would increase substitution in other cantons to as much as 26%.

Conclusions: Patient health status explained a part of the reluctance to substitute an original formulation by a generic. Economic incentives were efficient, but with a moderate global effect. The huge interregional differences indicated that prescribing behaviours and beliefs are probably the main determinant of generic substitution.

Background

Generic substitution has been associated with notable monetary savings for society in several settings [1] and represents one of several strategies aimed at curb pharmaceutical expenditure [2-4]. Generic drugs, which contain the same therapeutic substance as the original formulation, become available once the patent protection granted to the brand name drug has expired, leading to greater market competition and lower prices [5]. To contain rising pharmaceutical costs, governments

and health insurers should do more to promote generic substitution.

There are, however, different barriers to the wider use of generic drugs. The first is the concern of patients. About one third of patients expressed worries after generic substitution and some reported either a reduced effect or new or increased side-effects [6,7]. Chronically ill patients taking several drugs may feel unsettled [8], particularly when different generics are offered each time they buy their medication [9,10]. Such brand-to-generic or generic-to-generic switches might be confusing (patients taking the same substance but in a new form), and problematic for certain medication classes with a narrow therapeutic margin like anti-epileptics, where seizures and other negative outcomes have been reported [11,12]. Generic substitution could be an

* Correspondence: anne.decollogny@unil.ch

¹Institute of Health Economics and Management, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Route de Chavannes 31, 1015 Lausanne, Switzerland

Full list of author information is available at the end of the article



© 2011 Decollogny et al; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

additional factor behind poor therapy adherence in chronic diseases [10].

Furthermore, generic substitution is generally met with skepticism by health professionals despite a lack of proven differences in the clinical outcomes of generics and original formulations [13,14]. Physicians who play a central role in the prescription decision have their individual prescribing habits [15] and tend to prescribe by brand name, generally ignoring drug prices [16,17]. Pharmacies may also influence the choice of medication by informing patients of the costs or by adopting procedures that increase generic use.

Finally, economic and regulatory conditions play a major role on the drugs market, with financial incentives for all parties (prescribers, pharmacists, and patients) being an important factor [2]. Patients who face higher co-payments purchase more generics on average, and they switch to a generic when the relative saving is high [18]. Market characteristics, as well as pricing and licensing policies also influence the use of generic drugs. The market share of generics varies widely from one country to another [19]. In markets where the generics' share is large, switching should be more commonplace. However, brand-name drugs tend to be heavily advertised and prescribers tend to remain loyal to brands, allowing them to keep their customers for long periods despite being more expensive [14].

The aim of this study was to explore the relationship between the use of generic drugs and its main determinants, i.e. patients, physicians, and certain characteristics of the generics' market to adapt if necessary policies on this area.

We used reimbursement claims data from a Swiss health insurer for the year 2003. This period was chosen specifically because it came two years after the introduction of new generic substitution rules in Switzerland and preceded a reform imposing a minimum price difference between original formulations and generics. In addition, drug prices were relatively stable during that year. In the interests of identifying factors that could lead to more efficient prescribing, three cantons were selected, one from each linguistic region of Switzerland.

Methods

Setting

Until 2005 Switzerland had the second smallest market share of generic drugs in Europe and, until recently, the generic substitution rate was well below the average [20]. Two thirds of drugs were reimbursed by the compulsory health insurance system, and accounted for more than 20% of health insurers' expenditures.

It is compulsory for all Swiss residents to purchase a health insurance contract. All health insurance funds offer the same package, as set down by the federal

authorities, which features a list of reimbursable prescription drugs. Swiss patients contribute to the cost of care through the payment of an annual deductible. They are free to choose the level of their deductible, but the higher the deductible the lower the premium they pay. In 2003, there was no mandatory deductible for children under 18, and a minimum deductible of 230 Swiss francs for adults. The highest was 375 Swiss francs for children and 1,500 Swiss francs for adults. Furthermore, once this is reached, the insured is subject to a co-payment of 10% of the cost of any care service he has received. Co-payments are capped at an annual ceiling depending on the deductible (300 to 2,100 Swiss francs). This means that insurance contracts only differ in terms of the financial incentives associated with the deductible levels, and not in the types of care or drugs that are covered. All patients therefore face the same choice of branded or generic drugs for a given indication.

Recent generic medicine policy implemented in Switzerland

Since January 2001, pharmacists have been authorized to substitute original drugs with generics provided that they have the agreement of the patient and have informed the prescribing physician. Since July of the same year pharmacists have received a fixed fee when dispensing a generic drug, independent of the price of the dispensed drug, which avoids financial penalization. There is no reference pricing scheme that requires the patient to pay the difference between the actual price of the medicine and the reference price. However, since 2006, patient copayments for brand drugs have been raised from 10% to 20%. To be admitted to the reimbursed drugs list, generics need to be priced lower than the branded drug. This means a minimal saving in comparison with the originator being requested since 2005 (in 2009, -20% to -50%, depending on market size). Switzerland has no other mechanisms in place like mandatory guidelines and expenditure targets to regulate physicians' generic prescription practices.

Studied population

The data used in this study were on the drugs' reimbursement claims submitted by the entire population of insured of one of Switzerland's largest health insurers (CSS), who lived in one of three cantons - Aargau, Ticino and Vaud - during 2003. In Switzerland, most drugs are delivered through medical prescriptions, but some over-the-counter (OTC) drugs are also reimbursed if prescribed by a physician.

This source population of 169,837 subjects represented 15.6%, 10.4%, 7.6% of the population of these cantons respectively. Each canton reflects one of Switzerland's three main linguistic regions (German-

speaking Aargau, French-speaking Vaud and Italian-speaking Ticino), and none allows physicians to dispense drugs [21]. Those insured with CSS were slightly older than the general Swiss population (14% of insured were 70 years old or more, against 11% in the general population during the same year) but their gender distribution was similar. Nevertheless, the odds ratios were adjusted for age and gender, allowing a generalization of the observed associations to broader populations. Indeed, it was highly improbable that there was any association between the studied effects and characteristics of the sample populations. In particular, there is no evidence that those insured with the CSS had different incentives than others, because in 2003 HMOs and managed care services were scarce in Switzerland and also in the three cantons.

The studied population consisted of all observations relating to substitutable drugs. To be considered substitutable, a drug must have had at least one generic and one brand-name counterpart sold in Switzerland and was reimbursable by the compulsory basic health insurance system in 2003. Counterpart here means the same active substance, pharmaceutical form (tablets, drops, etc.), dosage, administration route (oral, inhalation, etc.), similar packaging size (differences in number of doses lower than 30%) and intended use as defined in the Swiss Medicines Compendium [22]. Each substitutable drug was thus allocated to a substitution group which was identified by the branded original and comprised all its corresponding generic products. Our dataset comprised a total of 298 substitution groups, generics corresponding to 20.4% of the total quantity of drugs delivered in 2003. The observation unit was one drug prescribed to an insured patient by a physician and dispensed by a pharmacist. A renewable prescription (same drug prescribed by the same physician) was counted only once if it was dispensed by the same pharmacist, as it was considered to be the consequence of the same decision. To avoid the inclusion of exceptional prescribing situations, we only considered drugs that were prescribed by a physician and dispensed by a pharmacist to a patient resident in the same canton.

Outcome

The study outcome was to ascertain whether the patient had received a generic drug or not.

Predictors of generic drug use

Theoretically, there are at least three main promoting (+) or hindering (-) determinants of the use of generics: patients, physicians and the drugs' market, (Figure 1).

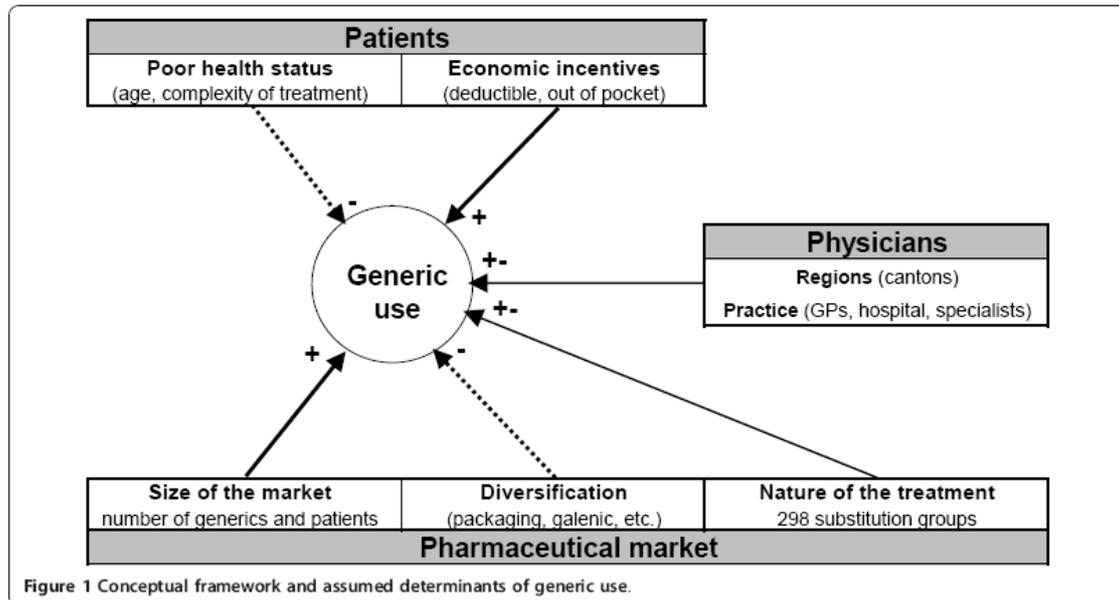
As mentioned in the background section, patients with poor health status (the old, complex treatments) tend to be reluctant to use generic drugs. However, in a co-

payment setting (high deductible and out-of-pocket participation), patients tend to prefer saving money, and are likely to choose a generic over a branded drug, especially if the price of the latter is much higher than that of the former. Patients were characterized by demographic variables (gender and age categories: 0-19, 20-39, 40-59, 60-79, and 80+), by treatment complexity which was represented by the number (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21+) of the 4th level (chemical subgroups) of Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) codes of dispensed drugs (chemical subgroup level), by whether they had chosen an optional health insurance deductible over the standard minimum deductible, by out-of-pocket participation (more precisely by whether the financial participation of the patient remained under the maximum participation amount, comprising the deductible and co-payments), and by the canton of residence (Aargau, Ticino or Vaud). Treatment complexity can be measured by the ATC drug classification system because dispensed drugs are a direct measure of treated morbidity and have already been used as a risk adjustment tool, particularly when diagnostic information is not available [23]. A simple count of dispensed drugs in the current year would overestimate the disease burden. Several similar active ingredients (i.e. two anti-hypertensives in the same therapeutic class) reflect rather different effects (adverse events or efficacy) other than the disease severity. Several drugs in different therapeutic chemical subgroups, such as antihypertensives with different mechanisms of action, reflect a more serious condition.

Given that physicians write prescriptions, they heavily influence the choice of medication. Since our study focused on three cantons which did not have significant drug dispensation by physicians, the latter had no financial interest in the choice of drugs and were assumed to be "loyal agents" acting in the interests of their patients. It was therefore difficult to formulate a priori hypotheses about their influence. Prescribing physicians' variables were their practice status (hired by a hospital, independent specialist, independent general physician or internist), and the canton where they worked.

The only information on pharmacies was the canton where they were located. This lack of information should not compromise the study, because Swiss pharmacists had no significant financial disincentives to dispense generics. Since we excluded out-of-canton drug dispensation, the canton variable was the same for patients, physicians and pharmacies, and was thus included as a separate category and only once.

There is no evidence to support the assumption that the size of the generic market has a bearing on generics' substitution. On the contrary, launching new galenic and packaging forms were found to be effective mechanisms for maintaining consumption of brand name drugs.



The substitution groups were characterized by the number of different generic drugs available in Switzerland in 2003 (1-2, 3-4, 5-6, and 7+), the number of patients treated (1-1000, 1001-2000, 2001-3000, and 3,000+), the unit price of the original (expressed in quintiles), the relative price difference (the price of the original per unit minus the price of the cheapest drug in the group divided by the price of the original, expressed in quintiles), the administration mode (oral, topical, nasal, inhalation or ophthalmic preparations; others), whether there were multiple packaging sizes, whether there was an additional galenic form for a branded drug (for example effervescent, sublingual or extended release medication), whether the group had at least one co-branded original (product sold under license or a copy of the original with different packaging, such as blister pack, box or bottle). Repackaging and reformulating a brand-name drug is a common technique used to maintain the attractiveness of the originals product. To avoid a collinear association with the price of the medication, we used the number of patients treated in each substitution group rather than the total amount of sales as an indicator of the size of the market.

Finally, we introduced the 298 substitution groups as dummy variables to identify the possible influence of other aspects of the treatments.

Statistical model

The aim of the analysis was to separate the factors related to the dispensing procedure (such as patient or

physician characteristics) from the characteristics of the substitution groups depicting the drugs market. We used three logistic models. The simpler model (Model A) comprised only the patient and physician variables and the cantons. However, we did include some first-order interactions between the variables.

We then added dummy indicators of the substitution groups, which take the value 1 if the observation (the drug) belongs to the substitution group and 0 if not (Model B). Finally, the third model (Model C) includes all the variables of Model A and all the variables describing the substitution groups.

The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (C-statistics) was used to assess the discriminatory power of the predictive model and the Hosmer-Lemeshow table to test its calibration. Akaike's information criterion (AIC) and Schwarz's Bayesian information criterion (BIC) were used to compare the competing models [24].

To estimate how different policies could influence generic drug use, we computed the marginal effects of all the variables from Model C (the most complete model). They were computed as discrete differences from the reference category (zero for binary variables, and as mentioned in the table for categorical variables). For example, the marginal effect of the variable is the difference between the probability of generic drug use when everyone is considered to be between 0 and 19 years old, and the probability when everyone is considered as to be between 60 and 79 years old, while all

other variables hold constant. The computation was not possible for the administration mode and the three character ATC code due to missing cells, caused by the fact that not all administration modes are compatible with all ATC codes.

All statistical analyses were performed using Stata 11.0 (Stata Corp LP, College Station, Texas, USA).

Results

The source population included 1,341,197 drug dispensations, among which 273,797 were eligible for generic prescription. This population fell to 186,569 after aggregating multiple deliveries and to 173,212 once out-of-canton prescriptions (physicians, pharmacist or patients from a different canton) were excluded.

Univariate analysis

Descriptive statistics and the results of the univariate analysis (logit model with only one variable and a constant as explanatory variables) are given in Table 1. The overall substitution rate of generics was 31%, with considerable differences across the three cantons (Aargau: 43%, Ticino: 12%, Vaud: 35%). Low substitution rates (odds ratios significantly < 1) were associated with female and older patients, optional health insurance deductibles, treatment complexity (more than 10 different drugs delivered in the same year), hospital prescribers, cheaper brand medication, non-oral administration modes, a substitution group consisting of an original with a special galenic form or involving at least one product sold under license. Higher rates were observed among young patients, those subject to out-of-pocket participation, substitution groups containing many generics or many patients, large relative differences in price or varying packaging sizes.

Multivariate analysis

The results of the multivariate analysis are given in Table 2.

A multivariate logistic regression with only the patients' variables and cantons gave results similar to the univariate analysis, except for the "deductible" variable (Table 2, Model A). Higher deductibles were associated with lower generic substitution in the univariate analysis but higher rates in the multivariate analysis. One explanation for this finding was confounding by age. The youngest had the highest substitution rates regardless of their deductible and more frequently had a standard deductible (>90%) than adults (<60%). Other factors such as treatment complexity might influence both the choice of deductible and the substitution behavior. Among the oldest age group, out-of-pocket participation favored generic use much less. Cantons exerted the strongest influence on substitution rates. The

influence of age on substitution rates also differed across cantons. In the canton of Vaud, substitution rates tended to be higher for the youngest and lower for the oldest. The inverse correlation between age and substitution rates was less pronounced in Ticino, where rates were uniformly low. Generic use among hospital physicians was particularly low in Ticino. In both Ticino and Vaud, out-of-pocket participation had a lower incentive effect on substitution.

Model A passed the Hosmer and Lemeshow [25] goodness of fit test, with a p-value of 0.83.

Taking the heterogeneity of the substitution groups into account did not change the observed trends significantly, but improved the discriminatory power of the model. The C-statistics moved from less than 70% to over 81% (Table 2, Model B), thus providing evidence that the characteristics of a given generic drug have a significant bearing on the substitution rate.

The replacement of substitution groups by all their measurable characteristics provide a model of comparable predictive performance with a 79% C-statistics (Table 2, model C). Substitution rates for non-oral formulations were always significantly lower than pills (all coefficients significantly < 0). Market-related variables had a considerable effect on substitution rates. The number of patients treated, the number of generics offered on the market, and the relative savings with the substitutable product increased substitution rates. Duplicates of original drugs (galenic form and drugs sold under license and multiple package sizes) acted as barriers to substitution.

The Hosmer and Lemeshow tests for Models B and C indicated a lack of fit. This was due mainly to missing interaction effects between the cantons and the group identifiers in Model B and the market variables in Model C. We excluded these effects in order to keep the models tractable. Moreover, for very large samples like ours, the Hosmer-Lemeshow test is often oversensitive to detect lack of fit [26].

The marginal effects of each factor are reported in Table 3. The negative impact of health status was rather weak: the combined effect of old age and treatment complexity did not exceed a 3% difference in substitution rates. Although the deductible amount and cost participation were associated with an increased use of generics, their effects were moderate: less than 1% for a non-standard deductible and 2% for patients who did not reach their maximum out-of-pocket participation. In contrast, generic market share strongly influenced generic use. Introducing new generics on the market would increase the substitution rate from 8 to 12%. One thousand patients more increased use from about 2% to 7% till 3,000 patients. Each additional quintile of relative price savings contributes on average an additional 1.5%

Table 1 Descriptive statistics and univariate logit estimates

	Frequency	Substitution rate	Odds ratio	95%CI
OUTCOME VARIABLE Use of a generic drug (yes = 1, no = 0)	0.313			
CANTONS				
Aargau (reference)	0.372	0.433		
Vaud	0.329	0.350	0.706	[0.689, 0.722]
Ticino	0.299	0.124	0.186	[0.181, 0.192]
PATIENTS' VARIABLES Female:				
no (reference)	0.378	0.317		
yes	0.622	0.311	0.972	[0.952, 0.993]
Age:				
0-19	0.100	0.411	2.057	[1.986, 2.131]
20-39	0.158	0.410	2.050	[1.989, 2.112]
40-59	0.250	0.344	1.543	[1.502, 1.585]
60-79 (reference)	0.356	0.254		
80+	0.136	0.228	0.868	[0.838, 0.900]
Optional health insurance deductible:				
no (reference)	0.619	0.344		
yes	0.381	0.264	0.685	[0.671, 0.700]
Out-of-pocket participation:				
no (reference)	0.396	0.241		
yes	0.604	0.361	1.777	[1.740, 1.816]
Treatment complexity:				
1-5 drugs	0.215	0.424	1.429	[1.390, 1.469]
6-10 drugs (reference)	0.290	0.340		
11-15 drugs	0.223	0.280	0.757	[0.735, 0.779]
16-20 drugs	0.139	0.246	0.634	[0.613, 0.657]
21+ drugs	0.133	0.202	0.491	[0.473, 0.509]
PHYSICIANS' VARIABLES Specialist prescriber:				
no (reference)	0.777	0.314		
yes	0.223	0.310	0.978	[0.955, 1.003]
Hospital prescriber:				
no (reference)	0.880	0.325		
yes	0.120	0.225	0.603	[0.583, 0.624]
SUBSTITUTION GROUPS' VARIABLES Number of generics				
1-2 (reference)	0.333	0.153		
3-4	0.260	0.374	3.322	[3.225, 3.422]
5-6	0.298	0.415	3.934	[3.823, 4.049]
7+	0.110	0.382	3.430	[3.305, 3.559]
Number of treated patients:				
1-1000 (reference)	0.361	0.263		
1001-2000	0.259	0.322	1.334	[1.299, 1.370]
2001-3000	0.122	0.223	0.803	[0.774, 0.834]
3001+	0.257	0.418	2.017	[1.965, 2.070]
Price of brand medication:				
1st quintile	0.189	0.327	1.000	[0.969, 1.031]
2nd quintile	0.165	0.251	0.689	[0.666, 0.713]
3rd quintile (reference)	0.239	0.327		
4th quintile	0.187	0.328	1.002	[0.972, 1.034]
5th quintile	0.220	0.321	0.972	[0.943, 1.001]
Relative price difference:				
1st quintile	0.188	0.200	0.599	[0.578, 0.620]
2nd quintile	0.200	0.347	1.267	[1.227, 1.308]

Table 1 Descriptive statistics and univariate logit estimates (Continued)

3rd quintile (reference)	0.206	0.295		
4th quintile	0.204	0.301	1.029	[0.996, 1.062]
5th quintile	0.203	0.416	1.701	[1.649, 1.754]
Administration mode:				
Oral (reference)	0.839	0.328		
Topic	0.095	0.285	0.817	[0.788, 0.847]
Inhalation, nasal & ophthalmic	0.032	0.046	0.099	[0.087, 0.112]
Parenteral, rectal & vaginal	0.034	0.273	0.769	[0.726, 0.815]
Original with special galenic form:				
no (reference)	0.862	0.338		
yes	0.138	0.160	0.373	[0.359, 0.386]
At least one drug sold under license:				
no (reference)	0.818	0.316		
yes	0.182	0.300	0.929	[0.904, 0.954]
Multiple package sizes:				
no (reference)	0.575	0.294		
yes	0.425	0.339	1.232	[1.207, 1.258]
Observations	173,212			

substitution. However, the diversification of brand drug supply through minor modifications had a strong negative effect on generic use (galenic form -7%, additional patent -5%, multiple packaging size -4%).

Prescribing practices, which were measured across hospital physicians, specialist physicians and cantons, had the strongest impact on generic substitution. The substitution rate in the canton of Ticino was much lower (-26%) than in Aargau. The rate difference between hospital physicians and specialists was -13% and -3% between hospital and general physicians.

Among substitutable drugs, only one was included in the list of narrow therapeutic index published by the US Food and Drug Administration [27]: carbamezepine, which was at the 13th percentile of substitution odds (rather low).

Discussion

According to our data, generics' prescriptions in 2003 accounted for only 20% of the overall prescription volume. In contrast, generics accounted for more than 40-60% in some OECD countries [5], even though the generics markets are not totally comparable. It is therefore possible that our results could not be replicated exactly in other countries due to differences in the nature of the generics' market.

We found that the variations in substitution rates across the cantons were similar to those observed across European countries (36% in Germany, 8% in France and 4% in Spain, for instance) during the same period. Adjusting for potential disparities in health status, prescriptions or prescribers' characteristics did not alter these variations, which suggests that the impact of

cultural aspects such as prescribing behaviours or beliefs about generic substitution may be as important as national policies. This interpretation is confirmed by the finding that hospital physicians substituted less, and should therefore be a focus of any future initiatives encouraging more effective outpatient prescribing practices.

As shown in previous studies, poorer health status, captured in the present study by age and treatment complexity, was associated with lower generic use. Older people are less willing to substitute when offered the choice [28]. This result is congruent with another study on hypertensive patients, which found that substitution had generated poor adherence, as well as worries and confusion regarding the new treatment, especially when more than one equivalent generic drug was used [10]. For instance, a clear and conspicuous indication of the prescribed substance that is the same for both the branded and the generic drug could improve patient confidence.

Pricing and reimbursement regulations thus appear to be of utmost importance when it comes to increasing generic use. Consumers facing high out-of-pocket costs bought more generics. They were more likely to substitute generics when the savings relative to brand name price would be high. However, the marginal effects of financial incentives related to insurance coverage were rather weak in our study. This could be explained by the annual ceiling of patients' co-payments that protect people against high out-of-pocket expenses. Another reason could be the relatively low proportion of pharmaceutical costs in Switzerland (less than 10% of total out-of-pocket health expenditures against 19 to 65% in

Table 2 Determinants of generics use (logistic regression)

	Model A Cantons and patients variables Coeff. [95%CI]	Model B Model A + substitution groups dummies Coeff. [95%CI]	Model C Model A + substitution groups variables Coeff. [95%CI]
CANTON:			
Aargau (reference)			
Vaud	-0.253 [-0.31,-0.20]	-0.247 [-0.31,-0.19]	-0.248 [-0.31,-0.19]
Ticino	-1.391 [-1.46,-1.32]	-1.459 [-1.53,-1.39]	-1.463 [-1.53,-1.39]
PATIENTS' VARIABLES			
Female	0.023 [0.00,0.05]	0.031 [0.01,0.06]	0.017 [-0.01,0.04]
Age:			
0-19	0.340 [0.24,0.44]	0.238 [0.12,0.36]	0.207 [0.09,0.32]
20-39	0.291 [0.22,0.36]	0.101 [0.02,0.18]	0.127 [0.05,0.21]
40-59	0.237 [0.18,0.30]	0.158 [0.09,0.22]	0.164 [0.10,0.23]
60-79 (reference)			
80+	-0.135 [-0.21,-0.06]	-0.018 [-0.10,0.06]	-0.041 [-0.12,0.04]
Age 0-19 in Vaud	0.199 [0.12,0.28]	-0.004 [-0.10,0.09]	0.086 [-0.00,0.18]
Age 20-39 in Vaud	0.026 [-0.05,0.10]	0.055 [-0.02,0.14]	0.051 [-0.03,0.13]
Age 40-59 in Vaud	-0.058 [-0.12,0.01]	-0.051 [-0.12,0.02]	-0.046 [-0.11,0.02]
Age 80+ in Vaud	0.185 [0.10,0.27]	0.194 [0.10,0.29]	0.211 [0.12,0.30]
Age 0-19 in Ticino	-0.437 [-0.58,-0.30]	-0.548 [-0.70,-0.40]	-0.484 [-0.63,-0.34]
Age 20-39 in Ticino	-0.160 [-0.26,-0.06]	-0.176 [-0.28,-0.07]	-0.168 [-0.27,-0.07]
Age 40-59 in Ticino	-0.208 [-0.29,-0.13]	-0.192 [-0.28,-0.11]	-0.189 [-0.27,-0.10]
Age 80+ in Ticino	0.095 [-0.01,0.20]	0.075 [-0.03,0.18]	0.098 [-0.01,0.20]
Optional health insurance deductible	0.065 [0.04,0.09]	0.039 [0.01,0.07]	0.043 [0.02,0.07]
Out-of-pocket participation	0.233 [0.18,0.28]	0.146 [0.09,0.20]	0.178 [0.12,0.23]
Out-of-pocket participation at age 0-19	0.084 [-0.02,0.19]	0.069 [-0.04,0.18]	0.043 [-0.07,0.15]
Out-of-pocket participation at age 20-39	0.205 [0.13,0.28]	0.165 [0.08,0.25]	0.139 [0.06,0.22]
Out-of-pocket participation at age 40-59	0.052 [-0.01,0.11]	-0.020 [-0.09,0.05]	-0.025 [-0.09,0.04]
Out-of-pocket participation at age 80+	-0.161 [-0.24,-0.09]	-0.150 [-0.23,-0.07]	-0.136 [-0.22,-0.05]
Out-of-pocket participation in Vaud	-0.062 [-0.12,-0.01]	-0.066 [-0.12,-0.01]	-0.067 [-0.12,-0.01]
Out-of-pocket participation in Ticino	-0.107 [-0.18,-0.04]	-0.097 [-0.17,-0.02]	-0.116 [-0.19,-0.04]
Treatment complexity:			
1-5 drugs	0.112 [0.08,0.14]	0.096 [0.06,0.13]	0.082 [0.05,0.11]
6-10 drugs (reference)			
11-15 drugs	-0.063 [-0.09,-0.03]	-0.055 [-0.09,-0.02]	-0.055 [-0.09,-0.02]
16-20 drugs	-0.089 [-0.13,-0.05]	-0.101 [-0.14,-0.06]	-0.102 [-0.14,-0.06]
21+ drugs	-0.186 [-0.23,-0.14]	-0.175 [-0.22,-0.13]	-0.174 [-0.22,-0.13]
PHYSICIANS' VARIABLES			
Specialist prescriber	-0.245 [-0.27,-0.22]	-0.203 [-0.23,-0.17]	-0.194 [-0.22,-0.16]
Hospital prescriber in Aargau	-0.871 [-0.93,-0.81]	-1.125 [-1.19,-1.06]	-1.101 [-1.17,-1.04]
Hospital prescriber in Vaud	-0.344 [-0.40,-0.29]	-0.559 [-0.62,-0.50]	-0.571 [-0.63,-0.51]
Hospital prescriber in Ticino	-0.737 [-0.84,-0.63]	-0.778 [-0.89,-0.67]	-0.756 [-0.86,-0.65]
SUBSTITUTION GROUPS' VARIABLES			
Number of generics:			
1-2 (reference)			
3-4			0.506 [0.46,0.55]
5-6			0.745 [0.70,0.79]
7+			0.522 [0.46,0.58]
Number of treated patients:			
1-1000 (reference)			
1001-2000			0.109 [0.07,0.15]
2001-3000			0.412 [0.35,0.47]
3001+			0.013 [-0.03,0.06]

Table 2 Determinants of generics use (logistic regression) (Continued)

Price of brand medication:			
1st quintile			0.181 [0.13,0.23]
2nd quintile			-0.006 [-0.07,0.05]
3rd quintile (reference)			
4th quintile			0.072 [0.03,0.12]
5th quintile			-0.064 [-0.12,-0.01]
Relative price difference:			
1st quintile			-0.303 [-0.35,-0.25]
2nd quintile			-0.167 [-0.21,-0.12]
3rd quintile (reference)			
4th quintile			0.026 [-0.02,0.07]
5th quintile			0.219 [0.16,0.28]
Administration mode: Oral (reference)			
Topic			-0.644 [-0.71,-0.57]
Inhalation, nasal & ophthalmic			-1.329 [-2.05,-0.61]
Parenteral, rectal & vaginal			-0.676 [-0.76,-0.59]
Original with special galenic form			-0.476 [-0.55,-0.41]
At least one drug sold under license			-0.309 [-0.36,-0.26]
Multiple package sizes			-0.233 [-0.27,-0.19]
Constant	-0.554 [-0.60,-0.50]	0.717 [0.64,0.80]	-0.289 [-0.38,-0.20]
Substitution groups dummies	No	Yes	No
3 char. ATC codes dummies	No	No	Yes
Pseudo-R-squared	0.089	0.229	0.194
AIC	196,349	166,597	173,677
BIC	196,671	169,867	174,542
Area under ROC curve	0.699	0.811	0.791
Hosmer-Lemeshow chi2	4.295	101.676	139.595
Prob > chi2	0.830	0.000	0.000
Observations	173,212	173,212	173,212

12 OECD countries [20] when OTC products are included). In 2006, the co-insurance rate increased to 20% instead 10% for brand-name drugs for which less expensive interchangeable generics are available. Minimum costs savings rate per product were also introduced to boost generic use. It would be interesting to assess the impact of these two changes on the propensity towards generic use.

The analysis of the substitution market generated interesting additional observations.

First, we found that more generics' competitors, a large market and more potential cost savings for consumers increased generic use. In Switzerland, administrative constraints (such as the translation of labels in the three official languages), high patent protection and the small market size may thus explain the low generic market share.

Second, measures to protect brand name exclusivity such as reformulations and repackaging were also effective in curbing generic distribution. Although these minor changes may confer benefits on some patients, it is also possible that others may be switched inappropriately

to these reformulated drugs, whose prices are higher than the generics. For instance, a recent meta-analysis on cardiovascular drugs found no evidence to support the claim that these peripheral differences between brand name and generic drugs (such as inert binders, fillers, or specific manufacturing processes) constitute a significant clinical advantage [29].

Our study has limitations. The source population was limited to a single, large insurance company and it is therefore possible that the population was not totally representative of the Swiss population. Another issue is related to the non-reimbursement of dispensed drugs for patients who have not asked for reimbursement. The actual substitution rate on the Swiss generics market therefore could be slightly higher than observed. Furthermore, our results could not reflect the behaviour of patients in relatively good health who did not reach the deductible. After adjustment of measurable factors, there remained large differences in mean substitution rates among patients, physicians and pharmacies. Further qualitative research would be useful to identify modifiable behavioral determinants.

Table 3 Average marginal effects (logistic regression - Model C)

	Marginal effect	95%CI
CANTON		
Aargau (reference)		
Vaud	-0.040	[-0.045 -0.034]
Ticino	-0.260	[-0.265 -0.255]
PATIENTS' VARIABLES Female		
Age:	0.003	[-0.001 0.007]
0-19	0.031	[0.022 0.040]
20-39	0.035	[0.028 0.041]
40-59	0.016	[0.011 0.022]
60-79 (reference)		
80+	-0.005	[-0.013 0.002]
Optional health insurance deductible	0.007	[0.003 0.012]
Out-of-pocket participation	0.023	[0.018 0.028]
Treatment complexity:		
1-5 drugs	0.014	[0.009 0.020]
6-10 drugs (reference)		
11-15 drugs	-0.009	[-0.015 -0.004]
16-20 drugs	-0.017	[-0.024 -0.010]
21+ drugs	-0.029	[-0.037 -0.021]
PHYSICIANS' VARIABLES Specialist prescriber		
Hospital prescriber	-0.131	[-0.137 -0.125]
SUBSTITUTION 'GROUPS' VARIABLES Number of generics:		
1-2 (reference)		
3-4	0.083	[0.075 0.090]
5-6	0.125	[0.118 0.133]
7+	0.085	[0.076 0.095]
Number of treated patients:		
1-1000 (reference)		
1001-2000	0.018	[0.012 0.025]
2001-3000	0.071	[0.060 0.082]
3001+	0.002	[-0.006 0.010]
Price of brand medication:		
1st quintile	0.031	[0.023 0.039]
2nd quintile	-0.001	[-0.011 0.009]
3rd quintile (reference)		
4th quintile	0.012	[0.004 0.020]
5th quintile	-0.011	[-0.019 -0.002]
Relative price difference:		
1st quintile	-0.050	[-0.058 -0.042]
2nd quintile	-0.028	[-0.036 -0.020]
3rd quintile (reference)		
4th quintile	0.004	[-0.004 0.013]
5th quintile	0.038	[0.028 0.048]
Original with special galenic form	-0.077	[-0.088 -0.066]
At least one drug sold under license	-0.051	[-0.058 -0.043]
Multiple package sizes	-0.039	[-0.045 -0.032]

Notes:

* p < 0.05 ** p < 0.01 *** p < 0.001.

The marginal effect for discrete and factor variables is the discrete change from the reference level.

Nevertheless, our findings highlight that policies on pricing and reimbursement are important as an impetus for the generic medicines market but not sufficient for a sustained generic market share. The opposite effects of stimulating the substitution market or protecting brand products provide some evidence that generic substitution is more than a simple question of time.

The policy measures recently introduced in Switzerland - 20% co-payment for brand drugs, minimal savings between originals and generics - should be effective since the relative price difference and out-of-pocket participation variables were both significantly associated with a higher rate of generic use. However, if all existing incentives under the control of health policies were fully applied, i.e. maximizing patients' contribution to the costs of care through deductibles and out-of-pocket payments and increasing the number of generics on the market, they would provide an additional potential switch towards generics of about 10% (see Table 3: patient contribution +3.0%, switching from 1-2 generics to 3-4 + 8.3%). Additional pricing and reimbursement rules should be introduced in Switzerland to boost generic drug substitution to the levels observed in other OECD countries. In particular, the introduction of a nationwide reference pricing scheme should be discussed. Wide differences between counties suggest that educational approaches targeted at physicians should be investigated with a view to increasing their confidence in generics' efficacy and safety.

The relatively low substitution rate observed for carbamazepine could be explained by the reluctance of physicians to prescribe drugs classified in the list of substances with narrow therapeutic margins.

Conclusion

The determinants of generic substitution are numerous. Patients' health status (age and complexity of treatment) explain a part of the reluctance to substitute an original formulation by a generic, but this uncontrollable determinant is responsible for only a tiny part of substitution rate variations. The economic incentives (deductible and out-of-pocket participation of patients, number of generics sold on the Swiss market) were efficient, but with a moderate global effect. In contrast, adopting the practices of the canton with the highest generic use would itself increase the substitution rate from up to 26%. There was also evidence that an abundant supply of generics would also provide strong incentives to shift towards generics.

List of abbreviations used

AIC: Akaike's information criterion; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; BIC: Schwarz's Bayesian information criterion; CI: Confidence interval; NTI: Narrow therapeutic index; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development; OTC: Over-the-counter; USA: United States of America

Acknowledgements

We thank the CSS health insurance company, especially Konstantin Beck, for providing us with the data used in this study.

Author details

¹Institute of Health Economics and Management, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Route de Chavannes 31, 1015 Lausanne, Switzerland. ²Institute of Social and Preventive Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Rue du Bugnon 17, 1005 Lausanne, Switzerland. ³Institute of Health Economics and Management, Faculty of Business and Economics, University of Lausanne, Route de Chavannes 31, 1015 Lausanne, Switzerland.

Authors' contributions

All the four authors participated to the design of the study, to the statistical analysis, interpretation of results, to the writing of the paper and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 11 June 2010 Accepted: 26 January 2011

Published: 26 January 2011

References

1. Andersson K, Bergström G, Petzold MG, Carlsten A: **Impact of a generic substitution reform on patients' and society's expenditure for pharmaceuticals.** *Health Policy* 2007, **81**:376-384.
2. Simoens S, De Coster S: **Sustaining Generic Medicines Markets in Europe** Leuven, Katholieke Universiteit Leuven; 2006.
3. Kanavos P: **Do generics offer significant savings to the UK National Health Service?** *Curr Med Res Opin* 2007, **23**:105-116.
4. Fischer MA, Avorn J: **Potential savings from increased use of generic drugs in the elderly: what the experience of Medicaid and other insurance programs means for a Medicare drug benefit.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004, **13**:207-214.
5. Mrzek M, Frank R: **The off-patent pharmaceutical market.** In *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*. 1 edition. Edited by: Mossialos E, Mrzek M, Walle T. Maidenhead: Open University Press; 2004:245-259.
6. Himmel W, Simmenroth-Nayda A, Niebling W, Ledig T, Jansen RD, Kochen MM, Gleiter CH, Hummers-Pradier E: **What do primary care patients think about generic drugs?** *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005, **43**:472-479.
7. Hassali MA, Shafie AA, Jamshed S, Ibrahim MI, Awaisu A: **Consumers' views on generic medicines: a review of the literature.** *Int J Pharm Pract* 2009, **17**:79-88.
8. Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, Glassman PA, Nair K, Delapp D, Distine J, Avorn J, Asch SM: **The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions.** *Arch Intern Med* 2006, **166**:332-337.
9. Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas AG: **Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway.** *Pharm World Sci* 2006, **28**:284-289.
10. Hakonsen H, Ellertsen M, Borge H, Toverud EL: **Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients?** *Curr Med Res Opin* 2009, **25**:2515-2521.
11. Krämer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Jedrzejczak J, Josephs D, van Rijckevorsel K, Zaccara G: **Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs.** *Epilepsy Behav* 2007, **11**:46-52.
12. Duh MS, Cahill KE, Paradis PE, Cremieux PY, Greenberg PE: **The economic implications of generic substitution of antiepileptic drugs: a review of recent evidence.** *Expert Opin Pharmacother* 2009, **10**:2317-2328.
13. Heikkilä R, Mäntyselkä P, Hartikainen-Herranen K, Ahonen R: **Customers' and physicians' opinions of and experiences with generic substitution during the first year in Finland.** *Health Policy* 2007, **82**:366-374.
14. Granlund D: **Are private physicians more likely to veto generic substitution of prescribed pharmaceuticals?** *Soc Sci Med* 2009, **69**:1643-1650.
15. Coscelli A: **The importance of doctors' and patients' preferences in the prescription decision.** *The Journal of Industrial Economics* 2000, **48**:349-369.

16. Silcock J, Ryan M, Bond CM, Taylor RJ: **The cost of medicines in the United Kingdom. A survey of general practitioners' opinions and knowledge.** *Pharmacoeconomics* 1997, **11**:56-63.
17. Allan GM, Lexchin J, Wiebe N: **Physician awareness of drug cost: a systematic review.** *PLoS med* 2007, **4**(9):1486-1496.
18. Andersson K, Sonesson C, Petzold M, Carlsten A, Lönnroth K: **What are the obstacles to generic substitution? An assessment of the behaviour of prescribers, patients and pharmacies during the first year of generic substitution in Sweden.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005, **14**:341-348.
19. Garattini L, Tediosi F: **Comparative analysis of generics markets in five European countries.** *Health Policy* 2000, **51**(3):149-162.
20. Organization for economic co-operation and development: *OECD reviews of health systems - Switzerland* Paris: OECD publishing; 2006.
21. **Propharmacie (remise de médicaments par le médecin traitant).** *Santésuisse website.* 2010 [http://www.santesuisse.ch/fr/dyn_output.htm?&contentvoid=16873].
22. **Compendium Suisse des médicaments.** 2010 [<http://www.kompendium.ch/>], Document AG Website.
23. Sloan KL, Sales AE, Liu CF, Fishman P, Nichol P, Suzuki NT, Sharp ND: **Construction and characteristics of the RxRisk-V: a VA-adapted pharmacy-based case-mix instrument.** *Med Care* 2003, **41**(6):761-774.
24. Skrondal A, Rabe-Hesketh S: **Model specification and inference.** In *Generalized Latent Variable Modeling: Multilevel, Longitudinal and Structural Equation Models.* Edited by: Skrondal A, Rabe-Hesketh S. Boca-Raton: Chapman; 2004:252-281.
25. Hosmer D, Lemeshow S: *Applied Logistic Regression* Hoboken: John Wiley & Sons; 2000.
26. Kramer AA, Zimmerman JE: **Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: The Hosmer-Lemeshow test revisited.** *Critical Care Medicine* 2007, **35**:2052-2056.
27. **Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations.** Federal Drug Administration; 2010 [<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070636.pdf>].
28. Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK: **Patients' perceptions of generic medications.** *Health Affairs* 2009, **28**:546-556.
29. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH: **Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis.** *JAMA* 2008, **300**:2514-2526.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:
<http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/17/prepub>

doi:10.1186/1472-6963-11-17

Cite this article as: Decollogny et al.: Determinants of generic drug substitution in Switzerland. *BMC Health Services Research* 2011 **11**:17.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



8 Bibliographie

- (1) OCDE. Examens de l'OCDE des systèmes de santé. Suisse. Éditions OCDE 2006.
- (2) OFS. Statistiques de la santé. Édition OFS 2009.
- (3) Interpharma. Le marché du médicament en Suisse. Édition 2005.
- (4) OFS. Coût et financement du système de santé. Rapport 2008.
- (5) OCDE. Les prix des médicaments sur un marché global. Politiques et enjeux. Editions OCDE 2008.
- (6) Interpharma. La santé publique en Suisse. Prestations, coûts, prix. Édition 2004
- (7) OFS. Economiser sur les primes de l'assurance maladie. Communiqué OFS 28 mai 2004.
- (8) OFS. Déterminants et évolution des coûts du système de santé en Suisse. Revue de la littérature et projections à l'horizon 2030. Rapport OFS 2007.
- (9) Perrig C. Forte augmentation des coûts dans le secteur hospitalier. L'évolution des coûts dans l'assurance de base en 2003. Communiqué santésuisse.
- (10) Santésuisse. Les coûts de l'assurance maladie dépassent 20 milliards de francs. Évolution des coûts dans l'assurance de base en 2005. Communiqué santésuisse 2006.
<http://www.santesuisse.ch/datasheets/files/200606201011161.PDF> consulté 01.12.2011.
- (11) Sturny I. Évolution des dépenses de santé de l'assurance de base entre 1999 et 2003. Notes de synthèse OBSAN 2004.
- (12) OFSP. Assurance obligatoire des soins (AOS) ; Augmentation des coûts de 5,6%. Communiqué OFSP 22.07.2004. <http://www.news.admin.ch/message/index.html?lang=fr&msg-id=3818> consulté 01.12.2011.
- (13) Santésuisse. Les assureurs-maladie en Suisse. Rapport 2006.
<http://www.santesuisse.ch/datasheets/files/200606301104410.PDF> consulté 01.12.2011.
- (14) Interpharma. Le marché du médicament en Suisse. Édition 2009.
- (15) DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. Journal of Health Economics 2003, 22:151-185.
- (16) Congress of the United States. Research and development in the pharmaceutical industry. CBO Study, report No 2589, October 2006.
- (17) Light DW, Warburton R. Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. BioSocieties 2011, 6:34-50.
- (18) Gagnon MA, Lexchin J. The cost of pushing pills : a new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. PloS Medicine 2008, 5:29-33.
- (19) Cueni T. Médicaments. In Système de santé suisse 2004-2006. Survol de la situation actuelle. 2 édition. Kocher G, Oggier W. Hans Huber Verlag 2005, 202-209.
- (20) Marti W. Explosion des coûts des médicaments : pas un problème de quantités. Communiqué Surveillance des prix 27 novembre 2003.
<http://www.preisueberwacher.admin.ch/dokumentation/00050/00051/00134/00135/index.html?lang=fr> consulté 01.12.2011.
- (21) Camenzind P. Essai d'explication des disparités régionales des coûts de la santé. La Vie économique 2008, 10:58-62.
- (22) Junod V. Les médicaments génériques au regard de la LAMal. In AJP/PJA – Lachen 2006, 4:396-406.
- (23) OFSP : Assurance maladie: Mesures visant à abaisser le prix des médicaments. 1^{er} juillet 2009. <http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00305/06475/index.html?lang=fr> consulté 01.12.2011.
- (24) Simoens S, De Coster S. Sustaining generic medicines markets in Europe. Leuven, Katholieke Universiteit Leuven; 2006.
- (25) Kanavos P. Do generics offer significant savings to the UK National Health Service? Curr Med Res Opin 2007, 23:105-116.

- (26) Fischer MA, Avorn J. Potential savings from increased use of generic drugs in the elderly: what the experience of Medicaid and other insurance programs means for a Medicare drug benefit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004, 13:207-214.
- (27) Andersson K, Bergström G, Petzold MG, Carlsten A. Impact of a generic substitution reform on patients' and society's expenditure for pharmaceuticals. *Health Policy* 2007, 81:376-384.
- (28) Communauté Européenne. Enquête Sectorielle dans le domaine pharmaceutique. Rapport Préliminaire, synthèse, 28 novembre 2008.
- (29) Perry G. The European generic pharmaceutical market in review : 2006 and beyond. *Journal of generic medicines* 2006, 4:4-14.
- (30) Beutler M, Hersberger K, Honegger U. Génériques-semblables, mais non égaux. *Pharmajournal* 2006, 20:9-12.
- (31) Société suisse des pharmaciens. Dosis. Édition no 36, septembre 2005.
- (32) Mesnil M. La RBP va-t-elle juguler la hausse des coûts ? *Sécurité sociale* 2001, 6:318-320.
- (33) Interpharma. Le marché du médicament en Suisse, Édition 2009.
- (34) Decollogny A, Ruggli M. Die Situation der Generika in der Schweiz. *Managed Care* 2006, 3:23-26.
- (35) Heikkilä R, Mantyselkä P, Hartikainen-Herranen K, Ahonen R. Customers' and physicians' opinions of and experiences with generic substitution during the first year in Finland. *Health Policy* 2007, 83:366-374.
- (36) Granlund D. Are private physicians more likely to veto generic substitution of prescribed pharmaceuticals? *Soc Sci Med* 2009, 69:1643-1650.
- (37) Coscelli A. The importance of doctors' and patients' preferences in the prescription decision. *The Journal of Industrial Economics* 2000; 48(3): 349-369.
- (38) Allan GM, Lexchin J, Wiebe N. Physician awareness of drug cost: a systematic review. *PloS med* 2007, 4:1486-1496.
- (39) Silcock J, Ryan M, Bond CM, Taylor RJ. The cost of medicines in the United kingdom. A survey of general practitioners' opinions and knowledge. *Pharmacoeconomics* 1997, 11:56-63.
- (40) Bovier PA, Martin DP, Perneger TV. Cost-consciousness among Swiss doctors: A cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res* 2005, 5:72.
- (41) Gfs Berne. Moniteur de la santé, édition 2003.
- (42) Gfs Interpharma. Moniteur de la santé, édition 2010.
- (43) Hassali MA, Shafie AA, Jamshed S, Ibrahim MI, Awaisu A. Consumers'views on generic medicines : a review of the literature. *Int J Pharm Pract* 2009, 17:79-88.
- (44) Himmel W, Simmenroth-Nayda A, Niebling W, Ledig T, Jansen RD, Kochen MM, Gleiter CH, Hummers-Pradier E. What do primary care patients think about generic drugs? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005, 43:472-479.
- (45) Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas AG. Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm World Sci* 2006, 28:284-289.
- (46) Hakonsen H, Eilertsen M, Borge H, Toverud EL. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients? *Curr Med Res Opin* 2009, 25:2515-2521.
- (47) Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, Glassman PA, Nair K, DeLapp D, Dirstine J, Avorn J, Asch SM. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med* 2006, 166:332-337.
- (48) Andersson K, Sonesson C, Petzold M, Carlsten A, Lönnroth K. What are the obstacles to generic substitution? An assessment of the behaviour of prescribers, patients and pharmacies during the first year of generic substitution in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2005, 14:341-348.
- (49) Krämer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Jedrzejczak J, Josephs D, van Rijckevorsel K, Zaccara G. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007, 11:46-52.
- (50) Duh MS, Cahill KE, Paradis PE, Cremieux PY, Greenberg PE. The economic implications of generic substitution of antiepileptic drugs : a review of recent evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2009, 10:2317-2328.

- (51) Mrazek M, Frank R. The off-patent pharmaceutical market. In *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*. 1 edition. Edited by: Mossialos E, Mrazek M, Walley T. Maidenhead: Open University Press, 2004: 245-259.
- (52) Sloan KL, Sales AE, Liu CF, Fishman P, Nichol P, Suzuki NT, Sharp ND. Construction and characteristics of the RxRisk-V : a VA-adapted pharmacy-based case-mix instrument. *Med Care* 2003, 41:761-774.
- (53) Desjardins J. L'analyse de régression logistique. *Tutorials in Quantitative Method for Psychology* 2007, 1:35-41.
- (54) Decollogny A, Eggli Y, Halfon P, Lufkin TM. Determinants of generic drug substitution in Switzerland. *BMC Health Services Research* 2011, 11:17.
- (55) Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Federal Drug Administration ; 2010
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070636.pdf>, consulté 01.12.2011.
- (56) Crivelli L, Filippini M, Mosca I. Federalism and regional health care expenditures: an empirical analysis for the Swiss cantons. *Health Economics* 2006, 15:535-541.
- (57) Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK. Patients' perceptions of generic medications. *Health Affairs* 2009, 28:546-556.