



DÉBAT PUBLIC À L'IPC

DÉMOCRATIE SANITAIRE ET CANCER

LE COÛT DES MÉDICAMENTS INNOVANTS EN CANCÉROLOGIE

UN FLUX D'INNOVATIONS
DANS LES MÉDICAMENTS DU CANCER ?
DES INNOVATIONS COÛTEUSES ?

Anthony GONÇALVES, Patricia MARINO

SOUS LE PATRONNAGE DE :





UN FLUX D'INNOVATIONS DANS LES MÉDICAMENTS DU CANCER ?

Partie 1 : DES INNOVATIONS ?

Anthony GONÇALVES, Professeur de médecine, oncologue, co-responsable du programme de médecine moléculaire et prédictive à l'IPC

1. QU'EST-CE QU'UNE INNOVATION ?

Il est nécessaire de définir précisément ce que recouvre le terme d'innovation thérapeutique, car ce concept reste ambigu et discutable selon les perspectives. La nouveauté est bien sûr un élément d'identification majeur, mais qui n'est pas forcément suffisant. Par exemple un nouveau produit de chimiothérapie qui possède toutes les caractéristiques en termes de toxicités et d'activité d'un prédécesseur de la même classe, ne saurait être qualifié d'innovant, bien qu'il soit nouveau. La nouveauté n'est pas cependant toujours nécessaire à l'innovation médicamenteuse : ainsi, un ancien médicament dont une nouvelle activité thérapeutique vient d'être identifiée peut être considéré comme tout à fait innovant (aspirine utilisé en prévention de certains cancers par exemple).

La définition du caractère innovant peut concerner le médicament lui-même, résultant d'une ou plusieurs propriétés, qu'il est possible de hiérarchiser (1) :

- Hautement innovant : la modulation thérapeutique d'une nouvelle cible ou un nouveau mécanisme d'action (pharmacodynamique), la définition plus précise de la population à plus haute probabilité de bénéfice ou au contraire d'effets secondaires (pharmacogénétique), une nouvelle indication d'utilisation d'un composé existant (propriétés thérapeutiques).
- Modérément innovant : une nouvelle classe thérapeutique, une diminution des effets secondaires ou des interactions médicamenteuses, nouvelle structure ou méthode de synthèse (si elle confère quelques avantages thérapeutiques).
- Légèrement innovant (d'un point de vue médical) : amélioration de la biodisponibilité (pharmacocinétique), ou amélioration de l'administration (formulation).
- Légèrement innovant (d'un point de vue non médical) : modalités de production ou nouvelle structure sans avantage thérapeutique.

L'innovation peut être aussi définie en fonction de l'utilité du médicament (2,3) ou de son mode d'émergence (4). L'utilité est un élément indispensable, avec deux impacts potentiels attendus : la survie et la qualité de vie, qui doivent être améliorées, tout en induisant le moins de risque ou d'effet secondaire possible. Il est possible de hiérarchiser l'utilité selon les bénéfices espérés : du plus haut intérêt, un bénéfice clinique dans une situation où aucun traitement reconnu comme efficace ou validé n'existe ; à un degré moindre, une amélioration des résultats par rapport à un traitement qui n'est pas considéré comme satisfaisant ; ensuite un traitement plus sûr, avec moins d'effets secondaires ; puis une efficacité et une tolérance identiques mais un plus grand confort d'administration ou une amélioration du rapport coût/efficacité.

A profil médical «égal», des critères purement économiques pourraient être également invoqués (emploi, croissance, rentabilité etc.). Bien sûr, la hiérarchie de ces bénéfices attendus dépend du point de vue où l'on se place : celui des patients (survie, qualité de vie, symptômes, effets secondaires, confort d'administration), celui des mé-



decins ou des hôpitaux (soins plus satisfaisant ou plus efficaces), celui des sociétés (santé publique, prospérité), celui des gouvernements (économie, croissance, revenus) ou celui des industriels (coûts de production, ventes, profits.). Les modalités avec lesquelles l'innovation apparaît participent également à la définition : l'innovation peut être radicale révolutionnaire, correspondant à une rupture avec les outils antérieurs ou incrémentale, avec des améliorations graduées et progressives, qui peuvent cependant tout autant conduire à des améliorations majeures, si l'on se réfère au point de départ.

Au final, une innovation médicamenteuse peut donc correspondre à un produit qui, par un changement radical, apporte quelque chose de nouveau, et qui a le potentiel (prouvé ou suspecté) pour constituer un traitement dans une situation où il n'en existait pas de disponible ou d'améliorer de façon cliniquement significative le traitement standard actuel. Les gains médicaux doivent être larges avec un rapport bénéfice/risque favorable, idéalement à un coût acceptable (5). Un élément important quasi-consubstantiel de cette définition est la nécessité d'une évaluation rigoureuse de ces caractéristiques : par exemple pour évaluer les bénéfices médicaux, il est nécessaire de disposer d'études cliniques de grande qualité examinant les critères de jugement les plus appropriés.

2. QUELLES INNOVATIONS EN CANCÉROLOGIE ?

Du fait notamment du vieillissement de la population, l'incidence des cancers continue d'augmenter (6). Cependant, la mortalité a commencé à diminuer, probablement en rapport avec des dépistages précoces et l'amélioration des thérapeutiques disponibles, incluant sur le plan loco-régional la chirurgie et la radiothérapie, et sur le plan systémique, les chimiothérapies cytotoxiques, l'hormonothérapie, les thérapeutiques ciblées et l'immunothérapie. À l'heure actuelle, deux types d'innovations majeures émergent en cancérologie. La première concerne les pathologies localisées curables ou à haut potentiel de curabilité après traitement conventionnel et est essentiellement de nature diagnostique. Dans cette situation, l'enjeu principal est l'identification, par des approches de caractérisation moléculaire sophistiquée et innovante de la tumeur des patients, des sous-groupes à risque évolutif élevé, et qui nécessiteront des traitements plus agressifs, éventuellement de type innovants, pour augmenter leur chance de guérison, tandis que les patients de bon pronostic seraient engagés dans des stratégies de désescalade. Ainsi, dans les cancers du sein certains tests génomiques sont capables d'identifier un sous-groupe de patientes dont le pronostic excellent après traitement local et hormonothérapie permet d'éviter la chimiothérapie (7).

L'autre situation qui intéresse directement l'innovation médicamenteuse concerne les patients atteints de maladies avancées ou récidivantes ou à haut risque de rechutes, dans lesquelles il est nécessaire d'augmenter de façon drastique la survie. Deux approches sont à l'heure actuelle au premier plan :

Les thérapies ciblées

- La première est basée sur la mise en évidence croissante des altérations moléculaires qui jouent un rôle clef dans l'oncogenèse (« drivers » oncogéniques) et sur l'émergence de thérapies ciblées contrôlant ces acteurs majeurs, avec des possibilités de réponse drastique (dé-addiction oncogénique). Ces traitements comprennent des anticorps monoclonaux qui ciblent des molécules membranaires, ou de petites molécules à activité inhibitrice d'enzymes, qui se fixent sur des cibles intracellulaires. Les exemples de dé-addiction oncogénique les plus aboutis sont les inhibiteurs de la protéine BCR-ABL dans les leucémies myéloïdes chroniques (8), les traitements anti-HER2 dans les tumeurs du sein sur-exprimant HER2 (9), les inhibiteurs d'EGFR ou d'ALK dans les cancers pulmonaires avec mutation de l'EGFR (10) ou translocation ALK, ou encore les inhibiteurs de BRAF dans les mélanomes malins métastatiques porteurs d'une mutation de BRAF (11).

Le succès de cette approche nécessite de disposer d'outils efficaces et validés qui permettent l'identification des cibles moléculaires (biomarqueurs, tests compagnons). Récemment, les progrès technologiques concernant ces



outils d'analyse rendent possible l'identification d'un très grand nombre d'altérations moléculaires en une seule expérience, soutenant le concept de « Médecine Personnalisée », dans lequel les thérapies ciblées sont utilisées en fonction des altérations identifiées, quel que soit la tumeur primitive et son type histologique (12). Ce concept très innovant fait encore l'objet d'évaluations dans le cadre d'essais cliniques, et les premiers résultats sont nuancés et d'interprétation délicate. D'ores et déjà, les associations de plusieurs thérapies ciblées, tout comme des analyses moléculaires plus dynamiques dans le temps et l'espace sont proposées pour optimiser les résultats thérapeutiques. Dans ce modèle thérapeutique et au moins pour les maladies avancées, les traitements sont administrés de façon chronique en continu et sur une longue période (en l'absence de progression ou d'intolérance).

L'immunothérapie

- La seconde innovation majeure, actuellement en pleine émergence, concerne ce que l'on résume sous le terme d'immunothérapie. Le système immunitaire est supposé nous protéger en partie contre le développement des tumeurs. Pourtant l'existence des maladies cancéreuses signe chez les patients concernés une certaine incompetence de ce système. En fait les cellules cancéreuses, par l'intermédiaire de certaines de leurs molécules membranaires sont capables d'adresser des signaux négatifs au système immunitaire, qui le paralysent. Cette communication se fait par l'intermédiaire de molécules situées sur les cellules immunitaires, qu'on appelle des régulateurs du « checkpoint immunologique ».

Récemment sont apparus des anticorps monoclonaux capables de perturber ces régulateurs négatifs de la réponse immune et donc de libérer l'activité du système immunitaire du patient, afin que les cellules spécialisées dans l'immunité anti-tumorale puissent détruire elles-mêmes les cellules cancéreuses (13). Récemment, ces anticorps ont démontré des résultats spectaculaires dans des pathologies connues pour être sensible aux manipulations immunologiques, comme les mélanomes (14) ou les cancers du rein (15), mais également dans des localisations tumorales qui n'avaient jamais fait la preuve jusque-là d'une telle sensibilité comme les cancers pulmonaires (16) mais aussi d'autres pathologies cancéreuses. De façon intéressante, de nombreuses autres cibles intervenant dans la régulation de l'immunité anti-tumorale sont en cours d'évaluation préclinique ou clinique, permettant d'envisager des progrès supplémentaires. De plus, il est possible que ces traitements atteignent leur efficacité maximale, après un nombre limité d'injections, permettant à l'inverse de la stratégie précédente d'envisager des traitements courts.

Par ailleurs, il existe des connections possibles avec la thématique précédente, puisque les tumeurs les plus sensibles à l'immunothérapie semblent correspondre aux cas présentant les altérations moléculaires les plus nombreuses, permettant d'envisager également une immunothérapie de précision.

L'ensemble de ces pistes a conduit à un développement de molécules anti-cancéreuses dont le nombre et la variété sont sans précédent. (En 2015, près de 2000 molécules sont en cours de développement).

« **Déclaration d'intérêts avec des entreprises de produits de santé** » - Anthony GONÇALVES

- Les invitations à des congrès : Roche, Novartis, Amgen, GSK, Sanofi
- Les parts personnelles ou familiales dans le capital des entreprises : aucune
- Les rémunérations personnelles :
 - Consultant : Roche, Novartis,
 - Intervention dans des conférences organisées par des entreprises de produits de santé: Roche, Novartis, GSK, Eisai, MSD



UN FLUX D'INNOVATIONS DANS LES MÉDICAMENTS DU CANCER ?

Partie 2 : DES INNOVATIONS COÛTEUSES ?

Patricia MARINO, Inserm, docteur en économie de la santé

INNOVATION ET CROISSANCE DES DÉPENSES DE SANTÉ

Les travaux de macroéconomie de la santé ont montré depuis longtemps que le progrès technique médical joue un rôle décisif dans la croissance des dépenses de santé, bien avant les facteurs démographiques souvent mis en avant comme le vieillissement de la population [1].

Ceci est d'autant plus vrai en cancérologie que l'innovation est forte, continue et de diffusion rapide (il est « naturel » d'accélérer la mise à disposition de traitements innovants dans le cadre d'une maladie où la survie est en jeu). Le progrès médical en cancérologie, a dans la plupart des cas un impact inflationniste parce qu'il suit une loi des rendements décroissants, c'est-à-dire que pour une maladie donnée, les innovations thérapeutiques induisent des gains en espérance de vie de plus en plus faibles, alors même que les coûts pour y parvenir sont en augmentation.

LE CAS DES TESTS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPIES CIBLÉES EN CANCÉROLOGIE

En cancérologie, les innovations thérapeutiques coûteuses appartiennent pour la plupart au domaine du médicament, et on a vu arriver de manière massive ces 10 dernières années des molécules très coûteuses : les thérapies moléculaires ciblées. Le plus souvent, ces thérapies sont associées à un test de diagnostic moléculaire (dit test compagnon), et la prescription d'un médicament pour un patient donné est alors conditionnée par le résultat de ce test. L'accès à ces tests se déploie dans 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire mises en place par l'Institut National du Cancer. En 2013, 89 000 tests ont été réalisés pour 65 000 personnes dans le cadre de l'accès aux thérapies [2].

Ces nouveaux traitements s'inscrivent dans le développement de la médecine personnalisée, induisant un véritable changement de paradigme dans la manière dont on appréhende la maladie cancéreuse, et donc la manière dont on la traite. Ce changement a contraint l'industrie pharmaceutique à modifier son modèle de développement du médicament. Aujourd'hui, l'essentiel des médicaments anti-cancéreux en cours de développement est représenté par des traitements ciblés.

On est ainsi passé du modèle blockbuster (une molécule pour un très grand nombre de patients, dans différentes indications) vers un modèle proche du médicament orphelin avec des traitements ultraciblés ne s'adressant qu'à quelques milliers de patients - mais qui, vu leur prix, peuvent générer un chiffre d'affaires considérable.

A priori, cette nouvelle approche thérapeutique qui couple le médicament à un biomarqueur compagnon présente une rationalité économique [3] puisqu'elle vise à améliorer la prise en charge des patients tout en réduisant les coûts : (1) en évitant la prescription de médicaments inutiles, car inefficaces, potentiellement toxiques et coûteux ; (2) en augmentant la réponse aux traitements grâce à la prescription d'un traitement mieux adapté aux caractéristiques de la tumeur.

Cette rationalité économique ne prévaut que si au moins deux conditions sont réunies :

1. le coût du test pour caractériser les tumeurs n'est pas trop élevé (car réalisé chez tous les patients) en comparaison du médicament qu'il cible,
2. Le prix du médicament ciblé n'est pas prohibitif.

Or actuellement, ces 2 conditions sont loin d'être réunies, au moins pour un certain nombre de ces innovations puisque même en « restreignant » la prescription chez les patients pour lesquels *a priori* le traitement est efficace,



et même avec un coût du test compagnon relativement faible, les ratios coût-efficacité vont bien au-delà des seuils considérés comme « acceptables » [4,5]. Les montants atteints par les prix de ces nouveaux traitements questionnent à la fois cette rationalité économique, mais également la pérennité du système [6-7].

LES DÉPENSES D'ANTICANCÉREUX : QUELQUES CHIFFRES

Une étude britannique [8] a récemment chiffré, dans *Lancet Oncology* le « fardeau économique » du cancer en Europe. Pour la France, les auteurs évaluent le *coût du cancer* à 17 Milliards d'euros, soit un peu moins de 1 % de sa richesse nationale [8]. Les évaluations nationales estiment le seul coût de la prise en charge à 5,1 Milliards d'euros.

Les médicaments représentent une part importante du coût des traitements à l'hôpital, et les *dépenses en médicaments anticancéreux* de la liste en sus s'élèvent à près de 1,475 Milliards d'euros [9]. La croissance des dépenses en médicaments anticancéreux à l'hôpital demeure forte (+6.6 % entre 2012 et 2013) ce qui s'explique par deux phénomènes concomitants.

Tout d'abord un usage croissant des « anciennes » molécules (utilisées chez plus de malades, dans de nouvelles indications, pour des durées prolongées), qui conduit à un accroissement global des dépenses médicamenteuses dans le temps. Mais surtout, on observe une très forte progression de l'usage des thérapies ciblées qui se traduit par une augmentation de plus de 200 % des dépenses de thérapies ciblées entre 2004 et 2007, ces médicaments représentant en 2009 plus de la moitié des dépenses [10].

Aujourd'hui, les thérapies ciblées à l'hôpital représentent près de 71 % des dépenses en médicaments anticancéreux pour le secteur public, et 82 % pour le secteur privé commercial [9]. Dans le secteur des médicaments délivrés en officine ou rétrocédés par l'hôpital, le chiffre d'affaires des médicaments anti-cancéreux en 2014 a été de 2 Milliards d'euros sur un total de 20 Milliards de dépenses de médicaments remboursables, un chiffre en croissance de +9 %, et un témoin marquant de l'usage croissant des thérapies ciblées de façon chronique en ambulatoire ; deux anti-cancéreux- Glivec, Zytiga - figurent à la 8^{ème} et 9^{ème} place en terme de chiffre d'affaires réalisé parmi tous les médicaments remboursés en 2014 en pratique « de ville » [11].

LA « TOXICITÉ FINANCIÈRE » : UN DÉBAT MONDIAL

Les dernières estimations publiées par IMS Health en 2015 [12] évaluent les dépenses mondiales consacrées aux traitements du cancer à 100 Milliards de dollars en 2014 (90 Milliards d'euros), soit une hausse de 10,3 % par rapport à l'année précédente. Dans ce même rapport, les projections prévoient qu'elles atteindront 117 à 147 Milliards de dollars en 2018, soit une croissance annuelle cumulée estimée entre 6 % et 8 %. Cette tendance confirme l'une des premières études publiée en 2009 [13] et posant la question de la soutenabilité financière. Cette étude estimait que le système de santé américain devrait dépenser 440 Milliards de dollars supplémentaires par an afin de prolonger de 12 mois la vie des 550 000 Américains qui meurent d'un cancer chaque année.

Ce débat sur le coût des médicaments s'est principalement développé aux Etats-Unis où le monde des oncologues dénonce régulièrement l'évolution inflationniste du prix des médicaments [14,15]. Notamment, dans un article publié dans une grande revue internationale d'hématologie [16], ils soulignent le fait que sur les douze traitements contre le cancer approuvés en 2012 par l'agence américaine des médicaments (FDA), onze coûtaient plus de 100 000 dollars par an.

Le prix moyen des nouveaux médicaments anticancéreux a ainsi presque doublé en une décennie, passant de 5 000\$ par mois en moyenne, à pratiquement 10 000\$. Le coût moyen des thérapies ciblées, lui, se situe autour de 50 000 euros par an et par patient, soit 5 à 10 fois plus que les chimiothérapies classiques. En France, la prise en charge des traitements du cancer est couverte par la solidarité nationale mais aux USA où un reste à charge existe, de tels prix entraînent inévitablement des situations plus fréquentes de renoncement aux soins et de faillite personnelle [17-18], ce qui suscite des inquiétudes en termes d'égalité d'accès aux soins.



INNOVATIONS FUTURES : UN CHANGEMENT D'ÉCHELLE PÉRILLEUX

Les dépenses liées aux molécules coûteuses restent (à ce jour) concentrées sur un nombre relativement faible de molécules. Mais dans un contexte où les typages moléculaires des tumeurs sont en voie d'être généralisés grâce à la baisse spectaculaire du coût du séquençage du génome (d'un facteur 100 000 !), nous allons assister à une accélération sans précédent du progrès médical et de l'essor des thérapies ciblées.

Si l'on considère qu'en 2015, près de 2 000 molécules sont en cours de développement [11], et même en considérant que seulement 10 % d'entre elles seraient finalement commercialisées, la question centrale est de savoir comment notre système de santé solidaire va pouvoir « absorber » le coût de ces molécules.

À l'ère des thérapies ciblées succède celle des immunothérapies qui pourraient devenir la nouvelle innovation phare de la prochaine décennie. Il est probable que l'on se dirige dans le futur vers la prescription combinée de ces molécules d'immunothérapie avec les thérapies ciblées existantes et à venir, et ce pour des périodes de temps de plus en plus longues, voire à vie. La caractéristique des traitements du cancer de demain semble bien être la chronicisation en même temps qu'un élargissement des indications de ces traitements : l'inflation des coûts semble inévitable.

CONCLUSION : UNE QUESTION DE RÉGULATION PUBLIQUE

La France est un des pays où l'innovation médicale est le plus rapidement mise à disposition des patients. L'envolée des prix des nouvelles thérapies ciblées est préoccupante dans un contexte où les systèmes de santé sont de plus en plus économiquement contraints. Au-delà des préoccupations grandissantes sur les possibilités de financer ces nouveaux traitements du cancer, la question qui se pose est celle de la légitimité pour les autres bénéficiaires du système de soins.

Est-ce que l'on considère que dans un monde où les ressources sont contraintes, dépenser plusieurs dizaines de milliers d'euros pour gagner « n » mois d'espérance de vie est socialement acceptable (la valeur de n peut varier mais est forcément débattue) ? De nouveaux outils de fixation du prix des médicaments doivent être pensés et les décisions de régulation publique auront un rôle central à jouer. Il est indispensable aujourd'hui de faire entrer ce débat dans la sphère publique.

« **Déclaration d'intérêts avec des entreprises de produits de santé** » - Patricia MARINO

- Les invitations à des congrès : Roche
 - Les parts personnelles ou familiales dans le capital des entreprises : aucune
 - Les rémunérations personnelles :
 - Participation à des enseignements : BMS
 - Intervention dans des symposiums organisés par des entreprises de produits de santé: Janssen
-



RÉFÉRENCES Anthony GONÇALVES

1. Ferner et al, NICE and new: appraising innovation, *BMJ*, 2010, 340:b5493.
2. Wardell et DiRaddo, The measurement of pharmaceutical innovation, *J Clin Pharmacol*, 1980, 20, 1-9.
3. Wardell et al, The measurement of therapeutic value. *J Clin Pharmacol*, 1980, 20, 77-90.
4. Kennedy et al, Appraising the value of innovation and other benefits. A short study for NICE. 2009. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Research-and-development/Kennedy-study-final-report.pdf>
5. Aronson et al, Defining rewardable innovation in drug therapy, *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11, 253-254, 2012
6. Binder-Foucard et al, Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
7. Sparano et al, Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer, *N Engl J Med*, 2015 373, 2005-14.
8. Druker et al, *N Engl J Med*, Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia, 2001 344, 1031-7.
9. Slamon et al, Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2, *N Engl J Med*, 2001, 344, 783-92.
10. Lynch et al, Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib, *N Engl J Med*, 2004, 350, 2129-2139, 2004.
11. Kwak et al, Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med*, 2010, 363, 1693-703
- Flaherty et al, Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma, *N Engl J Med*, 2010, 363, 809-19.
12. Garraway et al, Precision oncology: an overview, *J Clin Oncol*, 2013, 31, 1803-5.
13. Pennock et al, The Evolving Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment, *The Oncologist*, 2015, 20:812-822.
14. Wolchok et al, Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma, *N Engl J Med*, 2013 369, 122-33.
15. Motzer et al, Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma, *N Engl J Med*, 2015, 373, 1803-13.
16. Brahmer et al, Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2015, 373, 123-35.

RÉFÉRENCES Patricia MARINO

- [1]. L'Horty Y., Quinet A. et Rupprecht F. *Expliquer la croissance des dépenses de santé: le rôle du niveau de vie et du progrès technique*, Économie et Prévision, n°129-130, 3/4, 1997.
- [2]. Institut National du Cancer. *Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Synthèse d'activité 2013*, 2014.
- [3]. Patricia Marino, François Bertucci, Anthony Gonçalves and Valérie Seror. *Tests diagnostiques et thérapies ciblées en cancérologie - Enjeux économiques*. Médecine/Sciences 28 : 19-23 ; (2012).
- [4]. Hatz MHM, Schremser K, Rogowski WH. Is individualized medicine more cost-effective? A systematic review. *PharmacoEconomics*, 2014 ; 32 : 443-55.
- [5]. Cohn DE, Kim KH, Resnick KE, et al. At what cost does a potential survival advantage of Bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2009 ; 29 : 1247-51.
- [6]. Hillner B, Smith T. Efficacy Does Not Necessarily Translate to Cost-Effectiveness: A Case study in the Challenges Associated With 21st-Century Cancer Drug Pricing. *J Clin Oncol*. (27):2111-13. 2009.
- [7]. Collingridge D, Sullivan R. *Affordable cancer care: pipedream or achievable reality?* The Lancet Oncology. Volume 15, N° 3, p257-258, 2014.
- [8]. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. *Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis*. The Lancet Oncology, Volume 14, No. 12, p1165-1174, 2013.
- [9]. Les cancers en France en 2014 - L'essentiel des faits et chiffres - Institut National du Cancer.
- [10]. Situation de la chimiothérapie des cancers. Rapport 2013. Institut National du Cancer.
- [11]. CNAMTS. Dépenses de médicament de l'année 2014 et du premier semestre 2015. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Medicaments_2014_-_VDEF.pdf
- [12]. IMS Health Institute. *Developments in Cancer Treatments, Market Dynamics, Patient Access and Value. Global Oncology Trend Report*. May 2015.



- [13]. Fojo T. and Grady C. *How much is life worth? The \$440 Billion Question*. Journal of the National Cancer Institute, 2009, 101:1044–1048.
- [14]. Peter B. Bach. *New Math on Drug Cost-Effectiveness*. New England Journal of Medicine. 373;19, 2015.
- [15]. Chhatwal J, Mathisen M, and Kantarjian H. *Are High Drug Prices for Hematologic Malignancies Justified? A Critical Analysis*. Cancer, Volume 121 (19) : 3372–3379, October 2015.
- [16]. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. *The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts*. Blood: 121 (22), 2013.
- [17]. Markman M and Luce R. *Impact of out-of-pocket expenses on cancer care*. Journal of Oncology Practice, vol. 6 (2) : 69-73, March 2010.
- [18]. Himmelstein, D, Thorne D, Warren E, Woolhandler S. *Medical Bankruptcy in the United States, 2007: Results of a National Study*. American Journal of Medicine, (122):741-746. 2009.