

Aspects médico-économiques dans la prise en charge du cancer

Isabelle Borget, Service de biostatistique et d'épidémiologie, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, université Paris-Sud, UVSQ, CESP, Inserm, Villejuif, France. Groupe de recherche et d'accueil en droit et économie de la santé (Grades), université Paris-Sud

Tirés à part : I. Borget
isabelle.borget@gustaveroussy.fr

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Medico-economic aspects in the management of cancer

Prix du médicament, Assurance maladie, service médical rendu (SMR), amélioration du service médical rendu (ASMR), évaluation médico-économique (Eme), Objectif national des dépenses d'assurance maladie (Ondam)

Price of the drug, Health insurance, actual benefit (SMR), improvement of the actual benefit (ASMR), medico-economic evaluation (Eme), National objective of health insurance expenditure (Ondam)

Résumé

Les progrès constants réalisés dans la prise en charge des cancers ont pour conséquence une amélioration du pronostic des patients, mais aussi une augmentation du coût de la prise en charge, atteignant 15,6 milliards d'euros par an, avec un accroissement de 5,2 %/an. Cette évolution procède de l'allongement de la durée de vie des patients et d'une augmentation du coût des traitements. En France, l'accès au remboursement et la fixation du prix des médicaments reposent sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du SMR (ASMR) évalués par la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS). La fixation du prix des médicaments est quant à elle assurée par le Comité des produits de santé (CEPS), sur la base de l'ASMR, du prix des comparateurs, du volume et des conditions de vente du médicament, et de l'évaluation médico-économique, tout en veillant à respecter l'Objectif national des dépenses d'assurance-maladie, votée par le Parlement, qui fixe l'augmentation maximale des dépenses de santé pour l'année à venir. Le cas du lymphome folliculaire est un bon exemple des pathologies cancéreuses, caractérisées par une tendance à la chronicisation, et une complexification des traitements, notamment dans l'enchaînement des lignes successives.

Abstract

The constant progress made in the management of cancers has the consequence of increasing the cost caused by these pathologies. The cost of the only drugs used in this field increases globally by 7.4% per year, and could represent \$ 150 billion in 2020. This evolution is due to the longer life of patients and an increase in the cost of drugs. In France, reimbursement access and price determination are based on the therapeutic value (SMR : service medical rendu) and the added benefit value (ASMR: amélioration du service médical rendu), both evaluated by the Transparency Committee of the Haute Autorité de Santé (HAS). The price of drug is determined by negotiations between the laboratory and the Economic Committee for Health Products (CEPS : comité économique des produits de santé), in order to respect the National Health Insurance Expenses Target, voted by Parliament, which sets the maximum increase in health expenditure for the coming year. The case of follicular lymphoma is exemplary of cancerous pathologies, characterized by a tendency to chronicization, and a complexity of treatments, especially in the sequence of successive lines.

doi: 10.1684/hma.2019.1487

Pour citer cet article : Borget I. Aspects médico-économiques dans la prise en charge du cancer. *Hématologie* 2019 ; 25(supplément 3) : 41-48. doi : 10.1684/hma.2019.1487

L'oncologie a bénéficié, ces dernières années, d'innovations diagnostiques et thérapeutiques majeures. Son marché connaît donc une croissance sans précédent. Cette innovation est fortement portée par les médicaments, comme le souligne l'Institut national du cancer [1], puisque plus de soixante-dix nouvelles molécules de traitements anticancéreux dans plus de vingt cancers différents ont été mises sur le marché depuis 2004 en France, parmi lesquelles les thérapies ciblées et les immunothérapies. Ainsi, la prise en charge et le pronostic des cancers s'améliorent : la survie sans progression et la survie globale ont augmenté dans la plupart des localisations tumorales ces dernières années, tandis que les patients et les prescripteurs ont accès à un panel de traitements plus large. Néanmoins, comme le souligne le Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance-maladie (HCAAM) dans son avis de juillet 2016 [2], l'innovation en santé s'étend bien au-delà des médicaments et concerne désormais les dispositifs médicaux, les objets connectés, les applications, les systèmes d'information hospitaliers, les nouveaux modes d'organisation ou de financements. . .

L'impact budgétaire de ces innovations questionne la soutenabilité du système de remboursement solidaire. Les nouveaux médicaments en oncologie doivent en effet être absorbés par un système de santé de plus en plus contraint économiquement, et déjà confronté à la mise sur le marché des nouveaux traitements de l'hépatite C, qui ont créé une tension au sein du système. La question du juste prix des traitements innovants se pose de manière récurrente, comme en témoignent les prises de position de certains professionnels de santé et associations de patients, ainsi que les rapports sur ce sujet [1, 3-5]. Pour limiter les dépenses, des pays restreignent l'accès à certaines molécules ou limitent le nombre de lignes de traitement par patient [6]. Pour la France, dont le système de santé repose sur l'accès égalitaire des soins pour tous, l'enjeu des prochaines années est plutôt de parvenir à financer l'innovation et à assurer l'équité d'accès aux soins pour tous les patients, sans mettre en péril notre système de santé solidaire. La question de l'évaluation économique et du prix de ces innovations est donc cruciale.

L'objectif de cet article est de faire un état des lieux des dépenses de santé en France, puis de celles liées spécifiquement à la prise en charge du cancer, et, parmi celles-ci, la part liée aux médicaments. La deuxième partie portera sur les modalités d'accès au remboursement et de fixation des prix des médicaments en France. Enfin, la dernière partie discutera du type d'évaluation économique optimal pour un nouveau médicament dans le lymphome folliculaire, compte tenu de la chronicisation de ce cancer et des nombreuses alternatives thérapeutiques.

Dépenses de santé annuelles en France

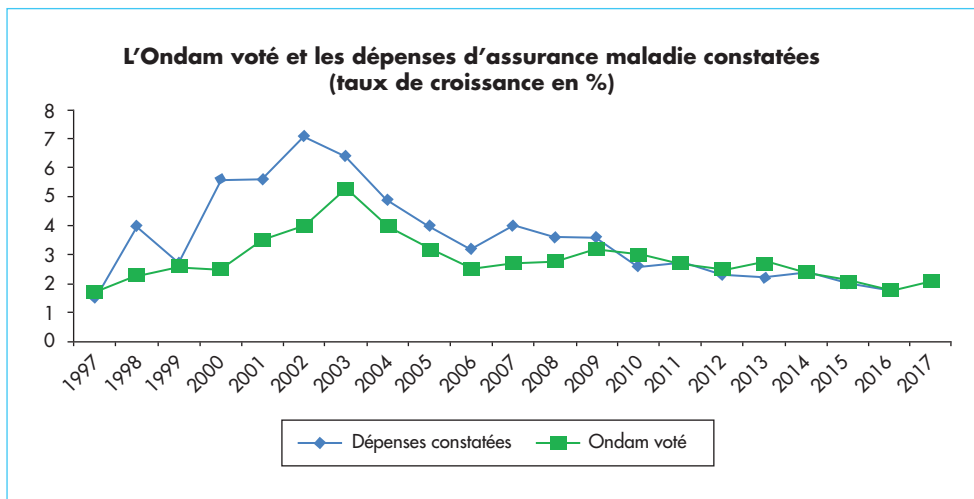
Part de l'oncologie

La consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) – qui est la somme des dépenses correspondant aux soins hospitaliers, aux soins de ville, aux transports de malades et à la consommation de médicaments et d'autres biens médicaux – s'élevait en 2017 à 199,3 milliards (Mds) d'euros [7]. La CSBM a progressé au rythme annuel moyen de +10,1 % depuis 1950, et sa part au sein du produit intérieur brut (PIB) français est passée de 2,6 à 11 %. Après avoir augmenté à un rythme soutenu jusqu'au milieu des années 1980, du fait de l'augmentation de l'offre de soins et de l'élargissement de son financement, sa croissance s'est peu à peu ralentie avec la mise en place de mesures telles que la Loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS), destinée à mieux maîtriser les dépenses du système de santé, dans le cadre de laquelle est voté chaque année l'Objectif national des dépenses d'assurance maladie (Ondam), qui définit le pourcentage d'évolution des dépenses de santé pour l'année suivante. Fluctuant autour de 5 à 6 % dans les années 2000, l'augmentation de la CSBM s'est ainsi désormais stabilisée à un taux proche de 2 % (2,5 % en 2018), notamment par la mise en place de mesures de

maîtrise des dépenses de santé et d'économies. Les mesures d'économie ont concerné aussi bien le secteur hospitalier (virage ambulatoire, réduction des durées d'hospitalisation, baisse des tarifs des groupes homogènes de séjours [GHS], etc.) que le secteur ambulatoire (diffusion des génériques et des biosimilaires, déremboursement de certains médicaments, baisse de prix de certains médicaments, etc.). Ainsi, alors que l'Ondam n'avait pas été atteint l'année de sa création, en 2010 (les dépenses étant demeurées supérieures aux objectifs), il l'a ensuite été, pour huit années consécutives (*figure 1*). En d'autres termes, une limitation du taux de croissance à environ 2 % est respecté, malgré l'augmentation des dépenses liées à l'accroissement du nombre de patients traités (appelé effet *volume*, lié au vieillissement de la population) et celle induite par l'arrivée de nombreuses innovations coûteuses (appelé effet *structure*), qui sont en partie compensées par des déremboursements, des baisses de prix ou des économies (appelé effet *prix*), mis en place pour respecter l'Ondam voté.

Selon le rapport « charges et produits » de 2019 [7], les dépenses d'oncologie remboursées représentent 15,6 Mds par an, soit environ 10 % des 164 Mds de dépenses de l'Assurance-maladie, et sont le troisième poste de dépenses par pathologie, après les hospitalisations ponctuelles (31,3 Mds) et les maladies psychiatriques et psychotropes (20,3 Mds) (*figure 2*). Ces dépenses incluent les coûts hospitaliers, les frais de médicaments, de chirurgie et de radiothérapie, les dépenses ambulatoires et les indemnités journalières pendant les arrêts de travail. Si le montant des dépenses d'oncologie est similaire à celui des autres pathologies comme le diabète ou les pathologies cardiovasculaires, c'est leur taux annuel d'augmentation (+5,2 %) qui est au cœur des préoccupations. En effet, la mise sur le marché des innovations s'est accompagnée d'une augmentation significative des dépenses. Si l'on s'en tient aux seuls médicaments, le coût mondial des traitements en oncologie a augmenté de 7,4 % par an ces cinq dernières années, et il est attendu qu'il atteigne 150 milliards de dollars en 2020 [8]. Cette augmentation des dépenses s'explique d'abord par une augmentation du prix des médicaments, liée à des coûts de recherche et développement (R&D) plus importants qu'auparavant, mais aussi par le fait que ces médicaments sont commercialisés dans des pathologies dont le besoin médical non couvert est important et/ou pour des populations restreintes, permettant aux laboratoires de revendiquer des prix élevés. De plus, les nouveaux traitements ne se substituent pas aux anciens, mais

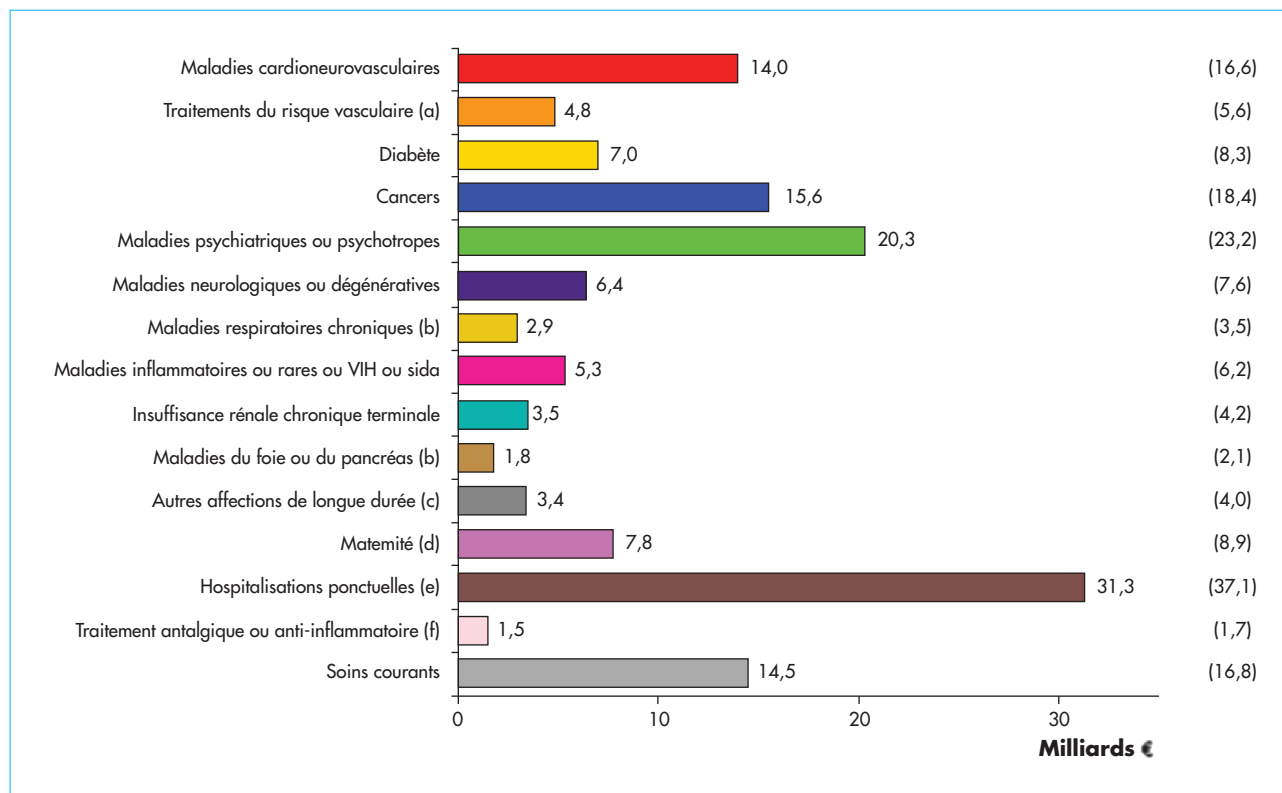
FIGURE 1



Taux d'évolution de l'Ondam voté et dépenses constatées.



FIGURE 2



Répartition des dépenses de l'Assurance-maladie par pathologie (année 2017, selon le rapport « Charges et Produits 2020 »).

s'y ajoutent. Par ailleurs, les durées de traitements se sont allongées : alors que les traitements par chimiothérapie cytotoxique étaient administrés pour un nombre limité de cycles, les thérapies ciblées et les immunothérapies sont désormais données jusqu'à la progression de la maladie. Ainsi, en France, on a pu observer que le prix moyen par année de vie gagnée a régulièrement progressé, passant de 15 877 € en 1996, à 116 773 € en 2005 et 175 968 € en 2016, soit une augmentation de 11 % par an à euro constant [9]. Ainsi, alors que l'évolution des dépenses des médicaments d'officine est négative depuis 2011, grâce à la mise en place de mesures efficaces (baisse des prix, diffusion des génériques, etc.), celle des dépenses de chimiothérapie est supérieure à celle autorisée par l'Ondam. La croissance des dépenses ne se limite cependant pas aux médicaments, des innovations non médicamenteuses coûteuses s'étant développées (techniques nouvelles de radiothérapie, médecine personnalisée avec le développement corollaire des tests compagnons, interventions chirurgicales assistées par ordinateur, thérapie cellulaire, etc.). Ainsi, depuis 2012, la croissance des dépenses liées au cancer en France est de 4 % par an, là encore supérieure au taux autorisé par l'Ondam.

Modalités d'accès au remboursement et de fixation des prix des médicaments en France

En France, les procédures d'accès au remboursement et de fixation des prix des médicaments reposent sur une procédure formalisée basée sur des outils d'évaluation standardisés. Après l'obtention de leur autorisation de mise sur le

marché (AMM) le plus souvent par l'Agence européenne du médicament (EMA), la procédure d'accès au remboursement et de fixation de prix devient nationale. Elle comprend une évaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du SMR (ASMR) par la commission de transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS). Le SMR est un critère absolu, évalué de manière non comparative par rapport aux stratégies alternatives déjà sur le marché. Il prend en compte cinq composantes :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament,
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles,
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné,
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement,
- son intérêt pour la santé publique.

Le niveau de SMR obtenu permet de fixer le taux de remboursement du médicament ; il en existe quatre : important, modéré, faible et insuffisant. Ainsi, l'attribution d'un SMR important, modéré ou faible correspond à un remboursement à 65, 35 ou 15 % respectivement, tandis qu'un SMR insuffisant implique que le médicament n'est pas pris en charge (taux de remboursement de 0 %). L'ASMR est évaluée par indication sur la base de la quantité d'effet apportée par le médicament, par rapport aux autres traitements existants, et du niveau de preuve associée à la démonstration de cette quantité d'effet. L'ASMR peut être considérée comme majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou inexistante (V). Le niveau d'ASMR obtenu influence le niveau de prix applicable par le laboratoire : s'il est de niveau I, II ou III, le médicament bénéficie d'une garantie de prix européen – si toutefois il n'y a pas de réserve majeure identifiée par la Commission évaluation économique et de santé publique (Ceesp) de la HAS –, c'est-à-dire que le niveau de prix du médicament ne sera pas inférieur au prix le plus bas pratiqué dans les quatre principaux pays européens (Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni). Dans le cas des ASMR IV, le coût du médicament sera calculé afin que le coût de la prise en charge ne soit pas supérieur à celui du comparateur. Enfin, les médicaments ayant obtenu une ASMR V ne peuvent, quant à eux, être inscrits au remboursement que s'ils permettent une économie dans le coût de traitement. Bien qu'elle soit utilisée pour décider du remboursement et du prix des médicaments, l'évaluation du SMR et de l'ASMR ne fait appel à aucune donnée économique. La prise en compte des données économiques pour le remboursement et la fixation des prix des produits de santé est récente en France, puisqu'elle n'a été introduite qu'en 2012. Les laboratoires pharmaceutiques ont désormais l'obligation de fournir une évaluation médico-économique (Eme) lors de la primo-inscription ou de la réinscription de leur médicament revendiquant un ASMR important (de niveau I à III) et ayant un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance-maladie (chiffre d'affaires > 20 millions d'euros la deuxième année de commercialisation). Dans ce cas, un dossier en vue de l'obtention d'un avis d'efficacité doit être déposé par le laboratoire auprès de la Ceesp de la HAS, simultanément et en parallèle des dossiers soumis à la CT pour l'obtention du SMR et de l'ASMR. Certains pays, comme le Royaume-Uni, ont décidé de baser la décision de remboursement des médicaments innovants sur les résultats de l'Eme : ils jugent du caractère coût-efficacité du médicament sur la base du ratio différentiel coût-résultat (RDCR, *cf. infra*), qui est la différence des coûts divisée par la différence d'efficacité, exprimé en coût supplémentaire pour gagner une année de vie ou une année de vie en parfaite qualité de vie (exprimée alors en coût/QALY¹). Le RDCR d'un médicament est calculé par rapport à une valeur seuil, traduisant ce que le pays est disposé à payer. En France, la doctrine de la HAS est différente : à l'issue de son évaluation, la Ceesp émet un avis d'efficacité sur la conformité méthodologique de l'Eme produite par le laboratoire par rapport aux

recommandations émises par la HAS en 2011. Ainsi, dans ce contexte, l'Eme a vocation à hiérarchiser les stratégies au sein de l'arsenal thérapeutique, en fonction de l'efficacité des différentes spécialités, autrement dit du bénéfice clinique et du coût généré par chaque spécialité, comparativement aux alternatives thérapeutiques. Pour les médicaments hospitaliers et onéreux, une inscription sur la « liste en sus » est envisageable sous certaines conditions, dont les principales sont que le SMR doit être important et l'ASMR de niveau I à III. Des exceptions sont possibles pour les médicaments d'ASMR IV et V si leurs comparateurs figurent déjà sur la liste en sus et s'ils présentent un intérêt pour la santé publique.

La fixation du prix des médicaments constitue la troisième et dernière étape de ce processus. Le Comité économique des produits de santé (CEPS) est un organisme interministériel dont la mission principale est la fixation du prix des médicaments, dans le respect de l'Ondam et de l'enveloppe de dépenses autorisées. En pratique, le laboratoire commercialisant le médicament va revendiquer un niveau de prix pour ce produit. Comme pour la plupart des pays, ce prix suit le principe du *value-based pricing* (ou prix basé sur la valeur), une modalité de fixation des prix fondée sur la valeur perçue ou estimée d'un produit pour le patient, plutôt que sur son coût de R&D et de fabrication. Cette valeur est traduite par le bénéfice apporté par le médicament (quantité de vie gagnée, effets secondaires évités, etc.) et est formalisée au travers de l'ASMR. Le prix revendiqué par l'industriel va ainsi faire l'objet d'une négociation avec le CEPS, sur la base du niveau d'ASMR obtenu, du prix des comparateurs, du volume et des conditions de vente, jusqu'à l'obtention d'un accord conventionnel entre les deux parties et la publication du prix au *Journal Officiel*. C'est à partir de ce moment que le médicament devient disponible aux patients (sauf s'il bénéficie d'une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation [ATU]). La durée moyenne entre l'AMM et la fixation du prix est en moyenne de 530 jours en France, plaçant le pays au 23^e rang sur les vingt-sept nations européennes. Au-delà de ce prix public dit « facial », sont également négociées un certain nombre de remises confidentielles (accord prix-volume, remise à la première boîte, accord de performance, etc.), aboutissant à un prix net, permettant de réguler le marché. Si les montants et les modalités de fixation des prix ont fait l'objet de nombreuses critiques ces dernières années en France, force est de constater que les prix des médicaments en France sont, dans 80 % des cas, plus faibles que ceux des quatre grands pays européens (Royaume-Uni, Allemagne, Italie et Espagne) et que très peu de médicaments se sont vus refuser l'accès au marché français.

Le prix d'un nouveau médicament dans une pathologie fait donc aujourd'hui l'objet de cette procédure d'évaluation stricte, et rend compte de l'accord entre l'industriel et les autorités ?

Oui tout à fait. Tous les médicaments dont le prix facial est publié au *Journal Officiel* ont fait l'objet d'un accord conventionnel entre le laboratoire pharmaceutique et le CEPS, c'est-à-dire que ces deux parties se sont entendues sur le prix public du médicament et les éventuelles remises. Les médicaments qui ne disposent pas de prix en France sont :

- ceux qui sont encore en cours de procédure d'évaluation par la HAS ou de négociation de prix avec le Ceps,
- ceux pour lesquels les deux parties n'ont pas réussi à s'entendre sur un prix facial, et que le laboratoire a décidé de ne pas commercialiser sur le marché français.

Ces cas sont exceptionnels en France. Les médicaments non inscrits sur la liste en sus peuvent avoir un prix libre, c'est-à-dire qu'ils font l'objet d'un prix négocié entre le laboratoire et l'établissement de santé (ou le groupement d'achat).

Cas du lymphome folliculaire

Dans les cancers, comme le lymphome folliculaire, où il existe une éventuelle chronicisation de la maladie sur de nombreuses années, et où l'initiation de plusieurs traitements successifs peut s'avérer nécessaire (autres médicaments innovants, greffes, etc.), comment peut-on prendre en compte les différents traitements administrés (notamment leurs durées et leurs coûts respectifs).

L'évaluation médico-économique (Eme) semble être la modalité la plus adaptée pour estimer l'intérêt d'un médicament innovant et coûteux qui n'est qu'un traitement ou une ligne dans une prise en charge comprenant de nombreuses modalités thérapeutiques et sur un horizon temporel long. En effet, le principe de l'Eme est de comparer des stratégies médicales concurrentes (qui, dans le cas du lymphome folliculaire, seront plutôt des séquences de traitement) en termes de coûts et de bénéfices cliniques sur une période de temps donnée, appelée horizon temporel. Le bénéfice clinique peut être exprimé sous différentes formes : augmentation de l'espérance de vie, augmentation de l'espérance de vie pondérée par la qualité de vie (QALY), etc.

Les résultats d'une Eme sont présentés sous la forme du RDCR (ou ICER, pour *incremental cost-effectiveness ratio*), qui représente le coût différentiel rapporté à une unité d'efficacité supplémentaire, exprimé en euros/unité d'efficacité incrémentale :

$$\text{Ratio différentiel coût résultat (RDCR)} = \frac{\text{Coût}_B - \text{Coût}_A}{\text{Efficacité}_B - \text{Efficacité}_A}$$

Ainsi, l'Eme est un outil d'aide à la décision, qui permet de hiérarchiser plusieurs stratégies ou séquences de traitement au sein de l'arsenal thérapeutique, en fonction de leur efficience : en déterminant quelles sont les stratégies qui produisent les meilleurs bénéfices de santé par unité monétaire investie, l'Eme intervient comme un outil de hiérarchisation des stratégies de santé. Dans certains pays, le RDCR est interprété par les autorités par rapport à une valeur seuil de disposition à payer qui lui est propre, afin de juger si la stratégie est efficiente ou non. En France, il n'existe pas à ce jour de valeur seuil de disposition à payer, l'Eme étant utilisé comme un outil de hiérarchisation des stratégies médicales en fonction de leur efficience (RDCR).

Le recours à l'Eme pour évaluer de nouveaux traitements dans le lymphome folliculaire est particulièrement pertinent compte tenu des éléments suivants :

- l'Eme peut comparer des traitements, des stratégies mais aussi des séquences de traitements. Compte tenu de la disponibilité de multiples et diverses alternatives thérapeutiques dans cette pathologie, l'Eme peut permettre de guider la séquence (ou l'ordre) d'administration de ces diverses options thérapeutiques,
- lors de la conception d'un Eme, l'économiste doit définir un horizon temporel, c'est-à-dire la durée de l'étude. Celle-ci doit être suffisamment longue pour que l'ensemble des conséquences cliniques et économiques, positives ou négatives des traitements évalués, soient collectées et prises en compte dans l'analyse. Il est choisi en fonction de l'histoire naturelle de la pathologie. En France, la HAS recommande d'utiliser un horizon vie entière (*lifetime*). Ceci semble particulièrement adapté aux pathologies qui ont bénéficié d'un allongement de la vie des patients et/ou d'une chronicisation de la pathologie, car elle permet de prendre en compte les conséquences à long terme des traitements,
- les coûts pris en compte dans une Eme ne se limitent pas au seul prix du médicament, mais prennent en considération tous les frais directs liés à la prise en charge du patient (médicament, hospitalisation, consultations, imagerie, biologie, transport), que ce soit les coûts supplémentaires ou les coûts évités. Ainsi, si un



traitement innovant permet d'éviter certaines hospitalisations ou de diminuer la survenue d'effets indésirables coûteux, ces économies permettront de compenser le coût propre du médicament.

Le système de santé français repose sur l'accès aux soins et aux innovations pour tous. Malgré le vieillissement de la population et l'arrivée d'innovations toujours plus coûteuses, les dépenses de santé sont maîtrisées, notamment pour les médicaments grâce à un processus d'accès au marché reposant sur une procédure nationale standardisée. Les perspectives attendues dans ce domaine sont :

- une réduction des délais d'accès au marché (objectif de 180 jours d'ici 2022),
- la mise en place d'un indicateur unique pour l'évaluation du bénéfice relatif du médicament – index thérapeutique relatif (ITR) ou valeur thérapeutique relative (VTR) – pour remplacer le SMR et l'ASMR dont les critères sont redondants,
- une nouvelle version de l'accord-cadre qui définit les règles de négociations de prix entre les laboratoires et le Ceps.

Références

- [1] Institut national du cancer. Le prix des médicaments anticancéreux. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, coll. « États des lieux et des connaissances », 2017.
- [2] Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance-maladie. Innovations et systèmes de santé. Paris : Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance-maladie, 2016.
- [3] Barbier G, Daudigny A. Le médicament : à quel prix ?. Paris : Sénat, 2016.
- [4] Maraninchi D, Vernant J-P. L'urgence de maîtriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer. *Le Figaro* 2016. <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/03/14/24739-lurgence-maitriser-prix-nouveaux-medicaments-contre-cancer>.
- [5] Polton D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. Paris : ministère des Solidarités et de la Santé, 2015.
- [6] Merrill J. Oncology is booming but cost outlook is grim, IMS says; 2016. <https://scrip.pharmamedtechbi.com/SC065323/Oncolog>.
- [7] Caisse nationale d'Assurance-maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance-maladie pour 2020. Paris : Caisse nationale d'Assurance-maladie, 2019.
- [8] Quintiles-IMS. Global oncology trend report: a review of 2015 and outlook to 2020. Durham : Quintiles-IMS, 2016.
- [9] Caisse nationale d'Assurance-maladie et des travailleurs sociaux. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Paris : Caisse nationale d'Assurance-maladie et des travailleurs sociaux, 2018.

¹ *Quality-adjusted life-years* (année de vie pondérée sur la qualité de vie)