

RAPPORT D'ACTIVITÉ 2019

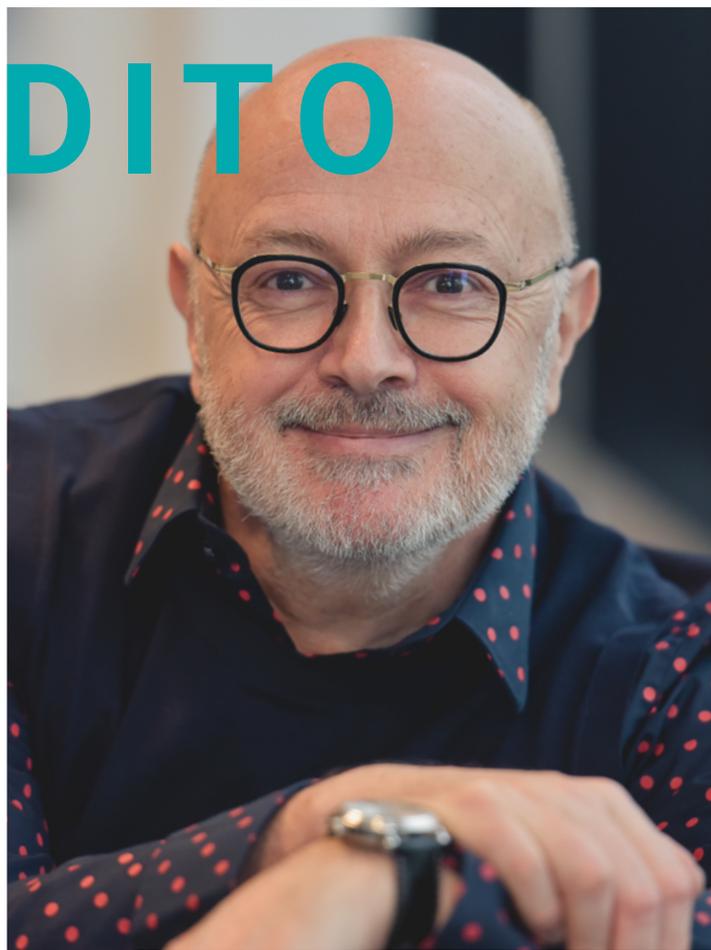
**COMMISSION  
D'ÉVALUA-  
TION ÉCONO-  
MIQUE ET  
DE SANTÉ  
PUBLIQUE**

**HAS**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ  
sanitaire, social et médico-social

# ÉDITO



Christian Saout  
Président de la commission évaluation économique et de santé publique,  
membre du Collège de la HAS

L'évaluation médico-économique des biens de santé est maintenant en routine. Construite sur des modélisations, elle est un adjuvant nécessaire de l'évaluation clinique pour fonder des arbitrages financiers de plus en plus indispensables, sous contrainte budgétaire, d'autant plus que de nouvelles thérapeutiques à des prix très élevés sont attendues dans les prochaines années.

Pour autant, sur ce champ, des interrogations restent encore sans réponse : lien entre avis de la commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) et prix final, valeurs de référence pour éclairer la décision publique, intégration des impacts organisationnels dans l'évaluation, exigibilité des études complémentaires et conséquences à en tirer, et enfin, évolution du modèle d'évaluation pour le rendre plus proche des réalités de terrain.

Dans l'autre champ de compétence de la CEESP, l'évaluation de santé publique, trois dossiers ont pu être rendus et l'engagement des travaux sur l'évaluation multicritère qui figurait dans le rapport de mandature n'a pas avancé autant que souhaitable.

À l'avenir, des solutions devront être trouvées pour un meilleur équilibre entre ces deux secteurs d'activité. C'est sans doute en revoyant les fondamentaux de ces évaluations, et le cas échéant leur cadre réglementaire, que nous pourrions trouver la voie d'une meilleure adéquation entre exigence d'aide à la décision et intégrité de l'évaluation...

# Sommaire

<b>PRÉSEN- TATION</b> <b>p.6</b>	Composition	8
	Missions	9
<b>ACTIVITÉ</b> <b>p.10</b>	2019 en chiffres	12
	Avis d'efficience	13
	Demandes de données complémentaires	24
	Évaluations et recommandations	25
	Expertise externe et contribution des associations de patients et d'usagers	26
Innovation et activités internationales	27	
<b>ANNEXE</b> <b>p.28</b>	Principes d'évaluation	30



# PRÉSENTATION

La commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) est composée d'experts choisis en raison de leur compétence dans le domaine de la santé, de l'évaluation économique et de la santé publique, ainsi que de membres choisis parmi les adhérents d'associations de malades et d'utilisateurs du système de santé.

Son rôle est de garantir la pérennité du système de santé, fondé en majeure partie sur une prise en charge financière collective des soins de santé. Elle élabore des avis d'efficacité sur les produits de santé innovants susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie. Cette évaluation médico-économique comparative mesure le coût supplémentaire en euros par année de vie gagnée en bonne santé. Elle publie également des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces.

Pour cela elle se fonde sur les principes et les modalités d'évaluation qu'elle a définis dans son règlement intérieur et ses guides méthodologiques.

Les missions, la composition et les critères d'évaluation de la CEESP sont régis par les articles **L. 161-37** et **R. 161-71-1** à **R. 161-71-3** du Code de la sécurité sociale.

# Commission **évaluation économique et de santé publique**

## → **Composition**

### **Président :**

Christian Saout, membre du Collège de la HAS, nommé par décision de la présidente de la HAS, parmi les membres du Collège de la HAS.

### **Vice-présidents :**

Catherine Le Galès, directrice de recherche en économie de la santé et Jean-Claude K. Dupont, chercheur, philosophe

Vingt-deux membres titulaires ayant voix délibérative nommés par le Collège de la HAS pour une durée de 3 ans renouvelable deux fois dont :

- vingt membres choisis principalement en raison de leur compétence dans le domaine de la santé, de l'évaluation économique et de la santé publique, dont un président choisi au sein du Collège de la HAS et nommé par décision du président de la HAS, et deux vice-présidents,
- deux membres choisis parmi les adhérents d'une association de malades et d'usagers du système de santé.

Sept membres suppléants qui assistent aux séances avec voix consultative :

- six membres nommés, par décision du Collège, dans les mêmes conditions que les membres titulaires et appelés, dans l'ordre de leur nomination, à remplacer les membres titulaires,
- un membre suppléant appelé à remplacer un des membres titulaires choisis parmi les adhérents d'une association de malades et d'usagers du système de santé.

Six membres ayant voix consultative dont :

- trois membres de droit (ou leur représentant) : le directeur de la Sécurité sociale, le directeur général de la santé, le directeur général de l'offre de soins, chacun d'entre eux pouvant se faire accompagner par une personne de leurs services,
- les directeurs de la Caisse nationale de l'assurance maladie, de la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole et de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie ou leur représentant, qu'ils désignent.

Consultez la composition de la CEESP sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

## → **Missions**

- Établir et diffuser des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces et évaluer l'impact sur les dépenses d'Assurance maladie
- Valider les études médico-économiques mettant en balance les effets bénéfiques des technologies de santé avec les ressources mobilisées.
- Rendre un avis médico-économique sur les actes, produits et prestations de santé

# ACTIVITÉ



En 2019, 77 demandes d'évaluation médico-économique ont été enregistrées et 74 décisions portant sur l'éligibilité des produits ont été rendues.

Par ailleurs, trois recommandations en santé publique, un rapport d'évaluation économique, et un avis ont été publiés.

- 2019 en chiffres
- Avis d'efficience
- Demandes de données complémentaires
- Évaluations et recommandations
- Expertise externe et contribution des associations de patients et d'usagers
- Innovation et activités internationales

# 2019 en chiffres

**74**  
décisions d'éligibilité  
de produits à l'évaluation  
médico-économique rendues

**25** éligibles et **49** inéligibles

## Aires thérapeutiques les plus concernées :

Oncologie ..... 10  
Oncologie-hématologie ..... 4  
Cardiologie ..... 3



**32**  
rencontres  
précoces avec les industriels



**182**  
jours  
délai moyen d'instruction

**24**  
avis d'efficacité adoptés

dont **22** médicaments et **2** dispositifs  
médicaux

1<sup>ères</sup> inscriptions ..... 12  
Extensions d'indication ..... 9  
Réévaluation ..... 1  
Renouvellements  
d'inscription ..... 2



## Répartition des avis rendus

selon la qualification des réserves HAS sur  
la conformité méthodologique de l'évaluation  
présentée par l'industriel

**1** réserve mineure  
**11** réserves importantes

**12**  
réserves majeures

**Fourchette de RDCR\*\* pour les 12 avis  
d'efficacité sans réserve majeure**  
30 672 €/QALY\*\*\* – 1,36 millions d'€/QALY

\*\* RDCR : ratio différentiel coût-résultat  
\*\*\* QALY : année de vie pondérée par la qualité

# Avis d'efficacité

## DEMANDES DÉPOSÉES

En 2019, le service évaluation économique et santé publique a enregistré 77 demandes dont 52 pour des médicaments et 25 pour des dispositifs médicaux. Le Collège de la HAS a constaté l'impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie pour 25 de ces produits, compte tenu du niveau d'amélioration de service médical rendu (ASMR) ou d'amélioration du service attendu (ASA) revendiqué, de l'incidence de ces produits sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, et de leur niveau de chiffre d'affaires prévisionnel ou constaté.

Sur les 25 dossiers éligibles à l'évaluation médico-économique déposés, 21 concernaient des médicaments et quatre un dispositif médical.

## Répartition des demandes déposées en 2019

Demandes déposées	Nombre de dossiers
<b>Nombre de dossiers déposés</b>	<b>77</b>
- Dont hors décret ou hors décision du 18 septembre 2013	<b>3</b>
<b>Nombre de décisions rendues par le Collège (éligibilité)</b>	<b>74</b>
- Dont éligibles	<b>25</b>
- Dont inéligibles	<b>49</b>

## Dossiers éligibles déposés en 2019

Produit	Domaine thérapeutique	Pathologie
<b>Luxturna® (voretigene neparvovec)</b>	Ophthalmologie	Dystrophie rétinienne héréditaire
<b>Venclyxto® (vénétoclax)</b>	Oncologie-hématologie	Leucémie lymphoïde chronique (2 <sup>e</sup> ligne)
<b>Jakavi® (ruxolitinib)</b>	Hématologie	Splénomégalie ou myélofibrose primitive ou secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocytémie essentielle
<b>Opdivo® (nivolumab)</b>	Oncologie	Carcinome à cellules rénales (1 <sup>re</sup> ligne)
<b>Erleada® (apalutamide)</b>	Oncologie	Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique

Produit	Domaine thérapeutique	Pathologie
<b>Tecentriq® (atezolizumab)</b>	Oncologie	Cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde (en 1 <sup>re</sup> ligne), en association au bevacizumab, au carboplatine et au paclitaxel
<b>DAC® (Defensive Antibacterial Coating)</b>	Chirurgie orthopédique	Prévention des infections ostéo-articulaires dans le cadre des arthroplasties de hanche et de genou
<b>Keytruda® (pembrolizumab)</b>	Oncologie	Cancer bronchique non à petites cellules épidermoïde (en 1 <sup>re</sup> ligne) [en association à une chimiothérapie à base de sel de platine + pemetrexed]
<b>OptimizerSmart®</b>	Cardiologie	Insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés insuffisamment contrôlés
<b>Mitraclip NTR XTR™</b>	Cardiologie	Insuffisance mitrale secondaire modérément sévère (3+) à sévère (4+), symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale selon les recommandations
<b>Bexsero® Vaccin méningococcique groupe B</b>	Infectiologie	Immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe B
<b>Lynparza® (olaparib)</b>	Oncologie	Cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2, en réponse partielle ou complète à une 1 <sup>re</sup> ligne de chimiothérapie à base de platine (traitement d'entretien)
<b>Amplatzer™ PFO occluder</b>	Cardiologie	Fermeture de tous les types foramens ovales perméables chez les patients présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droite-gauche durant la manœuvre de Valsalva
<b>Zynteglo™ (Cellules CD34+ autologues encodant le gène βA-T87Q-globine)</b>	Hématologie	β-Thalassémie dépendante des transfusions, sans génotype β0/β0, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais sans donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible

Produit	Domaine thérapeutique	Pathologie
<b>Tecentriq® (atezolizumab)</b>	Oncologie	Cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ en association à nab-paclitaxel en 1 <sup>re</sup> ligne
<b>Dupixent® (dupilumab)</b>	Dermatologie	Dermatite atopique modérée à sévère
<b>Keytruda® (pembrolizumab)</b>	Oncologie	Carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé en 1 <sup>re</sup> ligne
<b>Tecentriq® (atezolizumab)</b>	Oncologie	Cancer bronchique à petites cellules de stade étendu en 1 <sup>re</sup> ligne en association au carboplatine et à l'étoposide
<b>Epidyolex® (cannabidiol)</b>	Neurologie	Crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut ou au syndrome de Dravet, en association au clobazam chez les patients pharmacorésistants de 2 ans et plus
<b>Symkevi® (tezacaftor/ivacaftor)</b>	Maladie rare	Mucoviscidose en association avec ivacaftor
<b>Xospata™ (giltéritinib)</b>	Oncologie-hématologie	Leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire en monothérapie
<b>Kadcyla® (trastuzumab emtansine)</b>	Oncologie	Cancer du sein précoce HER2 positif en monothérapie
<b>Kisqali® (ribociclib)</b>	Oncologie	Cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et négatif aux récepteurs HER2
<b>Kymriah® (tisagenlecleucel)</b>	Oncologie-hématologie	Lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique
<b>Kymriah® (tisagenlecleucel)</b>	Oncologie-hématologie	Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus

## Principes de l'évaluation économique

L'objectif de l'évaluation économique est de mettre en regard les bénéfices de santé et les coûts générés par un produit de santé, comparativement à l'ensemble de ses alternatives médicalement pertinentes. Cet objectif se traduit par l'estimation d'un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) qui permet d'identifier quels sont les produits les plus efficaces, c'est-à-dire ceux qui permettent de maximiser les gains en santé pour une quantité de ressources donnée.

Le calcul du RDCR dépend de plusieurs facteurs dont la documentation permet d'apprécier le degré d'incertitude attaché aux résultats et donc le degré de confiance accordé à l'étude médico-économique soumise. Les principaux déterminants de l'évaluation sont :

- les choix structurants de l'étude ;
- la qualité des données intégrées ;
- l'analyse de l'incertitude.

## Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire évalue les conséquences sur le budget d'un (ou de) financeur(s) déterminé(s), de l'introduction et de la diffusion sur le marché d'une intervention de santé, visant à en documenter la viabilité ou accessibilité financière. Elle constitue une aide pour la prise de décision de financement des interventions de santé : elle fournit des prévisions sur le différentiel de coûts (surcoûts et/ou économies générés) des interventions de santé (avec ou sans leur introduction et leur diffusion), sur un horizon de planification budgétaire déterminé.

Elle représente donc une approche complémentaire à l'évaluation de l'efficacité. Elle permet d'estimer ce que pourrait être l'impact financier de l'introduction et de la diffusion d'une intervention de santé en se fondant sur la population susceptible de bénéficier de cette intervention tandis que l'évaluation de l'efficacité vise à déterminer si l'intervention est coût-efficace dans la prise en charge de la pathologie étudiée au regard de ses comparateurs pertinents.

En France, la réalisation obligatoire d'une AIB s'inscrit dans la procédure de dépôt des dossiers d'efficacité à la HAS selon les termes de l'**accord cadre** du 31 décembre 2015 entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (Leem) : l'article 9 prévoit que « les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en 2<sup>e</sup> année de commercialisation est supérieur à 50M€ doivent en outre avoir fourni à la commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) et au CEPS une AIB en complément de l'étude médico-économique.

## AVIS ADOPTÉS EN 2019<sup>1</sup>

Produit	Pathologie
<b>Yescarta® (axicabtagene ciloleucel)</b>	Lymphome diffus à grandes cellules B Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B
<b>Kymriah® (tisagenlecleucel)</b>	Leucémie aiguë lymphoblastique
<b>Kymriah® (tisagenlecleucel)</b>	Lymphome diffus à grandes cellules B
<b>Xtandi™ (enzalutamide)</b>	Cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (patients chimio-naïfs ou après une chimiothérapie à base de docetaxel)
<b>Keytruda® (pembrolizumab)</b>	Cancer bronchique non à petite cellule non épidermoïde en 1 <sup>re</sup> ligne
<b>Victoza® (liraglutide)</b>	Diabète type 2 insuffisamment contrôlé
<b>Aimovig® (erenumab)</b>	Migraines sévères
<b>Opdivo® (nivolumab)</b>	Mélanome
<b>Onpatro® (patisiran)</b>	Amylose héréditaire à transthyrétine
<b>Tafinlar® + Mekinist® (dabrafenib+trametinib)</b>	Mélanome
<b>Imfinzi® (durvalumab)</b>	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé
<b>Luxturna® (voretigene neparvovec)</b>	Dystrophie rétinienne héréditaire
<b>Tegsedi® (inotersen)</b>	Amylose à transthyrétine héréditaire
<b>Xtandi® (enzalutamide) 292</b>	Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque
<b>Takhyzero® (lanadelumab)</b>	Crises sévères et récidivantes d'angio-œdèmes héréditaires (AOH I et II ; prophylaxie de 2 <sup>nd</sup> e ligne)
<b>Keytruda® (pembrolizumab) 294</b>	Traitement adjuvant du mélanome de stade III après résection complète
<b>Venclyxto® (Vénétoclax)</b>	Leucémie lymphoïde chronique (en 2 <sup>e</sup> ligne ou plus)

1. Les données présentées peuvent correspondre à des demandes déposées avant 2019 ou dont l'instruction a débuté avant le 1er janvier 2019. Les avis dont l'adoption ou la phase contradictoire était en cours au 31 décembre 2019 n'ont pas été comptabilisés dans ce bilan, bien que la commission ait procédé à l'examen du dossier. Ils figureront dans le bilan de l'année 2020.

Produit	Pathologie
<b>Jakavi® (ruxolitinib)</b>	Splénomégalie ou myélofibrose primitive ou secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocytémie essentielle
<b>Opdivo® (nivolumab) 299</b>	Carcinome à cellules rénales (en 1 <sup>re</sup> ligne) en association avec Ipilimumab
<b>Erleada® (apalutamide)</b>	Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à risque élevé
<b>Tecentriq® (atezolizumab)</b>	Cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde (en 1 <sup>re</sup> ligne) en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel
<b>DAC (Defensive Anti-bacterial Coating)</b>	Prévention des infections ostéo-articulaires après arthroplasties de hanche et de genou (patients avec risque infectieux)
<b>Keytruda® (309 (pembrolizumab)</b>	Cancer bronchique non à petites cellules épidermoïde (en 1 <sup>re</sup> ligne) association à sel de platine + pemetrexed
<b>Amplatzer™ PFO occluder</b>	Fermeture de tous les types foramens ovales perméables chez les patients présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droite-gauche durant la manœuvre de Valsalva

En 2019, 24 avis d'efficacité ont été adoptés par la CEESP et transmis au CEPS avec un délai d'instruction moyen de 182 jours.

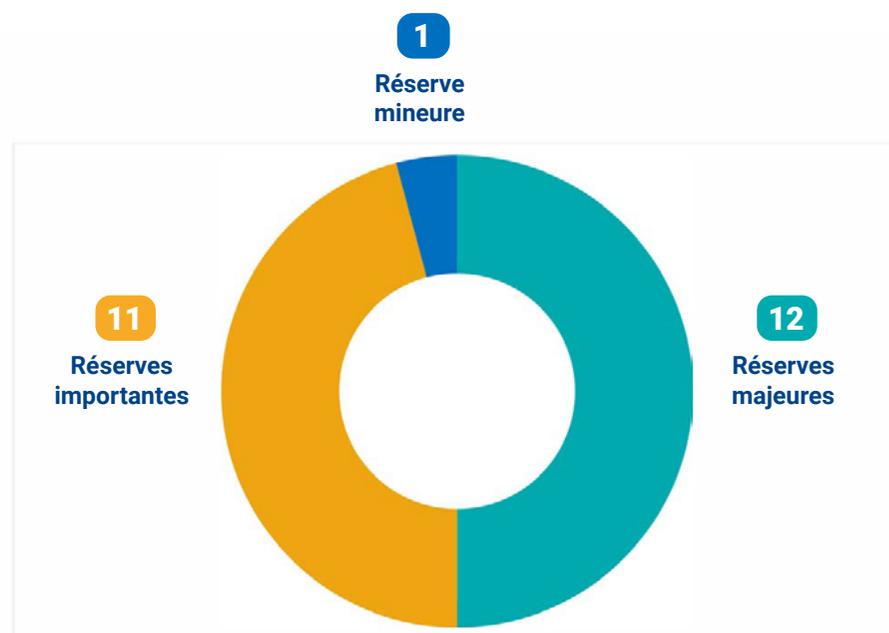
#### Répartition des avis adoptés en 2019 selon le contexte de la demande

Contexte de la demande	Nombre de dossiers
Inscription sur la liste des produits agréés pour les collectivités et divers services sociaux	13
Inscription sur la liste des produits agréés pour les collectivités et divers services sociaux et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux	9
Inscription sur la liste des produits et prestations remboursables	2

#### Répartition des avis adoptés en 2019 selon le type de demande

Type de demande	Nombre de dossiers
Première inscription	12
Extension d'indication	9
Renouvellement d'inscription	2
Réévaluation	1

#### Répartition des avis adoptés selon la qualification des réserves sur la conformité méthodologique (niveau de réserve maximal des dossiers)



## Détermination du niveau des réserves

La commission attend que l'évaluation économique réalisée soit la plus fiable possible compte tenu de l'état des connaissances sur la pathologie et du contexte clinique, ainsi que de la disponibilité des données au moment de sa réalisation.

Le niveau de réserve dépend également de l'impact attendu de cette réserve sur les résultats du modèle. Les analyses de sensibilité permettent dans une certaine mesure d'apprécier l'incertitude liée à certains choix lorsque des alternatives sont testées. Le niveau de réserve sera d'autant plus important que l'impact attendu du choix auquel elle se réfère sur les résultats est important ou non documenté.

Les facteurs pouvant conduire à une réserve majeure sont :

- l'absence de prise en compte d'une (des) intervention(s) alternative(s) principale(s) de l'intervention évaluée ;
- l'absence non justifiée de prise en compte de la qualité de vie dans le cas d'une pathologie où cette dimension est primordiale ;
- le choix d'une structure de modèle inadaptée à la pathologie ;
- le recours à une méthode inadaptée pour intégrer des données alors que l'impact attendu concernant ces données est important ;
- l'absence d'exploration de l'incertitude sur les résultats du modèle.

## AVIS PUBLIÉS EN 2019

Produit	Pathologie	Niveau maximal des réserves émises sur la conformité méthodologique	RDCR présenté en analyse de référence*
<b>Yescarta®</b> (axicabtagene ciloleucel)	Lymphome diffus à grandes cellules B Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	Importante	RDCR= 114 509 €/QALY versus protocoles de chimiothérapie retenus
<b>Kymriah®</b> (tisagenlecleusel)	Leucémie aiguë lymphoblastique Lymphome diffus à grandes cellules B	Majeure Majeure	NA NA

Produit	Pathologie	Niveau maximal des réserves émises sur la conformité méthodologique	RDCR présenté en analyse de référence*
<b>Xtandi™</b> (enzalutamide)	Cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (patients chimio-naïfs ou après une chimiothérapie à base de docetaxel)	Majeure	NA
<b>Keytruda®</b> (pembrolizumab)	Cancer bronchique non à petite cellule non épidermoïde en 1 <sup>re</sup> ligne	Importante	RDCR= 121 100 €/QALY versus une chimiothérapie à base de sel de platine et de gemcitabine ou vinorelbine
<b>Victoza®</b> (liraglutide)	Diabète type 2 insuffisamment contrôlé	Importante	RDCR = 212 714 €/QALY versus Exenatide population totale RDCR = 62 356 €/QALY versus traitement standard sur 5 ans (sur sous population à haut risque)
<b>Aimovig®</b> (erenumab)	Migraine sévère	Majeure	NA
<b>Opdivo®</b> (nivolumab)	Mélanome	Majeure	NA
<b>Onpattro®</b> (patisiran)	Amylose héréditaire à transthyrétine	Majeure	NA
<b>Mekinist - Tafinlar®</b> (dabrafenib + trametinib)	Mélanome	Importante	Non efficacité démontrée (association dominée par les immunotherapies)
<b>Imfinzi®</b> (durvalumab)	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé	Importante	RDCR = 53 332 €/QALY sur 10 ans versus l'absence d'un traitement de consolidation
<b>Luxturna®</b> (voretigene neparvovec)	Dystrophie rétinienne héréditaire	Majeure	NA
<b>Tegsedi®</b> (inotersen)	Amylose à transthyrétine héréditaire	Majeure	NA

Produit	Pathologie	Niveau maximal des réserves émises sur la conformité méthodologique	RDCR présenté en analyse de référence*
<b>Xtandi™ (enzalutamide)</b>	Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque	Importante	RDCR = 179 792 €/QALY sur 15 ans <i>versus</i> thérapie par suppression androgénique
<b>Takzyro® (ruxolitinib)</b>	Crises sévères et récidivantes d'angio-œdèmes héréditaires (AOH I et II prophylaxie de 2 <sup>e</sup> ligne)	Importante	RDCR = 1,36 M€/QALY <i>versus</i> Cinryze sur la vie entière Incertitude forte liée à des hypothèses non corroborées sur la mortalité et la qualité de vie (RDCR jusqu'à 10,13 M€/QALY)
<b>Keytruda® (Pembrolizumab)</b>	Mélanome	Majeure	NA
<b>Venclyxto® (vénétoclax)</b>	Leucémie lymphoïde chronique (en 2 <sup>e</sup> ligne ou plus)	Majeure	NA
<b>Jakavi® (ruxolitinib)</b>	Splénomégalie ou myélofibrose primitive ou secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocytémie essentielle	Majeure	NA
<b>Opdivo® (nivolumab)</b>	Carcinome à cellules rénales (en 1 <sup>re</sup> ligne) en association avec Ipilimumab	Importante	RDCR = 248 568 €/QALY <i>versus</i> pazopanib sur 15 ans
<b>Erleada® (apalutamide)</b>	Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à risque élevé	Mineure	RDCR = 189 607 €/QALY <i>versus</i> ADT seule sur 15 ans Incertitude forte liée à l'immaturité des données de la survie globale (RDCR jusqu'à 300 000 €/QALY)
<b>Tecentriq® (atezolizumab)</b>	Cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde (en 1 <sup>re</sup> ligne) en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel	Majeure	NA

Produit	Pathologie	Niveau maximal des réserves émises sur la conformité méthodologique	RDCR présenté en analyse de référence*
<b>DAC (Defensive Antibacterial Coating)</b>	Prévention des infections ostéo-articulaires après arthroplasties de hanche et de genou (patients avec risque infectieux)	Importante	Efficiences du DAC® en plus des mesures préventives non démontrées
<b>Keytruda® (Pembrolizumab) (309)</b>	Cancer bronchique non à petites cellules épidermoïde (en 1 <sup>re</sup> ligne) association à sel de platine + pemetrexed	Importante	RDCR = 116 606 €/QALY <i>versus</i> chimiothérapie sur 10 ans Efficiences non démontrées chez les patients exprimant fortement PD-L1 (TPS ≥ 50 %, environ 30 % de la population d'analyse)
<b>Amplatzer™ Pfo Occluder</b>	Fermeture de tous les types forams ovales perméables chez les patients présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droite-gauche durant la manœuvre de Valsalva	Importante	Résultats en QALY soumis à trop d'incertitude RDCR sur population à haut risque (sur 10 ans) : 149 890 €/AVG** et 206 267 €/AVG** (au prix revendiqué) RDCR sur population non à haut risque, l'efficacité n'est pas démontrée (environ deux tiers de la population d'indication)

\* l'interprétation du RDCR doit tenir compte de l'incertitude associée au résultat, précisée dans le texte de l'avis.

\*\* AVG : Année de vie gagnée

## AUDITIONS

Conformément à l'article R. 161-71-3 du CSS, l'entreprise qui sollicite la CEESP pour son produit de santé innovant dispose de 10 jours à compter de la date de réception du projet d'avis d'efficacité pour formuler d'éventuelles observations ou demander à être entendue par la CEESP. En l'absence d'observations écrites ou de demande d'audition dans ce délai, l'avis adopté devient définitif. En 2019 la CEESP a réalisé sept auditions de laboratoire.

# Demandes de données complémentaires

Des demandes de données complémentaires, en post-inscription, peuvent être formulées par la commission, puis reprises dans la convention signée entre le CEPS et l'industriel.

Pour le médicament, les conditions de réalisation de ces études sont prévues dans les accords-cadres signés par le CEPS avec le LEEM. Un comité de suivi CEPS-HAS est chargé de coordonner et de faciliter leur mise en œuvre.

Pour les dispositifs médicaux, c'est l'accord-cadre signé entre le CEPS et les syndicats représentatifs ou organisations regroupant les fabricants ou distributeurs de dispositifs médicaux qui contient des dispositions destinées à améliorer le démarrage et la réalisation des études. Des réunions tripartites (CEPS/HAS/fabricants), organisées par le CEPS à la HAS, permettent de mettre en perspective la demande d'étude et les contraintes de sa réalisation.

La clause de la convention est établie sur la base du compte rendu de cette réunion. La CEESP examine les études post-inscription dès lors qu'elles intègrent une dimension économique.

# Évaluations et recommandations

Depuis 2008, la HAS réalise des évaluations économiques des stratégies de soins, de prescriptions ou de prise en charge pour aider les pouvoirs publics à optimiser l'utilisation des ressources allouées à la santé.

L'objectif de l'évaluation économique est de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à produire les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, en vue d'une allocation optimale des ressources. On parle à ce propos de recherche de l'efficience.

Un avis relatif à la mise en place opérationnelle d'une consultation de dépistage et de prévention du cancer du sein pour les femmes âgées de 25 ans a été publié.

## Évaluation médico-économique

→ Évaluation médico-économique des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde (PR).

## Recommandation de santé publique publiée en 2019

→ Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et place du double immunomarquage.

→ Évaluation de l'efficience de l'élargissement du dépistage des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) - volet 1.

→ Performance de la tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein - volet 1.

La commission est également amenée à rendre un avis au Collège, dans le cadre de son programme de travail, sur les recommandations en santé publique. L'évaluation des actions de santé publique repose sur une approche de type populationnel appréciant le rapport bénéfices/risques mais aussi coût-efficacité des différentes interventions possibles à l'échelle de la population.

Elle consiste à réunir les arguments permettant de juger de l'opportunité de mettre en place ces actions ou de modifier des programmes existants et d'en préciser les modalités, et prend la forme d'une recommandation dite « en santé publique ». Dans ce cadre, elle intervient le plus souvent en amont de la mise en place d'interventions en santé publique de niveaux de complexité variés (actions, programmes ou politiques).

# Expertise externe et contribution des associations de patients et d'usagers

---

Pour toutes les productions hors avis d'efficience, le service évaluation économique et santé publique (SEESP) mobilise des experts externes au sein de groupes de travail et de groupes de lecture. La pluralité des disciplines représentées, des origines géographiques et des modes d'exercice est un élément de constitution des groupes de travail, dans le respect de la charte de déontologie et de prévention des conflits d'intérêts en vigueur à la HAS.

Pour les avis d'efficience, des experts externes peuvent être mobilisés autant que de besoin en cours d'instruction, notamment sur des aspects méthodologiques.

La prise en compte des informations que peuvent donner les associations d'usagers (AU) demeure une priorité de la CEESP en 2019, tant pour les avis d'efficience que pour les recommandations en santé publique.

Tous les dossiers examinés en procédure d'instruction complète, en vue du remboursement, par la CNEDiMTS ou la CT font l'objet d'un appel ouvert sur Internet, auquel les AU peuvent répondre pour donner leur avis sur l'évaluation en remplissant un questionnaire.

Parmi les 24 avis d'efficience rendus en 2019, 11 dossiers portant sur des médicaments comprenaient des contributions d'associations d'usagers envoyées en réponse à cet appel systématique.

# Innovation et activités internationales

---

Le service évaluation économique et santé publique participe à des avis précoces (*early advices*) au niveau européen (EUnetHTA), en collaboration avec le service évaluation des médicaments (SEM), dès lors que la question d'une modélisation économique est abordée.

# ANNEXE



- Principes d'évaluation

## Principes d'évaluation

Pour garantir la pérennité du système de santé fondé en majeure partie sur une prise en charge financière collective des soins de santé, des choix en matière d'allocation des ressources doivent être faits.

La commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) a été créée pour contribuer à ce que la mesure de l'intérêt pour la société d'une stratégie ou d'un produit de santé soit prise en compte dans les décisions les concernant, notamment celles relatives à leur prix. La CEESP s'appuie principalement sur les travaux du service évaluation économique et santé publique (SEESP) de la HAS.

La commission évaluation économique et de santé publique a été créée à l'occasion de la mise en œuvre de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2008, qui a confié à la HAS une mission médico-économique sur les stratégies de santé.

Cette mission a été confirmée et élargie par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2012, en incluant les produits de santé et en créant une commission réglementée pour mener à bien cette mission. Le **décret n°2018-444** du 4 juin 2018 relatif à certaines commissions spécialisées de la Haute Autorité de santé a modifié la composition de cette commission.

La commission a pour missions de :

- établir et diffuser des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces et évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie ;
- valider les études médico-économiques mettant en balance les effets bénéfiques des technologies de santé avec les ressources mobilisées ;
- rendre un avis médico-économique sur les actes, produits et prestations de santé.

## Fonctionnement de la commission

Le fonctionnement de la commission évaluation économique et de santé publique est régi par le code de la sécurité sociale et par son règlement intérieur.

La commission s'appuie sur les travaux du service évaluation économique et santé publique qui assure l'instruction des demandes.

La commission se réunit une fois par mois. Ses procès-verbaux sont publiés sur le site Internet de la Haute Autorité de santé et diffusés aux membres de la commission, à tous les participants à la séance, au directeur de la Haute Autorité de santé et aux membres du Collège, ainsi qu'aux représentants des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et des organismes d'assurance maladie.

Dans le cadre de la mise en œuvre des dispositions législatives sur la transparence et l'expertise, les débats de la commission sont enregistrés, retranscrits par écrit et conservés par son secrétariat.

Pour préparer ses travaux, la commission a constitué un groupe technique économie pour procéder à des analyses méthodologiques préalables.

Le secrétariat de la commission est assuré par le service évaluation économique et santé publique, dirigé par le Dr Michèle Morin-Surroca.

Ce service est intégré à la direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique (DEMESP) de la HAS, dirigée par le Dr Chantal Bélorgey.

Le SEESP est chargé d'apporter l'aide administrative nécessaire au bon fonctionnement de la commission et d'assurer la coordination de ses travaux avec les activités des autres commissions de la HAS. Il veille à la qualité des documents préparés pour la commission, à la conduite et à la régularité des procédures ainsi qu'au respect des délais.

## Activité non programmée : les avis d'efficience

### Pourquoi évaluer l'efficience ?

La demande de santé est potentiellement illimitée et les réponses pouvant être proposées pour faire face aux besoins non couverts sont nombreuses et parfois coûteuses alors que les ressources permettant de les financer sont contraintes. Les autorités publiques sont aujourd'hui confrontées à la nécessité de concilier l'intérêt individuel du patient, qui aspire légitimement à la meilleure prise en charge possible quand son état de santé se dégrade, et l'intérêt collectif, qui vise à garantir une prise en charge équitable de tous les patients. La commission, grâce à sa mission d'évaluation économique des produits et technologies de santé (médicaments et dispositifs médicaux), contribue à concilier ces deux objectifs et à favoriser l'explicitation des valeurs collectives sur lesquelles repose la hiérarchisation des priorités de santé publique.

La fixation d'un « juste » prix, c'est-à-dire un prix qui soit en adéquation avec la valeur du produit pour la collectivité, est un facteur clé d'une allocation optimale des ressources collectives. L'objectif de l'évaluation économique est d'éclairer la relation entre le coût d'un produit de santé et les résultats de santé qu'il génère. La doctrine de la commission réunit l'ensemble des éléments lui permettant de se positionner sur l'efficience attendue d'un produit de santé en vue d'aider à la négociation du prix par le Comité économique des produits de santé (CEPS). Pour remplir cette mission, la commission s'appuie sur un cadre réglementaire, l'application d'une méthodologie rigoureuse et une utilisation appropriée des données médicales et économiques disponibles.

### Quel cadre réglementaire pour les avis d'efficience ?

Conformément à l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale, la HAS expertise les études médico-économiques nécessaires à l'évaluation de l'efficience des produits et technologies de santé. L'article R. 161-71-3 du même code prévoit deux conditions cumulatives pour la mise en œuvre de l'évaluation économique des produits de santé :

- la revendication (ou confirmation) d'une ASMR (amélioration du service médical rendu)/ASA (amélioration du service attendu) de niveau I, II ou III ;
- et un « impact significatif [du produit] sur les dépenses de l'Assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les modes de prise en charge des malades, et le cas échéant de son prix ».

La **décision n° 2013.0111/DC/SEESP** du 18 septembre 2013 du Collège de la HAS précise quant à elle la notion d' « impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie ». L'impact est qualifié de « significatif » :

- lorsque l'industriel revendique pour son produit un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades ;
- en l'absence d'une telle revendication, lorsque le chiffre d'affaires annuel du produit toutes indications confondues est supérieur ou égal à 20 millions d'euros (la 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation).

Le Collège de la HAS s'assure de l'application des termes du décret et considère que l'évaluation économique n'est pas requise lorsqu'une ou plusieurs baisses de prix sont prévues par des dispositions législatives, réglementaires ou conventionnelles, que le brevet du produit est dans le domaine public ou que la demande d'inscription concerne une extension d'indication d'une spécialité assujettie à un montant de chiffre d'affaires total forfaitairement limité, en application de l'article 14 de l'**accord-cadre** du 31 décembre 2015 entre le Comité économique

des produits de santé et les entreprises du médicament, et dont le plafond est déjà atteint (**décision n° 2018.0233/DC/SEESP** du 5 décembre 2018 du Collège de la Haute Autorité de santé modifiant la décision n° 2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013).

Les entreprises qui revendiquent pour leur produit une ASMR ou une ASA de niveau I, II ou III, ainsi qu'un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie, doivent soumettre leur demande à la commission évaluation économique et de santé publique en déposant un dossier d'efficacité, en parallèle au dossier médico-technique soumis à la commission de la transparence (CT) ou à la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS). La décision d'éligibilité à l'évaluation économique relève du Collège de la HAS qui constate, au vu des revendications de l'industriel, l'impact ou l'absence d'impact significatif du produit sur les dépenses de l'Assurance maladie.

La commission peut également être sollicitée par le CEPS pour instruire un dossier n'entrant pas dans les critères réglementaires.

L'avis d'efficacité rendu par la CEESP est principalement destiné au CEPS en vue de la négociation du prix. Il est également transmis à l'industriel qui commercialise le produit. Les avis d'efficacité sont publiés sur le site Internet de la HAS.

## Quelle procédure pour l'évaluation des avis d'efficacité ?

Pour rendre ses avis, la CEESP s'appuie sur les travaux du service évaluation économique et santé publique ainsi que sur les comptes rendus des réunions du groupe technique économie qui est systématiquement mobilisé dans l'expertise technique des modélisations déposées par les industriels.

Les procédures élaborées pour permettre à la CEESP de rendre son avis dans les délais impartis définissent le rôle de chacun aux différentes étapes de l'évaluation.

### Recevabilité administrative des dossiers

Le service évaluation économique et santé publique s'assure de la recevabilité administrative du dossier en vérifiant que toutes les pièces nécessaires à l'évaluation de l'efficacité sont bien présentes (exhaustivité des documents fournis, notamment du rapport technique, des publications, du modèle, etc.).

Si les éléments d'appréciation communiqués par l'industriel ou le fabricant sont insuffisants, le service évaluation économique et santé publique peut lui notifier les renseignements complémentaires exigés et suspendre les délais d'instruction jusqu'à réception des informations demandées.

### Instruction et expertise des dossiers

Pour chaque dossier déposé, le chef du service évaluation économique et santé publique désigne une équipe composée de deux chefs de projet, d'un rapporteur économiste de la commission et, depuis février 2015, d'un rapporteur non spécialisé en évaluation économique.

L'équipe projet assure l'expertise des études déposées. Elle rédige l'analyse critique des dossiers en vue de la présentation en groupe technique économie, puis en séance plénière de la commission.

Elle prépare les avis soumis pour adoption à la commission et veille à la qualité des documents préparés, ainsi qu'au respect des procédures et des délais. Le service évaluation économique et santé publique peut également faire appel à un expert externe dans l'objectif d'apporter des informations scientifiques (cliniques, méthodologiques, etc.) complémentaires nécessaires à l'évaluation du dossier.

Les liens d'intérêts des experts ainsi sollicités font l'objet d'une analyse selon les procédures en vigueur à la HAS. Ils ne participent ni aux délibérations ni au vote de la commission.

## Échanges techniques avec l'industriel et examen des dossiers en groupe technique économie

Au cours de l'analyse par l'équipe projet du service évaluation économique et santé publique de la qualité méthodologique de l'évaluation économique déposée, des questions techniques peuvent être, le cas échéant, adressées à l'industriel. L'entreprise dispose alors d'un délai de 15 jours pour apporter des réponses écrites et de 8 jours pour solliciter une présentation orale de ses réponses au cours d'un rendez-vous technique en groupe technique économie. L'échange technique est l'occasion pour les industriels de justifier les choix méthodologiques qu'ils ont effectués, d'apporter des clarifications sur des imprécisions constatées dans le rapport technique et de présenter oralement, s'ils le souhaitent, les réponses aux questions techniques qu'ils ont par ailleurs développées et fournies dans un rapport complémentaire en vue de la préparation de l'avis rendu par la CEESP.

Le dossier est programmé en groupe technique économie afin de valider l'analyse critique méthodologique et d'apprécier l'adéquation du projet d'avis avec cette analyse critique.

### Examen en commission

À la suite de l'analyse critique du dossier d'évaluation et des réponses apportées par l'industriel, un projet d'avis d'efficacité est discuté et voté en séance plénière de la commission.

Le cas échéant, les modifications demandées par la commission sont intégrées avant le vote de l'avis.

Le dossier est programmé en séance plénière de la commission le mois suivant l'examen par le groupe technique économie.

### Audition en phase contradictoire

À la suite de l'examen en séance plénière de la commission, le projet d'avis est envoyé à l'industriel qui, conformément aux dispositions de l'article **R. 161-71-1** du code de la sécurité sociale, dispose d'un délai de 8 jours à compter de la date de réception du projet d'avis pour faire d'éventuelles observations ou demander à être entendu par la commission au cours d'une audition. L'industriel peut également demander par courrier que des modifications soient apportées à l'avis en le justifiant sur la base des éléments initialement versés au dossier.

Lors de l'audition qu'il a sollicitée dans le cadre de la phase contradictoire, l'industriel dispose de 15 minutes pour exposer ses arguments portant sur ses principaux points de désaccord avec l'appréciation de la commission. Ces points portent principalement sur des requalifications de réserves ou sur des reformulations.

Pour cette audition, l'industriel transmet au préalable, au service évaluation économique et santé publique, toutes les observations écrites qu'il souhaite faire.

La phase contradictoire porte sur l'avis rendu par la commission sur la base des données du dossier déposé et des données remises par l'entreprise (rapport complémentaire) lors de l'échange technique s'il a eu lieu – ces données ayant fait l'objet d'une analyse approfondie. L'entreprise ne peut donc pas, dans le cadre de cette audition, présenter de nouvelles données, ni de nouvelles simulations, y compris lorsqu'elles concernent des éléments demandés au cours de l'échange technique et n'ayant pas obtenu de réponse à cette occasion.

À l'issue de l'audition, la commission délibère de nouveau, tenant compte des arguments et éclairages présentés par l'entreprise, puis modifie la rédaction de son avis le cas échéant.

L'avis définitif est alors communiqué à l'entreprise qui dispose de 8 jours calendaires pour signaler exclusivement les éventuelles erreurs matérielles.

## Transmission des avis au Comité économique des produits de santé

Les avis de la commission deviennent définitifs :

- dès réception du courrier de l'industriel mentionnant qu'il n'émet pas de remarque sur le projet d'avis qui lui a été transmis ;
- à la fin du délai réglementaire de 8 jours si l'industriel n'a fourni aucune réponse à la suite de l'envoi du projet d'avis ;
- dès l'adoption de l'avis, éventuellement modifié à la suite d'observations écrites ou de l'audition de l'industriel.

Les avis définitifs de la commission sont transmis au CEPS par courrier électronique.

## Transcription des débats

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission évaluation économique et de santé publique.

Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire. La transcription des débats relatifs à l'examen d'un produit est, depuis la séance du 8 décembre 2015, transmise à l'entreprise afin de laisser à celle-ci la possibilité de demander, avant la publication, l'occultation de certaines données relevant du secret industriel et commercial. Ce document, issu d'une prestation assurée par un tiers, n'est pas validé par la HAS et n'est, de fait, pas opposable.

## Publication des avis d'efficience

Les avis définitifs de la commission sont publiés sur le site Internet de la HAS après masquage des données qui relèvent du secret industriel et commercial.

## Quels outils sont mis à disposition de l'industriel pour la constitution des dossiers d'efficience ?

### Documents de support technique

La HAS a mis à disposition des industriels, dès l'été 2013, divers documents afin de faciliter le dépôt d'un dossier en vue d'un avis d'efficience auprès de la commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP) :

- bordereau de dépôt ;
- rapport de présentation type ;
- notice de dépôt ;
- étapes d'élaboration des avis d'efficience ;
- format de l'avis.

L'ensemble de ces documents est téléchargeable sur le site Internet de la HAS. Une version actualisée du format du rapport technique a été publiée en juillet 2016.

Les procédures ont été élaborées dans un souci de mettre en œuvre l'expertise scientifique la plus approfondie possible, tout en respectant le délai de 90 jours entre la réception du dossier soumis par l'industriel et l'envoi de l'avis définitif au CEPS. Elles répondent également à la volonté de promouvoir une approche pragmatique de l'évaluation économique, c'est-à-dire de prendre en compte les difficultés opérationnelles que peuvent rencontrer les producteurs des modèles économiques.

## Les rencontres précoces avec l'industriel

Afin de favoriser la conformité des études économiques déposées avec les recommandations de la HAS, la possibilité est offerte à l'industriel de solliciter une rencontre précoce avec le service évaluation économique et santé publique. Cette rencontre permet à l'industriel, d'une part, de présenter à la HAS les principaux choix méthodologiques vers lesquels il s'oriente pour structurer son étude économique, et, d'autre part, de partager les questions méthodologiques soulevées.

Ces rencontres sont optionnelles, non liantes, confidentielles et gratuites.

Les réponses apportées par le service évaluation économique et santé publique n'engagent pas la commission quant aux avis qu'elle sera amenée à rendre lors de l'évaluation du dossier déposé par l'industriel.

Les rencontres font l'objet d'un compte rendu rédigé par l'industriel demandeur, et le cas échéant corrigé par le service évaluation économique et santé publique.

## Guide méthodologique sur l'évaluation économique à la HAS

Dans un objectif de transparence, et compte tenu des débats scientifiques qui parcourent ce champ disciplinaire, la HAS a publié en 2011 un document intitulé « **Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS** » dans lequel elle explicite le cadre de référence qui est le sien. Ce document est un outil de travail permettant de clarifier les règles que l'institution se fixe, dans le cadre des travaux qu'elle conduit, et des attentes qu'elle a vis-à-vis des modèles soumis par les industriels auprès de la commission d'évaluation économique et de santé publique.

Les outils d'évaluation ont vocation à être actualisés régulièrement pour prendre en compte au mieux les difficultés pratiques rencontrées par les industriels et tenir compte des contraintes de l'expertise et des évolutions méthodologiques. Sur la base de l'expérience acquise, le groupe technique économie travaille sur les choix méthodologiques en vue de l'actualisation du guide.

## Guide méthodologique sur l'analyse d'impact budgétaire

Afin d'enrichir l'aide à la décision publique dans le champ de l'évaluation économique, la HAS a publié en décembre 2016 un guide méthodologique sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB), complémentaire de l'analyse de l'efficience des interventions de santé. Ce guide présente les recommandations de la HAS pour la conduite des analyses d'impact budgétaire des interventions de santé. Il répond à plusieurs objectifs :

- permettre aux entreprises du médicament et aux fabricants de dispositifs médicaux (DM), dans le cadre de la soumission de dossiers d'efficience à la HAS, de proposer des AIB selon des recommandations méthodologiques explicites et ainsi répondre aux exigences réglementaires qui s'imposent à elles ;
- permettre aux décideurs budgétaires, aux économistes de la santé, aux évaluateurs au sein d'agences de santé ou de cabinets de consultants et à tout public intéressé par l'évaluation de l'impact budgétaire des interventions de santé, d'en comprendre les composantes afin de les analyser et de les interpréter.

Ce guide peut également être utilisé dans un cadre beaucoup plus large, notamment lors de toute autre évaluation d'actions et programmes de santé publique.

## Quels sont les principaux déterminants de l'évaluation économique ?

L'objectif de l'évaluation économique est de mettre en regard les bénéfices de santé et les coûts générés par un produit de santé, comparativement à l'ensemble de ses alternatives médicalement pertinentes. Cet objectif se traduit par l'estimation d'un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) qui permet d'identifier quels sont les produits les plus efficaces, c'est-à-dire ceux qui permettent de maximiser les gains en santé pour une quantité de ressources donnée.

Le calcul du RDCR dépend de plusieurs facteurs dont la documentation permet d'apprécier le degré d'incertitude attaché aux résultats et donc le degré de confiance accordé à l'étude médico-économique soumise. Les principaux déterminants de l'évaluation sont :

- les choix structurants de l'étude ;
- la qualité des données intégrées ;
- l'analyse de l'incertitude.

### Les choix structurants de l'étude soumise

Les choix structurants de l'étude comprennent :

- le type d'étude soumise et le critère de résultat retenu, qui permet de définir les effets du traitement pris en compte (sur la durée et les préférences associées à l'état de santé) ;
- la perspective adoptée, qui permet de savoir selon quel point de vue l'étude est réalisée ;
- l'horizon temporel, qui permet de définir la durée pendant laquelle les effets et les coûts des interventions évaluées sont mesurés ;
- l'actualisation, qui permet de tenir compte de la valeur relative des gains en santé et des coûts immédiats et différés dans le temps ;
- la population étudiée, qui permet de définir les individus concernés par les interventions évaluées ;
- les interventions de santé considérées, qui permettent de comparer l'ensemble des interventions envisageables pour faire face au problème de santé (par exemple, différents médicaments, chirurgie, etc.).

Les choix structurants doivent être dûment justifiés par rapport au contexte clinique de l'évaluation. La conformité des choix au guide méthodologique est appréciée au regard de la pathologie, de ses conséquences et des interventions préventives, curatives ou palliatives proposées en pratique courante.

Les justifications apportées peuvent s'appuyer sur la littérature scientifique disponible, incluant les recommandations de bonne pratique applicables, des données observationnelles de pratique, ainsi que des avis d'experts formalisés.

### La modélisation et l'intégration des données

Un modèle est une représentation simplifiée de la réalité. La cohérence de la structure du modèle, de l'approche choisie, des états de santé, des événements intercurrents pris en compte avec l'histoire de la maladie et les effets attendus des interventions comparées doit être appréciée.

Le degré de confiance dans les résultats du modèle dépend de la robustesse des données intégrées et de leur extrapolation sur l'horizon temporel. Les données sources, les méthodes choisies pour intégrer et extrapoler les données et les hypothèses sous-jacentes qui y sont associées sont trois facteurs déterminants de l'évaluation.

Les données intégrées comprennent les données d'efficacité de l'intervention étudiée et des alternatives comparées, les coûts et les résultats de santé associés à chacune des interventions considérées.

Tous les rapports techniques soumis doivent inclure une revue systématique des études cliniques et économiques concernant l'intervention étudiée en respectant les critères de qualité sur la recherche, la sélection et l'analyse critique des études. En matière de résultats comme de coûts, les études économiques mobilisent différentes sources de données en tenant compte de leur pertinence et de leur capacité à limiter les biais et à rendre compte de la réalité des pratiques. L'explicitation de leurs limites permet de documenter l'impact des données utilisées sur les conclusions de l'étude.

Les sources de variabilité et d'incertitude sur les résultats et les coûts sont identifiées, et traitées avec les méthodes adaptées.

L'ensemble des données soumises par l'industriel est analysé de manière à déterminer la fiabilité des résultats obtenus et leur transposabilité dans le système de soins français.

### L'analyse de l'incertitude

L'exploration de l'incertitude fait partie de toute étude économique. Les sources d'incertitude sont diverses. Elle peut par exemple provenir des choix structurants, des hypothèses sur la modélisation, du choix des sources des paramètres testés ou de leur variabilité.

Deux types d'analyse de sensibilité doivent être mis en œuvre pour apprécier l'incertitude : déterministe et probabiliste. La réalisation d'une analyse de sensibilité déterministe permet d'estimer la variation du RDCR lorsqu'un paramètre varie ou qu'un choix est modifié. Les analyses de sensibilité probabilistes simulent la stabilité du RDCR de l'analyse de référence lorsque les paramètres varient simultanément selon des distributions statistiques.

Une attention particulière est portée à la variabilité des résultats du RDCR en fonction du niveau de prix considéré pour le produit évalué. Afin de donner l'information la plus complète au CEPS, il est attendu qu'une grande amplitude de variation du prix soit simulée, ou que la stabilité de la relation entre la variation de prix et la variation du RDCR soit démontrée.

### Quelle forme prend l'avis rendu par la commission ?

La commission rend un avis sur la conformité méthodologique de l'étude soumise et précise dans sa conclusion quels sont les principaux éléments à prendre en considération dans l'appréciation de l'efficacité du produit évalué.

#### Conformité méthodologique

Un avis sur la conformité méthodologique de l'étude soumise est d'abord formulé afin de valider ou non la méthode proposée pour la démonstration de l'efficacité, et d'identifier le niveau d'incertitude attaché aux résultats présentés par l'industriel ou le fabricant.

La commission considère cinq cas de figure :

- la méthode est conforme sans réserve ;
- la méthode est acceptable avec des réserves mineures ; l'incertitude sur les résultats est faible ;
- la méthode est acceptable malgré des réserves importantes ; l'incertitude sur les résultats est forte ;
- la méthode est non conforme, en raison de réserves majeures ; l'étude est invalide ;
- la méthode de l'étude est considérée comme non suffisamment documentée ; la conformité de l'étude ne peut pas être caractérisée.

#### Conclusion de la CEESP

La conclusion de la commission se fonde notamment sur la conformité méthodologique (évaluée au regard des déterminants précédemment cités).

En cas de non-conformité méthodologique, la CEESP statue sur le caractère non conforme de l'étude en raison de réserves majeures et considère que les résultats de l'étude soumise ne sont pas exploitables.

Ainsi, aucun résultat quantitatif n'est repris dans sa conclusion et il est précisé que l'efficience ne peut être évaluée.

Lorsque la méthode de l'étude est considérée comme acceptable, la CEESP précise :

- le ratio différentiel coût-résultat des analyses ou le bénéfice net moyen permettant d'interpréter le résultat ;
- la nature des réserves méthodologiques ;
- l'appréciation du niveau d'incertitude caractérisant les résultats et les principales sources d'incertitude ;
- les éléments permettant d'apprécier l'impact d'une variation de prix sur le RDCR.

La CEESP peut également mentionner les éléments permettant de mettre en perspective l'apport de l'étude par rapport au contexte dans lequel elle s'inscrit. Il s'agit généralement de commentaires qualitatifs précisant l'interprétation des résultats par la CEESP.

**À noter :** dans un souci d'aide à la décision publique et en vue de la négociation des prix, la commission peut être amenée dans sa conclusion à se prononcer sur le caractère élevé du ratio différentiel coût-résultat. Pour autant, aucune valeur de référence n'a été définie pour considérer un RDCR comme « trop » élevé.

### Données complémentaires

Une troisième partie présente les données complémentaires attendues. Cette partie poursuit deux objectifs :

- orienter les études futures de façon à réduire l'incertitude attachée aux résultats sur des données non disponibles à ce jour (paramètres incertains ou hypothèses non validées) ou sur des questions non envisagées dans l'évaluation initiale (analyse dans une population particulière par exemple), dans la perspective du renouvellement d'inscription de la spécialité sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux ou à plus courte échéance si nécessaire ;
- orienter le recueil des données de façon à documenter l'efficacité/les coûts/la qualité de vie associés à l'intervention étudiée en pratique courante (populations rejointes, recueil des coûts, impact sur l'organisation des soins, des pratiques et stratégies de prise en charge, concordance des hypothèses d'extrapolation avec la pratique médicale courante à moyen terme, prise en compte de nouvelles stratégies thérapeutiques, etc.).

### Comment le niveau des réserves est-il déterminé ?

La commission attend que l'évaluation économique réalisée soit la plus fiable possible compte tenu de l'état des connaissances sur la pathologie et du contexte clinique ainsi que de la disponibilité des données au moment de sa réalisation.

Le niveau de réserve dépend également de l'impact attendu de cette réserve sur les résultats du modèle.

Les analyses de sensibilité permettent dans une certaine mesure d'apprécier l'incertitude liée à certains choix lorsque des alternatives sont testées. Le niveau de réserve sera d'autant plus important que l'impact attendu du choix auquel elle se réfère sur les résultats est important ou non documenté.

Les facteurs pouvant conduire à une réserve majeure sont :

- l'absence de prise en compte d'une (des) intervention(s) alternative(s) principale(s) de l'intervention évaluée ;

- l'absence non justifiée de prise en compte de la qualité de vie dans le cas d'une pathologie où cette dimension est primordiale ;
- le choix d'une structure de modèle inadaptée à la pathologie ;
- le recours à une méthode inadaptée pour intégrer des données alors que l'impact attendu concernant ces données est important ;
- l'absence d'exploration de l'incertitude sur les résultats du modèle.

Jusqu'à présent, l'échange technique a été mis en œuvre de façon systématique pour lever les principales réserves émises sur la base de l'évaluation initialement soumise lorsqu'elles portaient sur des choix modifiables à court terme.

Ainsi, une réserve majeure peut être justifiée par :

- un choix non modifiable à court terme (ou que l'industriel n'a pas souhaité modifier pendant l'échange technique) ;
- l'absence de données cliniques et/ou économiques suffisantes pour permettre un éclairage en termes d'efficience.

L'accord cadre LEEM-CEPS a introduit la notion de « réserve méthodologique majeure non évitable » afin, le cas échéant, de justifier une exception à la règle établie par cet accord selon laquelle une réserve méthodologique majeure rend un produit inéligible à la garantie de « prix européen » (qui prévoit que, si le produit obtient une ASMR de niveau I à III à l'issue de son évaluation par la commission de la transparence de la HAS, son prix ne peut être inférieur au plus bas des prix pratiqués dans quatre pays de référence : le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne).

Néanmoins, la distinction entre réserve « évitable » et « non évitable » apparaît complexe et les options envisageables pour en permettre la mise en œuvre sont susceptibles de générer des difficultés. En se fondant sur l'analyse rétrospective de l'ensemble des dossiers évalués, la CEESP a pu constater le caractère inopérant de cette distinction et a préconisé que les réserves majeures ne fassent pas l'objet d'une catégorisation systématique en « évitable » et « non évitable ». En revanche, elle propose que soient développés, dans la conclusion de l'avis, les tenants et aboutissants des réserves majeures émises. La CEESP propose ainsi de distinguer les réserves majeures en fonction de la nature de l'incertitude qui leur est attachée :

- réserve majeure se traduisant par une incertitude non réductible dans un délai raisonnable, qui devra être gérée par une tarification et plus largement un mode de régulation intégrant le risque de non-efficience du produit ;
- réserve majeure se traduisant par la présence d'une incertitude réductible dans un délai court (maximum 3 ans). Une condition de l'efficience est alors la gestion de la phase transitoire par des mécanismes de régulation adaptés, avant le dépôt d'un nouveau dossier par l'industriel.

Enfin, la CEESP signale, lorsqu'elle le juge nécessaire, les circonstances qui pourraient justifier d'une interprétation spécifique de la réserve majeure.

### Quelle est la contribution des avis d'efficience à la négociation des prix ?

Les avis d'efficience sont élaborés dans un souci d'aide à la décision publique. La conclusion de la commission doit permettre au CEPS de disposer d'éléments utiles à la négociation du prix. Les avis d'efficience sont fondés sur les prix revendiqués par l'industriel, ce qui peut limiter l'information produite en termes d'efficience une fois le prix déterminé, si celui-ci est différent.

Afin de surmonter ces limites, la commission a souhaité que les résultats soient simulés pour différents prix dans l'étude fournie par l'industriel, ce qui permet d'indiquer la variation du RDCR associée à une variation du prix revendiqué. L'information pourrait être améliorée, à la fois dans les dossiers fournis par l'industriel et la retranscription des résultats dans les avis,

par exemple en associant systématiquement des analyses de sensibilité probabilistes à chacune des simulations effectuées ou en explicitant les prix et les RDCR associés.

Une variation du prix du comparateur est également un élément fondamental d'interprétation du RDCR, en particulier lorsque plusieurs produits à même visée thérapeutique arrivent sur le marché dans un délai court ou lorsque le brevet d'un comparateur arrive à échéance.

Néanmoins, au-delà des différents prix simulés, le résultat produit, sous forme de RDCR, soulève la question de son interprétation. En France, comme indiqué plus haut, il n'y a pas de valeur de référence reconnue pour interpréter le RDCR et permettre de statuer dans l'absolu sur l'efficacité des produits de santé.

La commission a souhaité participer à la réflexion à mener sur ce sujet en publiant en 2014 un état des lieux sur les valeurs de référence pour l'évaluation économique en santé.

Par la publication des avis, la commission espère favoriser l'acquisition des connaissances sur les enjeux économiques qui accompagnent l'inclusion d'un produit dans le périmètre des biens et services remboursables, sans lesquelles le débat public sur la quantité de ressources que la collectivité est prête à consacrer à la santé ne pourra se développer.

Par ailleurs, elle espère favoriser l'explicitation des valeurs collectives sur lesquelles repose la hiérarchisation des priorités de santé publique, et par là même participer activement à un processus progressif de rationalisation des décisions publiques en santé.

## Quel est le lien entre les différents avis de la HAS ?

Les avis émis par deux commissions de la HAS (CEESP et CT, ou CEESP et CNEDiMTS) pour un produit sont rendus de manière indépendante, ne portent pas sur les mêmes dimensions d'expertise et sont donc complémentaires.

## Quel est le champ de la réévaluation pour les renouvellements d'inscription ?

Les médicaments et dispositifs médicaux inscrits respectivement sur la liste des médicaments et sur la liste des produits et prestations remboursables font l'objet d'une réévaluation quinquennale conformément au Code de la santé publique, fondée sur les dossiers déposés par les industriels.

Dans le cadre d'un renouvellement d'inscription, la commission doit être en mesure de se prononcer sur les informations non documentées dans l'évaluation initiale et signalées dans le chapitre « données manquantes », et sur l'efficacité constatée de l'intervention évaluée.

Dès lors que le produit entre dans le champ du décret (ASMR I, II ou III obtenue et impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie), l'industriel doit fournir un dossier d'efficacité complet lors de sa demande de réinscription.

## Les demandes de données complémentaires et études post-inscription

Des demandes de données complémentaires, en post-inscription, peuvent être formulées par la commission, puis reprises dans la convention signée entre le CEPS et l'industriel. Pour le médicament, les conditions de réalisation de ces études sont prévues dans les accords-cadres signés par le CEPS avec les entreprises du médicament (LEEM), et un comité de suivi CEPS-HAS est chargé de coordonner et de faciliter leur mise en œuvre. Pour les dispositifs médicaux, c'est l'accord-cadre signé entre le CEPS et les syndicats représentatifs ou organisations regroupant les fabricants ou distributeurs de dispositifs médicaux qui contient des disposi-

tions destinées à améliorer le démarrage et la réalisation des études. Des réunions tripartites (CEPS-HAS-fabricants), organisées par le CEPS à la HAS, permettent de mettre en perspective la demande d'étude et les contraintes de sa réalisation. La clause de la convention est établie sur la base du compte rendu de cette réunion.

La CEESP examine les études post-inscription dès lors qu'elles intègrent une dimension économique.

## Le caractère indépendant, transparent et impartial des avis de la commission

Comme toutes les instances de la HAS, la CEESP se doit d'assurer le caractère indépendant, transparent et impartial de ses avis. Les membres de la commission et toute personne lui apportant son concours sont tenus de se conformer aux dispositions de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n° 2013-413 du 21 mai 2013, de la charte de déontologie et du guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS.

Ainsi, les chefs de projet du SEESP et les membres de la CEESP remplissent une déclaration publique d'intérêts (DPI) examinée lors de leur nomination et mise à jour annuellement ou à l'initiative des signataires en cas de changement de situation. Ils sont par ailleurs astreints à un devoir de réserve. Les DPI des membres de la CEESP sont analysées systématiquement avant chaque séance et le bureau de la commission statue sur l'existence de liens d'intérêts majeurs pour chacun des dossiers d'efficacité.

Avant l'examen de chacun des dossiers prévus à l'ordre du jour, le président invite les membres de la commission dont la déclaration d'intérêts fait état de liens d'intérêts considérés comme majeurs avec le dossier examiné ou des produits concurrents à se déporter en quittant la salle.

Il invite également les autres membres à faire connaître les intérêts qu'ils n'auraient pas préalablement déclarés et qui pourraient générer un conflit avec le dossier examiné.

Au regard des liens ainsi déclarés, le président peut demander à un ou plusieurs membres de quitter la salle avant l'examen du dossier concerné.

L'instruction des dossiers par le service évaluation économique et santé publique de la HAS, sans lien avec les industriels, garantit l'exposé des données disponibles sans biais de lecture. Les chefs de projet chargés d'instruire le dossier dans le service n'ont aucun contact direct avec les industriels dont les sollicitations parviennent au SEESP par une adresse électronique neutre administrée.

Les avis et les points principaux des débats de la commission sont publiés sur le site de la HAS, assurant la transparence de cette évaluation et de ses conclusions.

## Activité programmée : évaluations et recommandations

### Description

La HAS est chargée d'évaluer la qualité, l'efficacité et l'efficacité des actions ou programmes de prévention, notamment d'éducation pour la santé, de diagnostic ou de soins, et d'évaluer périodiquement des programmes de dépistage. La commission évaluation économique et de santé publique participe à cette mission en formulant un avis sur les évaluations économiques réalisées par le SEESP.

Depuis 2008, la HAS réalise des évaluations économiques des stratégies de soins, de prescriptions ou de prise en charge pour aider les pouvoirs publics à optimiser l'utilisation des ressources allouées à la santé. L'objectif de l'évaluation économique est de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à engendrer les meilleurs

résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, en vue d'une allocation optimale des ressources. On parle à ce propos de recherche de l'efficacité.

La commission est également amenée à rendre un avis au Collège, dans le cadre de son programme de travail, sur les recommandations de santé publique. L'évaluation des actions de santé publique repose sur une approche de type populationnel appréciant le rapport bénéfices/risques mais aussi coût-efficacité des différentes interventions possibles à l'échelle de la population.

Elle consiste à réunir les arguments permettant de juger de l'opportunité de mettre en place ces actions ou de modifier des programmes existants et d'en préciser les modalités, et prend la forme d'une recommandation dite « en santé publique ». Dans ce cadre, elle intervient le plus souvent en amont de la mise en place d'interventions de santé publique de niveaux de complexité variés (actions, programmes ou politiques).

La méthode de travail repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature scientifique disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe pluridisciplinaire de professionnels et de représentants d'usagers ou de patients concernés par le thème des recommandations, et le cas échéant l'audition des parties prenantes. Dans certains cas, elle peut faire appel à l'analyse de bases de données et à la réalisation d'un modèle économique.

Les thèmes de travail proviennent de saisines dont l'origine principale est le ministère de la Santé (Direction générale de la santé, Direction générale de l'offre de soins, Direction de la sécurité sociale).

Les sujets peuvent également être proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'Assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé et des associations agréées d'usagers.

Les thèmes de travail retenus sont choisis une fois par an par le Collège de la HAS et alimentent son programme de travail.

## Méthode

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes :

- un cadrage du sujet est réalisé par le service évaluation économique et santé publique afin d'évaluer l'intérêt de la question posée et la disponibilité de la littérature scientifique, de définir le périmètre de l'étude, les questions d'évaluation, la méthode d'évaluation et le calendrier envisagé. L'évaluation des interventions en santé publique inclut systématiquement au moment du cadrage un questionnement des dimensions médicale, économique, organisationnelle, sociologique, éthique le plus précis possible. L'ensemble des orientations proposées par le service est ensuite discuté par la commission évaluation économique et de santé publique qui peut, le cas échéant, élargir le champ de l'étude, ou proposer des réorientations.

Sur proposition de la commission évaluation économique et de santé publique, le Collège de la HAS valide la note de cadrage ou la feuille de route et autorise sa diffusion ;

- après une recherche documentaire approfondie réalisée en collaboration avec le service documentation, le service évaluation économique et santé publique sélectionne, analyse et synthétise la littérature médicale, économique et portant sur les autres dimensions pertinentes de l'évaluation en vue de proposer un argumentaire scientifique servant de base à l'élaboration des recommandations. Des données originales peuvent, le cas échéant, être produites en complément de l'analyse de la littérature (modèles économiques, méta-analyses, analyse des bases de données, etc.) ;

- un groupe de travail pluridisciplinaire peut être constitué par le service évaluation économique et santé publique après analyse des déclarations publiques d'intérêts des experts et validation par le comité de validation des déclarations d'intérêts de la HAS. Son rôle consiste à apprécier la qualité de l'argumentaire scientifique et à apporter les compléments d'information utiles compte tenu des pratiques françaises. Les recommandations en santé publique sont ensuite rédigées, sur la base des éléments de l'argumentaire et de l'avis du groupe de travail ;
- un groupe de lecture peut ensuite être consulté sur le fond et la forme de l'argumentaire scientifique ainsi que sur les recommandations rédigées avec l'aide du groupe de travail ;
- des parties prenantes peuvent être auditionnées pour recueillir leur avis sur les problématiques soulevées par le sujet et leur expérience de terrain ;
- la version finale de l'argumentaire et des recommandations et leur processus d'élaboration sont ensuite discutés par la commission évaluation économique et de santé publique. À sa demande, et en particulier en cas de changement important proposé, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus. La commission rend son avis au Collège de la HAS ;
- sur proposition de la commission d'évaluation économique et de santé publique, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion. L'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse sont mises en ligne sur le site Internet de la HAS ;
- par ailleurs, la commission peut être amenée à examiner un volet économique dans une évaluation portant sur une classe de médicaments, une ligne générique de dispositifs médicaux, un acte ou une technologie de santé, réalisée en collaboration avec les autres commissions de la HAS concernées. L'élaboration de ce volet répond à la même méthode que les évaluations économiques en général, mais les exigences de la commission sont concentrées sur la dimension économique.

### **Photos**

Maya Angelsen

### **Design graphique**

Parties Prenantes  
Valérie Combe, service  
communication et information  
de la HAS

### **Conception-réalisation**

Sabine Marette et Julie Monrose,  
service communication  
et information de la HAS

ISSN : 2825-2721

Dépôt légal : mai 2020

### **Haute Autorité de santé**

5, avenue du Stade de France  
93 218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Découvrez et comparez  
le niveau de qualité des hôpitaux  
et cliniques sur  
[www.scopesante.fr](http://www.scopesante.fr)

