



Pourquoi les médicaments sont-ils si chers ? La dérive d'un modèle d'affaires

Le prix de certains médicaments spécialisés, dits "de niche" puisqu'ils visent normalement des marchés restreints, est en général très élevé.

Ce qui est nouveau est la tendance générale qui voit ces médicaments spécialisés devenir le vecteur principal des hausses de coûts dans les systèmes nationaux de santé. Un exemple récent est celui du *sofosbuvir* (Sovaldi[®], ou Harvoni[®] en association avec le *lédipasvir*), qui ferait plus que doubler le coût total en médicaments prescrits aux États-Unis d'Amérique si tous les patients infectés par l'hépatite C avaient recours à ces traitements (a) (1,2).

Bien qu'ils ne totalisent qu'environ 1 % des prescriptions, les médicaments "de niche" (en anglais, "specialty medications") peuvent représenter plus du quart des dépenses totales en médicaments prescrits (1). Et il est estimé que les dépenses pour ces médicaments spécialisés devraient quadrupler d'ici 2020 (3). Contrairement au *sofosbuvir*, la plupart des nouveaux médicaments "de niche" n'apportent souvent qu'une contribution thérapeutique minime. En oncologie par exemple, ils ne rallongent parfois l'espérance de vie du patient que de quelques semaines, mais font courir des risques d'effets indésirables graves et peuvent coûter plus de 100 000 dollars par patient et par année (b) (4).

Le décalage important - et grandissant - entre la valeur thérapeutique de nombreux nouveaux médicaments de niche et leur prix permet de comprendre pourquoi ces médicaments de niche se retrouvent au centre du nouveau modèle d'affaires des firmes pharmaceutiques.

Le prix des médicaments n'est pas lié à leur coût en recherche et développement

L'industrie pharmaceutique cherche souvent à justifier les prix élevés de ses médicaments en avançant qu'ils sont nécessaires pour financer la recherche et le développement (R&D) de nouveaux produits (5). L'industrie fixerait ainsi ses prix de manière à recouvrer le coût de ses investissements. Cependant, en pratique, il n'y a peu ou pas de corrélation entre le prix d'un médicament donné et le coût investi en R&D par une firme, pas plus qu'entre le prix d'un médicament et son coût de fabrication (c).

Coûts de R&D : des estimations industrielles à relativiser. Selon l'estimation du *Tufts Center for the Study of Drug Development*, un institut en grande partie financé par les firmes pharmaceutiques, le coût de R&D d'un nouveau médicament jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise en marché serait en moyenne de 2,56 milliards de dollars US (6).

Cette estimation est toutefois fortement contestée. En effet, elle repose sur des données confidentielles fournies par les firmes et porte sur un échantillon de produits sélectionnés parmi les plus coûteux, sans aucune transparence quant aux données avancées. Selon le PDG de GlaxoSmithKline lui-même, Andrew Witty, l'idée selon laquelle il en coûterait en moyenne plus d'un milliard de dollars pour mettre sur le marché un nouveau médicament est un mythe, et les firmes pourraient tout à fait être plus efficaces (7). Par exemple, la revue *Fortune* a démontré l'inefficience de

la R&D interne de la firme Pfizer qui n'a réussi à faire autoriser que 9 médicaments entre 2000 et 2008, mais aurait consacré 60 milliards en R&D, soit un coût moyen record de 6,7 milliards par médicament (8). Les patients devraient-ils accepter de payer plus cher les médicaments pour cette firme parce que ses coûts sont plus élevés étant donné l'inefficience de sa R&D ?

Enfin, la moitié de la somme de 2,56 milliards de dollars correspond à une estimation d'un "manque à gagner" dû au fait que l'argent, ayant été investi en R&D, n'a pas été investi ailleurs (coût d'opportunité de l'investissement). L'estimation ne tient en revanche pas compte des généreux crédits d'impôts dont bénéficient généralement les firmes pharmaceutiques et qui peuvent aller jusqu'à la moitié des coûts de R&D (9).

Au total, même en se basant sur ces données, les dépenses réelles représenteraient en moyenne plutôt le quart de la somme de 2,56 milliards de dollars pour chaque médicament autorisé.

.....
a- Après l'acquisition de la firme Pharmasset en 2011, la firme Gilead a annoncé la mise sur le marché du *sofosbuvir* contre l'hépatite C au prix de 1000 dollars US par comprimé, soit un coût total de 84 000 dollars par cure. Si, aux États-Unis d'Amérique, les 3,2 millions de personnes infectées par l'hépatite C recouraient au *sofosbuvir* (Sovaldi[®]) ou à l'association *sofosbuvir* + *lédipasvir* (Harvoni[®]), il en coûterait environ 270 milliards de dollars, ce qui ferait plus que doubler le coût total en médicaments prescrits dans ce pays (réf. 2).
b- C'est le cas de 11 des 12 médicaments contre le cancer approuvés en 2012 par l'agence étatsunienne (Food and Drug Administration, FDA) (réf. 34).
c- Le coût de fabrication des médicaments n'est pas un élément significatif du prix du produit. Par exemple, dans le cas du *sofosbuvir*, une équipe de chercheurs a estimé à environ 100 dollars (entre 68 et 136 dollars) par patient le coût de production de ce traitement vendu 84 000 dollars aux États-Unis d'Amérique (réf. 35).

Des coûts de R&D plutôt de l'ordre de 100 millions de dollars US. D'autres estimations indépendantes du coût de R&D par médicament arrivent à des résultats très différents de ceux du *Tufts Center*. Des chercheurs nord-américains ont recalculé les chiffres du *Tufts Center* en utilisant une méthodologie plus complète, permettant d'inclure dans le calcul des médicaments moins chers ou produits en partie avec des fonds publics ou des crédits d'impôts. Selon eux, le coût moyen serait plutôt de 90 millions de dollars par nouveau médicament et le coût médian de 60 millions de dollars (10). L'organisation non gouvernementale *Médecins sans Frontières* considère, sur la base de 10 années d'expérience avec l'organisation de recherche à but non lucratif *Drugs for Neglected Diseases Initiative*, que le coût moyen est plutôt de l'ordre de 50 millions de dollars par nouveau médicament, ou 186 millions de dollars en prenant en compte les développements n'ayant pas abouti (11). Une analyse méthodique des publications portant sur les coûts de la R&D montre qu'il est en réalité impossible d'avoir une idée précise de ce que coûte la R&D d'un nouveau médicament (12).

Peu importe le coût exact de la R&D, l'objectif est de maximiser les profits. Selon le PDG de Pfizer, Hank McKinnell, « *c'est une illusion de laisser croire que notre industrie, ou toute autre industrie, fixe le prix d'un produit de manière à recouvrer les dépenses de R&D* » [notre traduction] (13). Ainsi, peu importe le coût exact de la R&D : le prix demandé vise simplement à maximiser les profits et correspond au maximum de ce que les systèmes de santé seront prêts à payer ("willingness-to-pay" en anglais).

Malgré tout, certains continuent de croire qu'il est nécessaire que les marges de profits de l'industrie pharmaceutique restent des plus élevées possibles, afin que l'industrie puisse investir davantage en R&D. Parfois, médecins et pharmaciens favorisent même les produits de marque par rapport aux génériques avec l'illusion d'aider ainsi à un plus grand investissement en recherche (14). Une attitude qui s'avère être emprunte de naïveté : il n'y a en effet aucune raison de penser que des profits addition-

nels seront réinvestis en recherche. La concurrence créée par l'arrivée des génériques à expiration des brevets est en effet le principal incitatif qui stimule les firmes à investir dans la R&D de nouveaux médicaments. En corollaire, si les génériques ne peuvent pénétrer correctement le marché une fois le brevet expiré, la nécessité d'investir en recherche pour développer de nouveaux produits s'amenuise d'autant.

Les profits ne sont pas associés à des investissements en R&D. Croire qu'une augmentation des profits conduira à une augmentation des investissements est un leurre.

Dans les dynamiques capitalistes de l'économie du savoir, les profits sont en général redistribués aux actionnaires, soit par des dividendes, soit par des rachats d'action. Ils peuvent aussi être utilisés pour racheter des concurrents par des fusions et acquisitions qui occasionnent souvent la fermeture de laboratoires de recherche.

Une étude comptable sur l'évolution financière des dix plus grandes firmes pharmaceutiques pendant 10 ans a montré que les bénéfices nets d'exploitation après impôt se sont élevés à 413 milliards de dollars, soit un taux de profit net (rendement après impôt sur l'avoir des actionnaires) de 28,7 %, un taux très élevé par rapport à la moyenne de l'industrie (15). Ces firmes ont redistribué 77 % des bénéfices nets (317 milliards de dollars) à leurs actionnaires sous forme de dividendes ou de rachats d'actions, 16 % des bénéfices nets (66 milliards de dollars) ont été provisionnés en vue de fusions acquisitions, et 10 % des bénéfices nets (43 milliards de dollars) ont été investis en immobilisations.

En somme : prix fixé au maximum de ce que les acheteurs sont prêts à payer. Si le prix des médicaments n'est pas lié à leur coût de développement ou de fabrication et si les profits ne sont pas corrélés aux investissements des firmes en R&D, comment le prix des médicaments est-il déterminé en réalité ? La réponse est simple : le prix d'un médicament est le résultat du rapport de force entre le vendeur et l'acheteur. Le but d'une firme pharmaceutique n'est pas de produire des médicaments mais de

faire des profits. Les prix des médicaments brevetés sont ainsi fixés selon le prix maximum que les patients et le système de santé accepteront de payer.

L'industrie pharmaceutique a été l'industrie la plus rentable en 2013, et elle l'est vraisemblablement restée en 2014 (16). L'année 2014 a aussi été une année record quant aux rachats d'actions et aux fusions-acquisitions dans le secteur pharmaceutique (17,18).

Du modèle d'affaires des "blockbusters" à celui des "nichebusters"

Pour comprendre pourquoi les prix des médicaments ont augmenté si rapidement ces dernières années, il faut s'intéresser aux particularités du nouveau modèle d'affaires "nichebusters", qui commence à s'imposer dans le secteur pharmaceutique.

Modèle d'affaires "blockbusters" : dominant des années 1990 au milieu des années 2000. Un médicament blockbuster (alias "médicament vedette") est un médicament qui génère un chiffre d'affaires de plus d'un milliard de dollars par an à la firme qui le commercialise. Dans les années 1990 et 2000, ce modèle d'affaires était considéré comme le modèle dominant. Il reposait sur la commercialisation de médicaments destinés à être vendus à une population-marché la plus large possible (d) (19).

Dans le modèle "blockbusters", les "nouveaux médicaments" étaient souvent des substances de structure proche des médicaments existants (alias "me-too") sans véritable valeur thérapeutique additionnelle, mais pour lesquels le prix était souvent majoré de 20 % à 40 % par rapport au médicament précédent (19).

Le succès d'un nouveau médicament reposait moins sur sa valeur thérapeutique que sur la capacité des firmes à mettre en place de larges campagnes promotionnelles auprès des médecins pour faire prescrire le médicament au plus grand nombre de gens

d- Les catégories thérapeutiques de prédilection étaient par exemple les anticholestérolémiants (statines), les antidépresseurs, les antipsychotiques, les anti-hypertenseurs et les inhibiteurs de la pompe à protons.

possible. Le succès de ces campagnes promotionnelles déterminait alors si le nouveau produit devenait le nouveau "blockbuster" de sa catégorie (19).

Malgré l'absence de données probantes sur la meilleure efficacité thérapeutique de ces nouveaux médicaments, les acheteurs, en particulier les régimes d'assurance-médicaments, acceptaient de les rembourser sans trop de difficulté (19).

Depuis 10 ans, essoufflement du modèle d'affaires "blockbusters". Vers le milieu des années 2000, victime de son propre succès, le modèle a lentement saturé le marché des "me-too" (20).

Avec un taux de croissance des ventes plus rapide que celui de la croissance du produit intérieur brut, et avec des nouveaux médicaments qui n'apportaient souvent pas de progrès thérapeutique, le modèle n'était pas soutenable. Dans une période où les gouvernements cherchent à contenir les dépenses de santé, les différents régimes d'assurance-médicaments ont commencé à faire le tri parmi les nouveautés et à en exiger plus pour leur argent. La supériorité clinique face à un placebo n'était plus suffisante, les firmes devaient désormais démontrer la valeur pharmaco-économique du nouveau médicament pour qu'il puisse être remboursé (21).

De même, un prix plus élevé se justifiait seulement par une valeur thérapeutique plus élevée. Le recours de plus en plus important à l'évaluation pharmaco-économique des technologies de santé dans les différents pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a été un facteur fondamental derrière la crise du modèle "blockbusters".

En réponse à cette crise, les firmes dominantes du secteur pharmaceutique ont réagi de différentes manières, notamment par d'importantes mesures de rationalisation (baisse des effectifs, fermeture de départements de R&D) et par une vague de fusions et acquisitions (21). D'autres firmes ont plutôt cherché à se diversifier en pénétrant le secteur des génériques ou des vaccins. Après une période de transition d'une dizaine d'années, le nouveau modèle d'affaires émergent semble toutefois être celui des médicaments "de niche", alias "nichebusters".

Les "nichebusters" comme nouveau modèle d'affaires. Souvent produits par biotechniques, les nouveaux médicaments spécialisés sont notamment destinés au traitement des maladies rares et à celui de différentes formes de cancer. En visant des marchés spécialisés pour lesquels il n'existe pas de thérapie établie, les firmes peuvent en effet exiger des prix plus élevés que pour des marchés déjà saturés de médicaments existants.

Certains médicaments censés être "de niche", comme l'*imatinib* (Glivec[®]) et le *trastuzumab* (Herceptin[®]), ont progressivement été autorisés dans de nombreuses indications thérapeutiques, sans que leur prix ne soit revu à la baisse (22). Avec des ventes respectives d'environ 5 et 6 milliards de dollars en 2012, ils ont atteint le statut de blockbusters. D'où la dénomination de "nichebusters" pour les médicaments "de niche" qui génèrent un chiffre d'affaires de plus d'un milliard de dollars par an (19-21).

Les "nichebusters" ou quand tous veulent devenir "orphelin"

Au cœur du modèle d'affaires "nichebusters" se trouvent les politiques mises en place pour encourager la production de médicaments dits orphelins. Un médicament obtient le statut réglementaire d'"orphelin" lorsqu'il est indiqué dans le traitement d'une maladie rare c'est-à-dire qui, selon les standards européens, touche 5 individus ou moins sur 10 000 (23).

Des avantages significatifs, notamment réglementaires. Dans l'Union européenne et en Amérique du Nord, lorsqu'un médicament est désigné "orphelin", la firme qui le commercialise bénéficie d'avantages significatifs tels qu'un processus d'autorisation accéléré, des crédits d'impôts supplémentaires, de l'aide financière à la recherche, et des périodes d'exclusivité plus étendues (23,24).

Le choix de commercialiser des médicaments "orphelins" apporte aussi d'autres avantages liés à leur nature. D'abord, les essais cliniques nécessaires pour leur autorisation sont plus petits et donc en général moins coûteux, même si le recrutement des participants peut s'avérer plus long. Ensuite,

les médicaments orphelins sont destinés à des marchés où n'existent que peu ou pas d'alternatives thérapeutiques, limitant d'autant le pouvoir de négociation des régimes d'assurance. En particulier, la notion de maladie rare ou encore de cancer accorde souvent une plus grande acceptabilité sociale à un prix plus élevé. Par exemple, certains pays, dont le Royaume-Uni, ont établi des fonds pour les médicaments anti-cancer afin de permettre leur remboursement même si leur apport thérapeutique ne justifie pas leur prix (e) (25). Finalement, puisque les médicaments "de niche" visent des marchés spécialisés, les prescriptions dépendent de certaines catégories de médecins spécialistes peu nombreux, requérant un moindre effort promotionnel pour les atteindre, d'où des coûts de marketing réduits par rapport à une promotion de masse (24).

Un marché en plein développement. Avec 66 médicaments désignés orphelins dans l'Union européenne entre janvier 2006 et octobre 2014, les politiques visant à encourager leur commercialisation atteignent clairement leurs objectifs (23,24,26). Ces politiques sont parfois susceptibles de favoriser de véritables innovations bénéficiant aux patients atteints de maladies rares. Cependant, avec les avancées des biotechniques et le développement de tests génétiques censés permettre une médecine plus "personnalisée", la frontière entre maladies rares et maladies communes devient de plus en plus malléable (27,28).

"Saucissonnage" d'indications thérapeutiques. Afin d'obtenir la désignation de médicament "orphelin", les firmes ont intérêt, dans un premier temps, à demander une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une indication thérapeutique restreinte, correspondant autant que possible à une affection touchant moins de 5 personnes sur 10 000. Le médicament peut ensuite être soumis à nouveau pour une nouvelle indication thérapeutique restreinte et accumuler les désignations de médicament "orphelin".

.....
e- Au Royaume-Uni, on accepte normalement de rembourser environ 30 000 livres sterling par QALY (Quality-Adjusted Life Year).

Cette pratique de "saucissonnage" (en anglais, "salami-slicing") des indications thérapeutiques est d'ailleurs devenue la norme, constituant la principale stratégie corporative pour accroître les ventes des médicaments "orphelins" (24). Ainsi l'*imatinib* (Glivec[®]) a reçu 7 autorisations de mise sur le marché pour des indications différentes, obtenant ainsi 7 fois le statut de médicament "orphelin" aux États-Unis, et la substance *interféron*, mise sur le marché sous 9 noms de marque différents, a quant à elle obtenu 33 désignations de médicament "orphelin" (24).

Par ailleurs, le "saucissonnage" des indications thérapeutiques est aussi un moyen efficace pour obtenir une période d'exclusivité supplémentaire en étendant la protection des données réglementaires, permettant ainsi de redonner de la rentabilité à un médicament dont le brevet a expiré (23,24,27).

Dérive des prescriptions hors-AMM. La désignation de médicament "orphelin" se fait pour des indications thérapeutiques très spécifiques, rendant les prescriptions hors-autorisation de mise sur le marché (AMM) d'autant plus fréquentes sous l'influence de pratiques promotionnelles douteuses les encourageant (29). Par exemple, aux États-Unis, les prescriptions hors AMM représentent environ 50 % des prescriptions en oncologie (23).

Vers une saturation du marché des nichebusters ? Les avantages consentis et les prix exorbitants accordés aux médicaments "orphelins" sont en train de complètement modifier les dynamiques de recherche. Par exemple, à la fin de l'année 2014, sept médicaments différents visant à traiter une même indication, les cancers du poumon causés par des réarrangements des gènes ALK (une malformation génétique rare qui ne touche que quelques milliers de malades), étaient en cours d'essais cliniques aux États-Unis (30). Une situation qui ressemble de manière inquiétante à la dynamique de concentration inefficace des ressources en R&D qui a été observée dans le modèle "blockbusters"...

En somme : les "nichebusters", un nouveau modèle d'affaires s'avérant aussi être une impasse

Le modèle d'affaires "nichebusters" repose sur deux éléments complémentaires : la "personnalisation" du traitement dans des créneaux rentables (alias "niches"), qui permet de surcroît l'obtention d'une AMM sur la base d'une évaluation minimaliste (petits essais menés pendant une durée courte) ; et des prix si élevés qu'ils auraient été impensables il y a 10 ans (f).

Accepter de payer des prix démesurés pour des médicaments ayant obtenu le statut plus ou moins malléable d'"orphelins" et souvent insuffisamment évalués biaise les incitatifs économiques censés permettre une recherche médicale efficace répondant aux besoins des patients. Le recentrage de la recherche sur les médicaments "orphelins" s'accompagne aussi de l'exercice de pressions réglementaires visant à "adapter" l'autorisation de mise sur le marché de manière à réduire les exigences réglementaires (développement de l'approche appelée "adaptive licensing" ou "adaptive pathways") (20,31,32).

De plus, dans un contexte où les maladies rares font l'objet d'une "ruée vers l'or" de la part de l'industrie, une politique de "chèque en blanc" aux firmes pour la fixation du prix des médicaments de niche met en danger la pérennité des systèmes de santé (25,33).

Sans doute le modèle "nichebusters" est-il en train de faire la démonstration par l'absurde des limites de la recherche industrielle organisée autour de la maximisation de la rentabilité commerciale. Il s'agit maintenant de se questionner sur ce pour quoi nous sommes prêts à payer et quels types de recherche clinique nous désirons encourager afin de répondre le mieux possible aux besoins sanitaires réels. En effet, à bien des égards, les incitatifs financiers en place dans le modèle "nichebusters" et les prix disproportionnés des nouveaux traitements ne permettent plus de bien répondre aux besoins sanitaires de la population.

En attendant, il est important de rappeler que, pour les patients, un traite-

ment inabordable n'est pas plus efficace qu'un traitement qui n'existe pas.

Marc-André Gagnon

Déclaration de liens d'intérêts :

Marc-André Gagnon : « *Je déclare ne pas avoir de liens d'intérêts qui puissent conduire à la mise en cause de mon indépendance. Mes travaux actuels sont financés uniquement par des sources publiques ou des organisations à but non lucratif, dont les Instituts de Recherche en Santé du Canada et la Fédération canadienne des syndicats d'infirmières et d'infirmiers.* »

f- Cette tendance n'est pas sur le point de se résorber. Au contraire, les premiers traitements génériques, vendus plus d'un million d'euros, devraient apparaître en Europe en 2015 (réf. 36).

Références :

- 1- Fegraus L et Ross M "Sovaldi, Harvoni, And Why It's Different This Time" Health Affairs Blog ; 21 novembre 2014 : 3 pages. (<http://healthaffairs.org/blog/2014/11/21/sovaldi-harvoni-and-why-its-different-this-time/>)
- 2- Lawrence EC "Sovaldi: A Poster Child for Predatory Pricing" RxObserver.com ; 21 juillet 2014 : 3 pages. (www.rxobserver.com/?p=2339)
- 3- CVS Caremark "Insights 2013 – Advancing the science of pharmacy care - Specialty Trend Management" 2013 (<http://viewer.zmags.com/publication/6283db2d#/6283db2d/1>)
- 4- Fojo T et Grady C "How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non-Small Cell Lung Cancer, and the \$440 Billion Question" *Journal of the National Cancer Institute* 2009 ; 101 : 1044-1048.
- 5- Rosenblatt M "The Real Cost of 'High-Priced' Drugs" *Harvard Business Review* ; 17 novembre 2014 : 3 pages.
- 6- Tufts Center for the Study of Drug Development "Cost to Develop and Win Marketing Approval for a New Drug Is \$2.6 Billion" Communiqué de presse ; 18 novembre 2014 : 2 pages.
- 7- Hirschler B "GlaxoSmithKline boss says new drugs can be cheaper" Reuters 14 mars 2013 : 1 page.
- 8- Elkind P et Reingold J "Inside Pfizer Palace coup" *Fortune* ; 28 juillet 2011.
- 9- Gagnon M-A "L'aide publique à l'industrie pharmaceutique Québécoise : le jeu en vaut-il la Chandelle ?" *Interventions Économiques/Papers in Political Economy* 2012 ; (44): 1-17.
- 10- Light D et Lexchin J "Pharmaceutical Research and Development: What Do We Get for All that Money?" *BMJ* 2012 ; 344 : 5 pages.
- 11- Médecins sans Frontière (Doctors Without Borders) "R&D Cost Estimates: MSF Response to Tufts CSDD Study on Cost to Develop a New Drug" Communiqué de presse ; 18 novembre 2014 : 1 page.
- 12- Morgan S et al. "The Cost of Drug Development: A Systematic Review" *Health Policy* 2011; 100 (1) : 4-17.
- 13- McKinnell H "A Call to Action: Taking Back Healthcare for Future Generations" New York: McGraw Hill, 2005.
- 14- Le Pharmacien "La vraie différence entre les médicaments génériques et originaux". 11 octobre 2012 (<http://lepharmacien.com/la-vraie-difference-entre-les-medicaments-generiques-et-originaux/>)
- 15- Lauzon L-P et Hasbani M "Analyse socio-économique : Industrie Pharmaceutique Mondiale pour la période de 10 ans 1996-

2005" *Chaire d'études socio-économiques de l'UQAM*. 2006.

16- Anderson R "Pharmaceutical Industry Gets High on Fat Profit" *BBC News* ; 6 novembre 2014 : 4 pages.

17- "The Repurchase revolution" *Economist* ; 13 septembre 2014 : 7 pages.

18- Ward A "Big Pharma cashes in as M&A fever sweeps sector" *Financial Times* ; 26 décembre 2014 : 2 pages.

19- Collier R "Bye, bye, blockbusters, hello niche busters" *CMAJ* 2011 ; **183** (11) : E697-E698.

20- Gibson SG et Lemmens T "Niche markets and evidence assessment in transition: A critical review of proposed drug reforms" *Medical Law Review* 2014 ; **22** (2) : 200-220.

21- Montalban M et Sakiç ME "Financialization and productive models in the pharmaceutical industry" *Industrial and Corporate Change* 2013 ; **22** (4) : 981-1030.

22- Prescrire Rédaction "Imatinib : un exemple caricatural de "médicament orphelin"" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (277) : 783.

23- Simoens S "Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency" *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011 ; **6** (42) : 8 pages.

24- Côté A "What is wrong with Orphan Drug Policies?" *Value in Health* 2012 ; **15** : 1185-1191.

25- "The Cancer Drugs Fund is a costly mistake" *Financial Times* ; 14 décembre 2014 : 2 pages.

26- "Lists of medicinal products for rare diseases in Europe " Orphanet Report Series, Orphan Drugs collection, October 2014 : 43 pages. (www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf)

27- Herder M "When Everyone is an Orphan: Against Adopting a U.S.-Styled Orphan Drug Policy in Canada" *Accountability in Research* 2013 ; **20** (4) : 227-269.

28- Prescrire Rédaction "Pharmacogénétique et traitements personnalisés : garder un esprit critique" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (353) : 216-219.

29- Gagnon M-A "Corruption of Pharmaceutical Markets: Addressing the Misalignment of Financial Incentives and Public Health." *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 2013 ; **41** (3) : 571-580.

30- Bach PB "Could High Drug Prices be Bad for Innovation?" *Forbes* ; 23 octobre 2014 : 2 pages.

31- European Medicines Agency "Adaptive pathways: a future approach to bring new medicines to patients?" Press release 15 décembre 2014 : 2 pages.

32- Eichler H-G (EMA's chief medical officer) et coll. "From adaptive licensing to adaptive pathways: Delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients" *Clinical Pharmacology & Therapeutics* Online version (onlinelibrary.wiley.com) 27 novembre 2014 : 23 pages.

33- Ward A "Big Pharma waits decision on cancer drugs" *Financial Times* ; 4 janvier 2015.

34- Experts in chronic myeloid leukemia "Price of Drugs for chronic myeloid leukemia (CML), reflection of the unsustainable cancer drug prices: Perspective of CML experts" *Blood* 2013 ; **121** (22) : 4439-42.

35- Hill A et al. "Minimum costs to produce hepatitis C direct acting antivirals for access programs in developing countries" *Clinical Infectious Disease* 2014 ; **58** (7) : 928-936.

36- "Going Large" *Economist* ; 3 janvier 2015 : 4 pages.