

COMMUNICATION

Enjeux et difficultés de la gestion des médicaments onéreux non intégrés dans la liste en sus pour un hôpital traitant des cancers

Jean-Yves BLAY *, David PEROL *, Thomas BACHELOT *, Philippe ZROU-NBA *, Pierre MEEUS *, Sophie BEAUPERE *, Bertrand FAVIER *

RÉSUMÉ

La compréhension fine des mécanismes biologiques des cancers humains et le développement de thérapeutiques personnalisées basées sur de nouvelles classifications moléculaires et immunologiques de ces cancers progresse à un rythme rapide depuis plusieurs années. Le développement clinique des médicaments innovants, curatifs, évolue également rapidement dans ses méthodologies en s'adaptant aux fragmentations nosologiques qui résulte de ces progrès. Cependant le coût de ces thérapeutiques qui permettent une amélioration de la survie voire la guérison de maladies incurables met en difficulté financière les systèmes de santé. De nombreux médicaments de ces familles thérapeutiques ne font pas l'objet de prise en charge spécifique actuellement en France. Cet article discute les conséquences et les enjeux de cette situation inédite dans le domaine de la cancérologie clinique.

INTRODUCTION

Les progrès de la connaissance de la biologie des cancers dans le domaine des altérations génomiques des cellules cancéreuses, dont les séquences sont désormais disponibles dans les larges bases de données internationales *International Cancer Genome Consortium* (ICGC) ou *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), ainsi que pour la compréhension des interactions entre cellules immunitaires et cancers, ont été considérables depuis 5 ans [1-5]. Cette progression rapide des connaissances biolo-

* Department of Medical Oncology. Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon.

Tirés à part : Professeur Jean-Yves BLAY, même adresse postale ;
email: jean-yves.blay@lyon.unicancer.fr

Article reçu le 29 avril 2018, accepté le 28 mai 2018

giques, et leurs conséquences thérapeutiques, est inédite dans toute l'histoire de la cancérologie et a plusieurs conséquences :

Une modification en profondeur des classifications nosologiques des maladies cancéreuses [6, 7].

Une fragmentation des cancers dits fréquents (poumon, sein, colorectal, prostate) et moins fréquents en de multiples maladies cancéreuses distinctes sur le plan moléculaire [8].

La mise à disposition de médicaments ciblés sur les protéines mutées ou dérégulées dans leur expression dans les cellules cancéreuses ou dans les cellules du système immunitaire mettant des taux de réponses et des survies très nettement améliorées par rapport aux chimiothérapies classiques, dans un nombre rapidement croissant d'indications [9-15].

L'évolution de la méthodologie des essais cliniques, qui sont consacrés à des cancers homogènes sur le plan moléculaire et donc rares, limitant ainsi l'intérêt et la faisabilité de grands essais randomisés qui ont caractérisés l'oncologie des 30 dernières années [16, 17].

Une progression très rapide des outils diagnostiques et thérapeutiques qui interroge notre capacité à établir des standards thérapeutiques durables du fait des changements pluriannuels des innovations thérapeutiques et de la publication des essais cliniques.

L'oncologie est ainsi à une période sans équivalent pour le développement des connaissances sur les cancers. Les outils de séquençages modernes permettent d'obtenir rapidement et pour un coût modeste la séquence des anomalies moléculaires de l'ADN de la cellule cancéreuse (séquençage de tous les exomes à un coût voisin de 1 500 euros, séquençage de tout le génome à un coût proche de 5000 euros), ainsi que les anomalies de l'expression génique.

La France, à travers notamment le programme des plateformes moléculaires de l'Institut national du cancer (Inca), a mis à disposition des praticiens, des plateformes de caractérisation moléculaire et s'est ainsi placé au premier plan des nations pour l'épidémiologie moléculaire des cancers en population nationale [8,18]. Cette observation est d'autant plus notable que notre pays avait joué un rôle plus limité dans quelques programmes de caractérisation génomique ICGC (contribuant cependant au séquençage des cancers du sein HER2, hépatocarcinome, leiomyosarcome, carcinosarcome), sur une production scientifique largement pilotée par des consortiums anglo-saxons comme le TCGA et l'ICGC [19].

Les fruits de ces progrès des connaissances ont été le développement de thérapeutiques innovantes, ciblant la cellule tumorale et le stroma immunologique, permettant d'améliorer de manière également inédite la survie des patients. On parle d'une médecine de précision : c'est surtout une médecine basée sur la science et confortée par la rapide évolution de ses résultats dans des maladies de plus en plus rares.

Cependant, on observe depuis quelques années un retard ou une absence d'accès de certains des médicaments de médecine de précision dans notre pays. Ces médicaments ont un coût important et le nombre de leurs indications croît rapidement, ce qui fragilise l'équilibre budgétaire de notre système de santé.

L'objectif de cet article est d'exposer les difficultés des médecins et des directions des établissements de santé engagés dans la prise en charge des patients atteints de cancers, pour la prescription de certains médicaments innovants. Ces médicaments ont pourtant démontré une amélioration de la survie de patients métastatiques ou permettent d'envisager une guérison d'une fraction des patients, mais malheureusement ils sont non accessibles aux patients français du fait de leur absence de remboursement.

Les cancers, un ensemble de maladies rares ?

La fragmentation des cancers en des entités nosologiques rares, et les conséquences de cette rareté sur la méthodologie des essais cliniques sont une des raisons de ces difficultés. Ce n'est cependant pas un problème nouveau.

Les cancers rares, définis par une incidence inférieure à 6/100000/an, représentent 20 % des cancers mais 30 % des décès par cancer, cette constatation identifiée par de nombreux consortiums, est une des conséquences des difficultés de la recherche clinique et de la démonstration de l'utilité d'un médicament lorsque la maladie est rare. Elle est d'ailleurs partagée par les autres maladies rares, non cancéreuses [20]. La plupart des cancers dits fréquents sont en train d'être démembrés en une multitude de cancers rares.

Les techniques de séquençage à haut débit aboutissent en effet à une fragmentation des cancers dits fréquents en une multitude d'entités nosologiques distinctes, moléculaires et/ou immunologiques, dont les pronostics sont différents et les approches thérapeutiques désormais divergentes. Ainsi, les cancers du poumon sont désormais classés en fonction des anomalies moléculaires pilotes généralement mutuellement exclusives, que l'on considère comme les événements moléculaires initiaux ou précoces dans l'oncogénèse. Plus d'une vingtaine de sous-groupe de cancers bronchiques sont distingués, souvent très rares (<2 % des cancers du poumon), et répondent ainsi à la définition des cancers rares selon leur incidence. Par exemple les cancers du poumon équipés de mutation de BRAF sur V600E représentent 2 % des cancers du poumon [8].

Si la cancérologie évolue vers une discipline consacrée à un large groupe de maladies rares, doit-on s'attendre à ce que les problèmes déjà connus pour des maladies et des cancers rares en ce qui concerne les accès aux médicaments innovants soient effectivement désormais observés pour de nombreuses maladies cancéreuses et un nombre croissant de patients dans notre pays ?

Le développement des médicaments dans ces cancers rares est en tout cas rendu plus complexe. Le développement et les coûts des médicaments anticancéreux ciblés, outils de la médecine de précision (ou médecine « personnalisée ») ont largement

crût depuis 15 ans. Initiées avec l'arrivée du trastuzumab, de l'imatinib, du rituximab, les prix des médicaments anticancéreux ont connu une croissance rapide. Les premières thérapeutiques ciblées avaient un coût voisin de 20 000 à 30 000 euros annuels. Certaines des thérapeutiques ciblées actuelles ont un coût annuel voisin de 90 000 euros annuels.

Il en est de même des médicaments d'immunothérapie anticancéreuse moderne, les anticorps anti PD1, PDL1 ou CTLA4 [21-28]. Ces coûts ne sont pas les plafonds : certaines thérapeutiques très innovantes comme les CART cells actuellement commercialisés dans d'autres pays ont un coût de plusieurs centaines de milliers d'euros par an par patient pour des thérapeutiques lourdes mais curatives chez une fraction des patients qui étaient porteurs de maladies incurables avec une espérance de vie inférieure à 6 mois (avec le recul limité actuellement disponible).

Le développement des nouveaux médicaments de thérapies ciblées est rendu complexe par la recherche fondamentale et de transfert, qui précède l'introduction en clinique, également par la complexité du développement clinique de médicament dédié à des cancers rares pour lesquels la vitesse de recrutement ou le nombre de patients candidats est nécessairement moins élevée lorsque l'on agrègeait des maladies hétérogènes dans un groupe hétérogène de « cancers fréquents », par exemple les cancers bronchiques non à petites cellules. Pour autant, le taux d'attrition du développement des médicaments anticancéreux consacrés à ces niches s'est peu modifié. De ce fait, le coût des nouveaux anticancéreux est ainsi beaucoup plus élevé et ne cesse de croître alors que la population de patients à qui ils sont destinés est souvent plus réduite.

À l'opposé, de cette situation de traitements sélectifs pour de petits groupes de malades, on observe que le développement des thérapeutiques anti PD1 PDL1 ont un spectre d'activité qui touche désormais une large variété de cancers fréquents, du mélanome, cancer du rein, cancer du poumon, cancer de la vessie, cancer ORL, cancer avec un phénotype MSI, maladies de Hodgkin réfractaires ... [21-29]. Pour ces immunothérapies modernes, le nombre d'indications thérapeutiques, le nombre de patients candidats, ne cesse de croître rapidement objectivés par les publications des revues majeures des essais randomisés, qui, de souvent démontrent un impact majeur sur la survie globale à long terme d'une fraction de patients métastatiques jusqu'à présent repérés incurables. Un gain en survie d'une magnitude importante a par exemple été rapporté dans les 6 derniers mois dans les cancers du poumon et le mélanome, en situation adjuvante ou néo-adjuvante ou en première ligne métastatique. Ces médicaments chers améliorent la survie pour une large fraction de patients. Pour des systèmes de santé dont l'équilibre économique est précaire, l'équation économique devient de plus en plus difficile à résoudre.

Quels modes d'accès à ces médicaments innovants ?

Les centres cliniques français de recherche et de développement de médicaments anticancéreux, au sein de Centres de lutte contre le cancer, de CHU ou de CHG ont

démontré au cours de ces 20 dernières années leur efficacité et la qualité de leur travail pour le développement des médicaments. Ils ont souvent contribué à la réalisation des essais d'enregistrement de ces médicaments ciblés et/ou immunothérapies. Les essais cliniques de nouveaux médicaments sont un mode d'accès privilégié et précoce à ces innovations.

Bien sûr, cette mise à disposition n'est possible que sur une fraction des patients. Cependant les investigateurs français rencontrent des difficultés dans le développement de cette stratégie en raison de plusieurs coûts d'étranglements qui limitent notre capacité à activer rapidement les études cliniques sur notre pays : (i) les délais d'obtention d'autorisation administrative se sont allongés, et ils sont peu compétitifs en comparaison des pays voisins, amenant parfois les industriels à renoncer à inclure la France dans certains essais. (ii) Le tirage au sort des CPP, a abouti à une dégradation de la performance de ces comités, qui avaient souvent travaillé pendant des années avec des praticiens de proximité pour développer une expertise unique et un savoir-faire qui sont désormais dilués ou perdus. Il en résulte des évaluations différées et parfois moins pertinente que celle l'on observerait avec des comités aguerris à la compréhension des spécificités de la recherche clinique oncologique contemporaine. (iii) D'autres dispositions telles que le contrat unique qui, du fait d'une construction imparfaite des grilles de coût, a abouti paradoxalement dans de nombreux centres, à une prolongation des délais de l'activation des études.

Les essais cliniques en France sont ainsi plus difficiles à ouvrir actuellement qu'il y a quelques années et cette marge de manœuvre permettant d'obtenir la mise à disposition précoce de l'innovation thérapeutique pour le patient français est en train de s'effiloche. Néanmoins, cette situation a fait l'objet d'une prise de conscience récente qui permet d'espérer une amélioration prochaine de ces problèmes.

Les essais cliniques en France sont ainsi plus difficiles à ouvrir actuellement qu'il y a quelques années et cette marge de manœuvre permettant d'obtenir la mise à disposition précoce de l'innovation thérapeutique pour le patient français est en train de s'effiloche.

Les autres modalités d'accès au médicament très onéreux étaient la liste en sus. On observe depuis plusieurs années que l'inscription de nouveaux médicaments sur cette liste, conditionné par l'ASMR, se réduit, y compris pour des médicaments améliorant la survie sur le long terme. Or, cette inscription permet aux établissements de santé de payer un médicament qui n'est pas couvert par le prix de journée consenti pour une hospitalisation de jour ou une hospitalisation complète. Les retraits ou les non inscriptions de médicaments sur la liste en sus limitent actuellement les possibilités de prescription de ceux-ci, bien qu'il soit démontré qu'ils améliorent la survie des malades.

Utiliser les médicaments améliorant la survie ?

Plusieurs médicaments démontrés dans des essais randomisés capables d'améliorer de manière significative la survie de la situation clinique de cancers avancés, ne sont

actuellement pas inscrits sur les listes en sus. Ils ne sont, de ce fait, pas disponibles pour la très grande majorité des patients atteints de ces cancers. On peut citer comme exemple le bevacizumab dans le cancer du col de l'utérus en phase avancée, les anticorps anti PD1 dans les cancers de la tête et du cou en rechute, des combinaisons anticorps anti PD1 et anti CTLA4 pour certaines formes de mélanomes, les anticorps anti PD1 pour les cancers qui ont une instabilité des micros satellites, des inhibiteurs de BRAF pour les cancers du poumon équipés de ces mutations. D'autres médicaments précédemment disponibles dans la liste en sus ne sont désormais plus accessibles pour des tumeurs rares ou fréquentes et on peut ici citer l'exemple de la trabectedine pour les sarcomes des tissus mous, de l'ipilimumab à nouveau pour les mélanomes malins.

La difficile décision des médecins et des établissements hospitaliers

Les essais cliniques randomisés ou simple bras démontrant une amélioration de la survie par rapport à un standard dans certaines des pathologies décrites ci-dessus, ont permis la commercialisation et la mise à disposition des patients de nombreux traitements prolongeant la survie aux USA et en Europe.

Certains essais réalisés sur des sous-groupes de cancers rares, sans standard thérapeutique préalable (car les sous-groupes n'étaient pas identifiés auparavant) rassemblent un nombre plus réduit de patients, utilisent des méthodologies innovantes, (Bayésiennes), parfois sans bras contrôle [30]. Ainsi, pour les études portant sur le ciblage de la mutation de RoS1 des cancers des poumons ou la trabectedine dans certains sarcomes des tissus mous, la rareté des maladies rend difficile ou impossible la réalisation d'essais cliniques démontrant un gain de survie considérés comme significatifs selon des critères développés essentiellement pour des cancers plus fréquents.

La rareté de ces cancers que nous sommes en train d'identifier induit une inéquité de facto car il est complexe, coûteux, et parfois non réalisable de rassembler le nombre de patients nécessaires pour démontrer un gain en survie.

Pourtant, les experts internationaux s'accordent pour considérer que ces essais construits pour ces situations cliniques particulières de cancers rares sont à considérer comme standard les traitements mentionnés ci-dessus, amenant ainsi à leur prescription dans la plupart des pays.

Comment un hôpital et ses médecins peuvent-ils affronter cette situation ou un traitement considéré comme standard par les recommandations de pratiques cliniques et les experts internationaux ne peut être prescrit car non remboursé par l'assurance maladie, et dont la prescription impacte le budget des hôpitaux ?

L'hôpital a plusieurs stratégies dans la situation où le coût d'un médicament dépasse le tarif de remboursement d'un séjour hospitalier d'un patient : soit renoncer à toute prescription du médicament pour cette catégorie de patient, ce qui induit une inéquité de traitement avec les patients des pays voisins tels que le Royaume-Uni, l'Allemagne, les Pays-Bas ou l'Italie, soit choisir une fraction des

patients candidats pour recevoir ce type de traitement, induisant ainsi une inéquité de traitements à l'intérieur de notre pays.

On voit ainsi émerger des différences d'actions entre des établissements « libéraux » choisissant d'offrir le traitement à une fraction de leurs patients et des centres « stricts » souvent très endettés où il n'en sera évidemment pas question. Ce problème risque de se poser même au sein d'un l'établissement donné : comment exécuter la décision médicale si on ne peut traiter que 20 % ou 30 % des patients que l'on reçoit pour une pathologie donnée ? De manière aléatoire ? Temporelle (mieux vaut être malade en début d'année..) ? En tout état de cause, cette situation débouche sur une inéquité de traitement.

Cette situation expose à plusieurs risques potentiels :

- Aboutir à une perte progressive de l'expertise des praticiens experts dans notre pays du fait d'une simple absence de connaissance de terrain de ces médicaments, utilisés en routine ailleurs.
- Détourner le développement des prochains médicaments de notre pays où les standards de traitements ne sont plus conformes aux standards internationaux dictés par exemple par des sociétés telles que *l'European Society for Medical Oncology* (ESMO) ou *l'American Society of Clinical Oncology* (ASCO).
- Un burn-out des professionnels, dont la prévalence augmente, car leurs conditions d'exercice décrochent des standards qu'ils se doivent d'appliquer.

Ces situations vécues par les praticiens oncologues au quotidien dans toutes les disciplines imposent une réévaluation de nos critères d'autorisation du médicament. Chacun s'accorde à considérer que la charge financière que représentent ces nouveaux traitements nécessitent une réévaluation en profondeur des systèmes de santé.

Ces traitements innovants améliorent la survie dans une mesure très supérieure aux traitements anciens disponibles en cancérologie. Les mettre à disposition du patient au plus vite est donc une nécessité et il ne faut pas que le contrôle légitime des dépenses de santé soit effectué au détriment des seules innovations majeures permises par les révolutions technologiques actuelles.

Les médicaments nouveaux qui améliorent la survie de manière majeure doivent être mis au service du traitement des patients, sans délais excessifs, comme cela avait pu être fait il y a quelques années lors de l'arrivée des premiers traitements de ce type (comme par exemple la mise à disposition du trastuzumab adjuvant quelques mois seulement après la première présentation orale des résultats).

En parallèle, une réévaluation du coût et l'efficacité des thérapeutiques antérieures utilisées, depuis parfois plusieurs dizaines d'années dont l'efficacité n'a pas été réévaluée à l'aune des critères actuellement utilisés.

Les stratégies d'optimisation de la qualité de la prise en charge, de la centralisation des traitements complexes par exemple, est une source d'économie potentielle importante [30-32], l'optimisation des stratégies de transports des patients pourrait

également être envisagée dans une situation où le transport des patients coûte désormais 5 à dix fois plus cher que la consultation d'oncologie spécialisée qui motive son déplacement.

Enfin, la plateforme de caractérisation moléculaire des cancers permettent l'identification d'anomalies moléculaires qui doivent guider les traitements. Mais leur emploi implique ben sur que les traitements guidés par ces tests doivent être disponibles.

Notre système viole ce principe de cohérence avec l'exemple de mutation de BRAF dans les cancers du poumon gratuite sur la plateforme de l'INCa [8] mais ne débouchant sur aucune thérapeutique actuellement disponible sur le territoire national. Cette incohérence est un exemple qui doit nous montre l'importance de travailler ensemble sur les stratégies de prise en charge.

CONCLUSION

En conclusion, les coûts en croissance exponentielle des traitements anti cancéreux et leur mise à disposition différée ou annulée pour certains sur le territoire national imposent une pression qui n'est pas soutenable longtemps sur les hôpitaux et sur les praticiens français.

Afin de restaurer et maintenir l'équité vis à vis de l'accès aux traitements et à l'excellence, mais aussi afin de permettre la mise à disposition des fruits de la recherche (que nous payons) au service du patient, il faut repenser les procédures d'évaluation des médicaments sur ces cancers rares et ou la recherche clinique se modifie. Il convient de remettre les experts au centre du processus d'évaluation. Il est important de fluidifier le processus d'activation des études cliniques en France afin de rendre à nouveau attractif notre pays pour l'accueil des nouvelles molécules.

Gageons que les pouvoirs publics ont pris conscience de cette situation préoccupante pour les établissements et les praticiens, et que nous pourrons rapidement faire face rapidement à ces enjeux, ensemble.

REMERCIEMENTS

Supported by: NetSARC (INCA) and RREPS (INCA), Association DAM's, Ensemble contre Le GIST, Eurosarc (FP7-278742), la Fondation ARC, Infosarcome, InterSARC (INCA), LabEx DEvweCAN (ANR-10-LABX-0061), Ligue de L'Ain contre le Cancer, LYric (DGOS-INCa-4664), and EURACAN (EU project 739521).

RÉFÉRENCES

- [1] Blum A, Wang P, Zenklusen JC. SnapShot: TCGA-Analyzed Tumors. *Cell*. 2018;173:530.
- [2] Liu J, Lichtenberg T, Hoadley KA, et al. An Integrated TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource to Drive High-Quality Survival Outcome Analytics. *Cell*. 2018;173:400-416.e11.

- [3] Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, et al. Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell*. 2018;173:321-337.e10.
- [4] Hoadley KA, Yau C, Hinoue T, et al. Cell-of-Origin Patterns Dominate the Molecular Classification of 10,000 Tumors from 33 Types of Cancer. *Cell*. 2018;173:291-304.e6.
- [5] Ding L, Bailey MH, Porta-Pardo E, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Perspective on Oncogenic Processes at the End of the Beginning of Cancer Genomics. *Cell*. 2018;173:305-320.e10.
- [6] Wedge DC, Gundem G, Mitchell T, et al. Sequencing of prostate cancers identifies new cancer genes, routes of progression and drug targets. *Nat Genet*. 2018. doi: 10.1038/s41588-018-0086-z.
- [7] Gibson WJ, Hoivik EA, Halle MK, et al. The genomic landscape and evolution of endometrial carcinoma progression and abdominopelvic metastasis. *Nat Genet*. 2016;48:848-55.
- [8] Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al ; Biomarkers France contributors. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387:1415-1426.
- [9] Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1813-1823.
- [10] Schöffski P, Sufliarsky J, Gelderblom H, et al. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018
- [11] Apr 12. pii: S2213-2600(18)30116-4. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30116-4. [Epubahead of print]
- [12] Gelderblom H, Cropet C, Chevreau C, et al. Nilotinib in locally advanced pigmented villonodular synovitis: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Mar 20.pii: S1470-2045(18)30143-8. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30143-8. [Epub ahead ofprint]
- [13] Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2,Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol*. 2018;4:384-388.
- [14] Casali PG, Le Cesne A, Poveda et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol*. 2015;33:4276-83.
- [15] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-125.
- [16] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378:731-739.
- [17] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015;373:726-36.
- [18] Buzyn A, Blay JY, Hoog-Labouret N, et al Equal access to innovative therapies and precision cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13:385-93.
- [19] [En ligne] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers>
- [20] International Cancer Genome Consortium, Hudson TJ, Anderson W, Artez A, et al. International network of cancer genome projects. *Nature*. 2010;464:993-8.

- [21] Blay JY, Coindre JM, Ducimetière F, Ray-Coquard I. The value of research collaborations and consortia in rare cancers. *Lancet Oncol.* 2016 Feb ; 17:e62-e69.
- [22] Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018.doi: 10.1056/NEJMoa1716078.
- [23] Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1802357.
- [24] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376:1015-1026.
- [25] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-1833.
- [26] Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;375:1856-1867.
- [27] Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374:2542-52.
- [28] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
- [29] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23-34.
- [30] Roemer MGM, Redd RA, Cader FZ, et al Major Histocompatibility Complex Class II and rogrammed Death Ligand 1 Expression Predict Outcome After Programmed Death 1 Blockade in Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:942-950.
- [31] Casali PG, Bruzzi P, Bogaerts J, Blay JY ; Rare Cancers Europe (RCE) Consensus Panel. Rare Cancers Europe (RCE) methodological recommendations for clinical studies in rare cancers: a European consensus position paper. *Ann Oncol.* 2015;26:300-6.
- [32] Blay JY, Soibinet P, Penel N, et al ; NETSARC/RREPS and French Sarcoma Group-Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO) networks. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol.* 2017;28:2852-2859.
- [33] Perrier L, Rascle P, Morelle M, et al. The cost-saving effect of centralized histological reviews with soft tissue and visceral sarcomas, GIST, and desmoid tumors: The experiences of the pathologists of the French Sarcoma Group. *PLoS One.* 2018;13:e0193330.