

CEESP

Commission d'évaluation
économique et de santé
publique

RAPPORT
D'ACTIVITÉ

20
21

○

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉDITO



Valérie Paris

Présidente de la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), membre du Collège de la HAS

L'année 2021 a été l'année du renouvellement de la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Ce rapport me donne l'occasion de remercier chaleureusement les membres de la CEESP dont le mandat s'est terminé en 2021, en particulier les deux anciens vice-présidents, Catherine Le Galès et Jean-Claude Dupont, pour le formidable travail qu'ils ont accompli au sein de la commission au cours des précédents mandats. Je remercie également les membres de la CEESP qui ont été nommés en juillet 2021, pour leur implication enthousiaste dans nos travaux.

Ensemble, et grâce à la mobilisation des équipes de la HAS, nous avons réussi à maintenir notre niveau de production sans sacrifier les valeurs qui sont les nôtres : rigueur scientifique, indépendance et transparence.

En 2021, 26 avis économiques ont été rendus pour 22 médicaments et 4 dispositifs médicaux susceptibles d'être innovants et d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie. Les délais moyens d'instruction des dossiers ont continué à diminuer, malgré l'accroissement de leur nombre. Ces délais sont passés en moyenne pour les avis économiques de 182 jours en 2019, à 161 en 2020 et 139 jours en 2021, grâce à l'adaptation de nos méthodes de travail.

En parallèle, cinq publications de santé publique majeures ont été émises à la suite des évaluations médico-technologiques. Deux publications concernent des travaux liés au dépistage des cancers (bronchopulmonaire et col utérin) et trois autres le programme national de dépistage néonatal.

Notre ambition est que nos avis aient plus d'impact, que ce soit au moment de la négociation des prix des produits de santé entre l'État et les industriels ou dans la définition des programmes de dépistage ou de prévention. Nous nous attacherons, dans l'avenir, à communiquer plus largement avec l'ensemble des acteurs, sur la signification et le rôle potentiel de l'évaluation économique dans le système de santé.



LA COMMISSION

La commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) est composée d'experts choisis pour leurs compétences 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'usagers du système de santé.

Son rôle est de contribuer à sauvegarder la soutenabilité du système de solidarité nationale. Elle élabore des avis économiques sur les produits de santé innovants susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie et mesure le coût supplémentaire d'un nouveau traitement (ou d'une nouvelle stratégie de santé) en euros par année de vie gagnée en bonne santé par rapport aux alternatives existantes.

La commission examine également des recommandations et avis sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces, et sur les programmes nationaux de dépistage et de prévention.

Elle se fonde à cet effet sur les principes et les modalités d'évaluation qu'elle a définis dans son règlement intérieur, ses guides méthodologiques et sa doctrine.

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.

Pour ses travaux, la commission s'appuie sur les services et cellules de coordination de la direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation (DEAI).

MISSIONS

- **Établir** et **diffuser** des recommandations et avis 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** des avis économiques sur les actes, produits et prestations de santé.
- **Rendre** des avis sur les programmes de dépistage et de prévention.

[En savoir plus](#)

La « **doctrine de la commission d'évaluation économique et de santé publique** » adoptée par la CEESP le 6 juillet 2021, explicite les principes d'évaluation des produits de santé et donne les clés d'interprétation et de lecture des avis, tant sur l'efficacité que sur l'impact budgétaire.

Cette doctrine explicite la gradation des réserves méthodologiques émises lors de l'expertise technique des dossiers déposés par les industriels, les prises de position de la commission quant aux éléments de conclusion et les messages clés qu'elle souhaite transmettre aux décideurs, notamment en vue de la négociation des prix des produits de santé. La doctrine a vocation à évoluer dès lors que la CEESP l'estime nécessaire.

Ce document s'adresse aux interlocuteurs en charge de la négociation des prix des produits de santé, mais aussi à toute personne en charge de mettre en œuvre les politiques de santé, de conduire des analyses économiques pour les produits concernés, et au grand public.

Cette doctrine repose sur des éléments de jurisprudence construits par l'expérience de la commission dans l'exercice de sa mission d'évaluation économique, et sur l'ensemble des délibérations ayant eu lieu en séance. Son élaboration est d'autant plus pertinente que la commission a été renouvelée récemment.

La doctrine comporte **quatre grands axes** :

- la conformité méthodologique des évaluations des industriels ;
- les conclusions que peut émettre la commission ;
- le positionnement de la commission pour l'aide à la décision publique ;
- les données recueillies en pratique courante de soin.

Dans sa conclusion, la CEESP a essayé d'ouvrir des pistes de réflexion que pourrait mener la nouvelle mandature.

ZOOM SUR

Renouvellement de la CEESP

La composition de la commission est fixée par décision du Collège de la HAS.

La commission a été renouvelée le 15 juillet 2021 pour un mandat allant jusqu'à juillet 2024.

L'appel à candidature a donné lieu à la nomination des 22 membres titulaires par **décision du Collège du 15 juillet 2021**.

Les deux vice-présidents, Dominique Polton et Emmanuel Rusch, ont été nommés par **décision du 2 septembre 2021** et les cinq membres suppléants par **décision du 27 janvier 2022**.

La CEESP comporte à présent 27 membres sur les 29 prévus par son **règlement intérieur**, dont 12 femmes (y.c. présidente) et 15 hommes. Sa composition permet un équilibre entre les différents domaines d'expertise des membres choisis principalement en raison de leurs compétences dans le domaine de la santé, de l'évaluation économique, de la santé publique et des sciences sociales.



ACTIVITÉ

En 2021, 26 avis économiques ont été adoptés par la commission d'évaluation économique et de santé publique.

Ces avis faisaient suite à des demandes d'inscriptions au remboursement de la part des industriels.

L'année 2021 a été marquée par la poursuite de la réduction du délai moyen d'instruction des dossiers passant de 182 jours en 2019 à 161 jours en 2020 et à 139 jours en 2021.

Par ailleurs, la commission s'est prononcée sur **plusieurs sujets de santé publique** et a publié un rapport d'orientation, deux supports d'informations (documents et fiches à destination des familles et des professionnels), une recommandation ainsi qu'une évaluation de technologie de santé autre que celles réalisées dans le cadre d'avis d'efficience.



CHIFFRES CLÉS

26 avis économiques adoptés
dont 22 médicaments et
4 dispositifs médicaux

- 13 premières inscriptions
- 11 extensions d'indication
- 2 modifications des conditions d'inscription

139 jours d'instructions
en moyenne pour les avis économiques

34 rencontres pré-dépôt
entre les industriels et la direction de l'évaluation et
de l'accès à l'innovation (DEAI)

84 décisions rendues
par le Collège sur l'éligibilité de produits à l'évaluation
médico-économique

- 30 éligibles
- 54 inéligibles

Aires thérapeutiques les plus concernées par les avis économiques

- 16 « Oncologie-cancérologie »
- 3 « Cardiologie »
- 2 « Neurologie »
- 5 « Autre »

Répartition des avis rendus selon la qualification
des réserves HAS sur la conformité méthodologique
de l'évaluation présentée par l'industriel (niveau de
réserve maximale)

- 8 réserves **majeures**
- 14 réserves **importantes**
- 2 réserves **mineures**
- 2 **non interprétables** (incertitude globale majeure)

Fourchette de RDCR* pour les 16 avis économiques
ayant validé l'évaluation d'efficacité produite par
l'entreprise** : **de 5 893 €/QALY*** à 2 429 397 €/QALY.**

- * RDCR : ratio différentiel coût-résultat
- ** Sans réserve majeure, ni incertitude globale majeure,
ni dominance stricte des comparateurs
- *** QALY : année de vie pondérée par la qualité

CHIFFRES CLÉS

5 publications de santé publique

2 rapports d'élaboration

- Fiches d'information à destination des familles et des professionnels de santé dans le cadre de l'ajout du déficit en MCAD au programme national de dépistage néonatal
- Documents d'information sur le dépistage néonatal par examens biologiques. Des ressources pour les familles et les professionnels

1 recommandation de santé publique

- Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère par la technique de quantification des TRECs en population générale en France

1 rapport d'orientation en vue d'une recommandation de santé publique

- Dépistage du cancer bronchopulmonaire par scanner thoracique faible dose sans injection : actualisation de l'avis de 2016

1 rapport d'évaluation technologique

- Détection de l'ARN des papillomavirus humain (HPV) à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin

Avis économiques

Demandes déposées en 2021

Lorsqu'un industriel revendique un niveau d'innovation important pour son produit, le Collège de la HAS doit statuer sur son éligibilité à une évaluation économique. Ce type de revendications a crû au cours des dernières années conduisant le Collège à prendre des décisions plus nombreuses sur l'éligibilité des produits à l'évaluation économique.

Les produits sont considérés comme éligibles à l'évaluation économique lorsqu'un risque d'impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie est constaté.

Pour son analyse, le Collège de la HAS tient compte des revendications de l'industriel en termes de niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) ou d'amélioration du service attendu (ASA), d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, et de niveau de chiffre d'affaires prévisionnel ou constaté. Sont éligibles à l'évaluation économique les produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveau I, II ou III, un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et/ou un chiffre d'affaires (toutes indications confondues) supérieur à 20 M€ la deuxième année post-commercialisation.

En 2021, le Collège a ainsi considéré que 30 des 84 demandes déposées étaient éligibles à l'évaluation économique de la CEESP, soit une augmentation de 25 % du nombre des produits éligibles à l'évaluation médico-économique par rapport à 2020.

Répartition des décisions d'éligibilité à l'évaluation médico-économique rendues en 2021

Nombre de formulaires de dépôt renseignés	84
Nombre de décisions rendues par le Collège de la HAS	84
- dont éligibles	30
- dont inéligibles	54

ZOOM SUR

Rencontres pré-dépôt avec la direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation (DEAI) de la HAS

En amont du dépôt d'un dossier, l'industriel peut solliciter la DEAI de la HAS pour échanger sur les choix méthodologiques de son analyse lorsque plusieurs options sont envisageables et sont susceptibles d'avoir un impact important sur les résultats de l'analyse.

Ces rencontres sont optionnelles, non liantes, gratuites et confidentielles. Elles font intervenir l'industriel, éventuellement le consultant qui l'accompagne, la cellule de coordination médico-économique, le service d'évaluation des médicaments ou le service d'évaluation des dispositifs médicaux, selon la nature du produit concerné.

En 2021, 34 rencontres pré-dépôt ont ainsi été organisées entre la direction et des industriels.

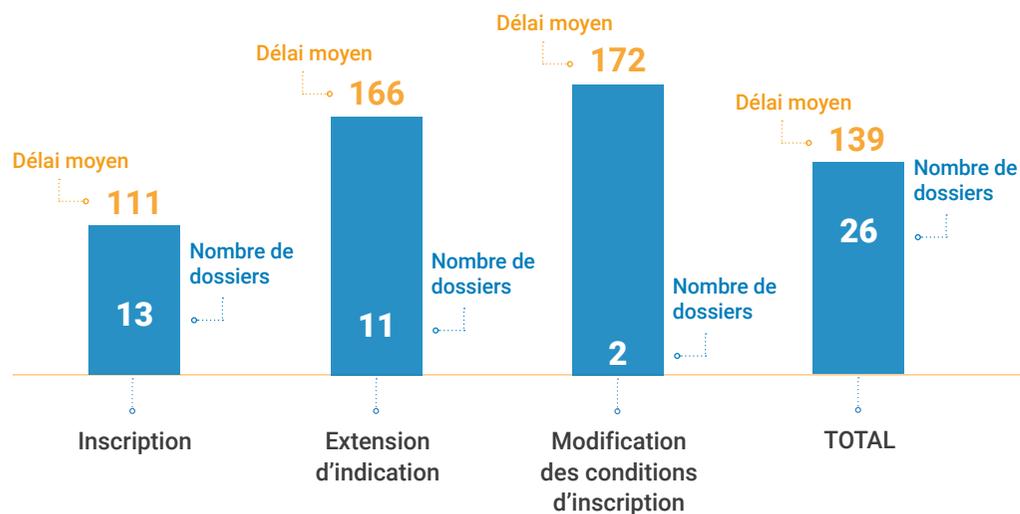
Les modalités de soumission et le déroulé de la procédure d'une rencontre pré-dépôt sont présentés dans le document « [Rencontre pré-dépôt avec la DEAI](#) ». Lors de sa demande, l'industriel renseigne un questionnaire dans lequel il indique sa préférence pour une réponse écrite ou une réunion.

Avis économiques adoptés en 2021

En 2021, 26 avis économiques ont été adoptés par la CEESP et transmis au comité économique des produits de santé (CEPS), portant sur 22 médicaments et quatre dispositifs médicaux. Le délai moyen d'instruction, tous types de demandes confondus, a été de 139 jours.

Le délai moyen d'instruction des 13 primo-inscriptions, priorisées pour permettre l'accès le plus rapide possible de ces produits aux patients, a été de 111 jours. Cette priorisation explique notamment les délais courts du 2^e trimestre avec une instruction de sept dossiers, dont cinq primo-inscriptions, approchant de l'objectif de 90 jours (105 en moyenne sur ce trimestre).

Délai moyen d'instruction (en jours) par type de demande



Répartition des avis économiques adoptés en 2021 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	14
Inscription sur la liste des produits agréés pour les collectivités et divers services sociaux et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux	8
Inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (dispositifs médicaux)	4

Répartition des avis économiques adoptés en 2021 selon le type de demande

Type de demande	Nombre de dossiers
Première inscription	13
Extension d'indication	11
Modifications des conditions d'inscription	2

Liste des avis adoptés en 2021

Produit	Pathologie
CARDIOMEMS (DM)	Insuffisance cardiaque (IC)
COREVALVE (DM)	Sténose aortique sévère symptomatique chez les patients à faible risque chirurgical
OPTUNE (DM)	Glioblastome
SAPIEN 3 (DM)	Sténose aortique sévère symptomatique chez les patients à faible risque chirurgical
ABECMA (idecabtagene vicleucel)	Myélome multiple récidivant ou réfractaire (après 4 lignes de traitement antérieures ou plus)
BAVENCIO (avelumab)	Carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique (1 ^{re} ligne)
BLINCYTO (blinatumomab)	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
CABOMETRYX (cabozantinib) en association avec le nivolumab	Carcinome à cellules rénales avancées (CCR) (1 ^{re} ligne)
CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab	Leucémie lymphoïde chronique (LLC) (1 ^{re} ligne)
DUPIXENT (dupilumab)	Dermatite atopique sévère chez l'enfant 6-11 ans
ENHERTU (trastuzumab deruxtecan)	Cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique (3 ^e ligne)
EVRYSDI (risdiplam)	Amyotrophie spinale (SMA)
FORXIGA (dapagliflozine) en ajout du traitement standard	Maladie rénale chronique

...

ZOOM SUR

Principes de l'analyse de l'efficacité

L'objectif de l'analyse de l'efficacité 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'une frontière d'efficacité qui permet d'identifier l'ensemble des produits les plus efficaces dans une indication donnée, c'est-à-dire ceux qui permettent de maximiser les gains en santé pour une quantité de ressources donnée.

Le calcul du ratio différentiel coût résultat (RDCR) dépend de plusieurs facteurs dont la documentation permet d'apprécier le degré d'incertitude des estimations et donc le degré de confiance accordé aux résultats de l'analyse de l'efficacité soumise.

Les principaux déterminants de l'évaluation sont : les choix structurants de l'étude ; la qualité des données intégrées ; l'analyse de l'incertitude.

Produit	Pathologie
HEPCLUDEX (bulevirtide)	Hépatite delta (VHD)
KAFTRIO (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor)	Mucoviscidose (12 ans+)
KESIMPTA (ofatumumab)	Formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R)
KEYTRUDA (pembrolizumab)	Cancer colorectal métastatique (1 ^{re} ligne)
KEYTRUDA (pembrolizumab)	Lymphome de Hodgkin classique
LIBTAYO (cemiplimab)	Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) (1 ^{re} ligne)
ONUREG (azacitidine)	Leucémie aiguë myéloïde (LAM)
OPDIVO (nivolumab) en association avec le cabozantinib	Carcinome à cellules rénales avancées (CCR) (1 ^{re} ligne)
OXLUMO (lumasiran)	Hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1)
TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19)	Lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute (3 ^e ligne)
TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab	Carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable
TUKYSA (tucatinib) en association avec le trastuzumab et la capecitabine	Cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique (3 ^e ligne)
VENCLYXTO (venetoclax) en association à l'azacitidine	Leucémie aiguë myéloïde (LAM)

ZOOM SUR

Principes de l'analyse d'impact budgétaire (AIB)

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer les conséquences financières de l'introduction d'un produit de santé dans une indication donnée sur le budget de l'Assurance maladie à court ou moyen terme.

En complémentarité de l'analyse de l'efficacité, elle constitue un outil d'aide à la décision de financement des produits de santé : elle fournit des prévisions sur le différentiel de coûts (surcoûts et/ou économies générés) généré par l'introduction et la diffusion de nouveaux produits de santé, sur un horizon de planification budgétaire déterminé (3 à 5 ans) et pour une estimation de la population susceptible de bénéficier de ce produit.

En France, l'accord-cadre du 31 décembre 2015 entre le comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM) précise dans son article 9 que « les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en 2^e année de commercialisation est supérieur à 50 M€ doivent [...] avoir fourni à la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) et au CEPS une analyse d'impact budgétaire en complément de l'analyse de l'efficacité ».

Résultats des avis économiques publiés en 2021

La publication intervient plusieurs semaines au moins après adoption de l'avis définitif, en raison de la nécessité d'échanger avec l'industriel sur les données à masquer.

Produit	Pathologie	Niveau maximal des réserves émises sur la conformité méthodologique ou mention d'incertitude majeure	RDCR présenté en analyse de référence*
CARDIOMEMS (DM)	Insuffisance cardiaque (IC)	Réserve mineure	RDCR de 156 182 €/QALY <i>versus</i> la prise en charge usuelle (dans le cadre de l'objectif très restreint de l'analyse proposée par l'industriel), sur un horizon temporel de 5 ans
COREVALVE (DM)	Sténose aortique sévère symptomatique chez les patients à faible risque chirurgical	Réserve importante	RDCR de 5 893 €/QALY <i>versus</i> chirurgie de remplacement valvulaire, sur un horizon temporel de 15 ans
OPTUNE (DM)	Glioblastome	Réserve importante	RDCR de 232 739 €/QALY <i>versus</i> témozolomide seul sur un horizon temporel de 20 ans
SAPIEN 3 (DM)	Sténose aortique sévère symptomatique chez les patients à faible risque chirurgical	Réserve majeure	RDCR coût-utilité <i>versus</i> chirurgie de remplacement valvulaire non retenu par la CEESP. En revanche, l'analyse économique en termes d'années de vie gagnées est retenue (la chirurgie de remplacement valvulaire est dominée par SAPIEN 3)
BAVENCIO (avelumab)	Carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique (1 ^{re} ligne)	Réserve importante	RDCR de 188 451 €/QALY <i>versus</i> les soins de support, sur un horizon temporel de 10 ans
BRAFTOVI (encorafenib)	Cancer colorectal (CCR) métastatique	Réserve majeure	RDCR <i>versus</i> cétuximab en association au FOLFIRI ou irinotécan non retenu par la CEESP en raison d'une réserve majeure
CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab	Leucémie lymphoïde chronique (LLC) (1 ^{re} ligne)	Réserve majeure	RDCR <i>versus</i> ibrutinib non retenu par la CEESP en raison de réserves majeures
DUPIXENT (dupilumab)	Dermatite atopique sévère chez l'enfant 6-11 ans	Réserve importante	RDCR de 26 588 €/QALY de dupilumab en plus des traitements topiques <i>versus</i> les topiques seuls, pour le traitement des patients âgés de 6 et 11 ans, sur un horizon temporel de 6 ans

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

Produit	Pathologie	Niveau maximal des réserves émises sur la conformité méthodologique ou mention d'incertitude majeure	RDCR présenté en analyse de référence*
ENHERTU (trastuzumab deruxtecan)	Cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique (3 ^e ligne)	Réserve majeure	RDCR <i>versus</i> un bras SoC (regroupement de traitements conventionnels) non retenu par la CEESP en raison d'une réserve majeure
EVRYSDI (risdiplam)	Amyotrophie spinale (SMA)	Non interprétable	*SMA de type I : RDCR <i>versus</i> les meilleurs soins de support non retenu par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure associée à ce résultat *SMA de type II et III : RDCR <i>versus</i> les meilleurs soins de support non retenu par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure associée à ce résultat
FORXIGA (dapagliflozine) en ajout du traitement standard	Maladie rénale chronique	Réserve majeure	RDCR <i>versus</i> les traitements standards non retenu par la CEESP en raison d'une réserve majeure
HEPCLUDEX (bulevirtide)	Hépatite delta (VHD)	Non interprétable Réserve majeure	*RDCR <i>versus</i> la prise en charge standard non retenu par la CEESP pour les patients éligibles au PEG IFNa en raison d'une incertitude globale majeure *RDCR <i>versus</i> la prise en charge standard non retenu par la CEESP pour les patients inéligibles au PEG IFNa en raison d'une réserve majeure
KAFTRIO (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor)	Mucoviscidose (12ans+)	Réserve majeure	RDCR <i>versus</i> les meilleurs soins de support non retenu par la CEESP en raison d'une réserve majeure. En revanche, des analyses de sensibilité conformes sont retenues
KESIMPTA (ofatumumab)	Formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R)	Réserve majeure	RDCR <i>versus</i> interféron bêta 30 mcg (Avonex) non retenu par la CEESP en raison de réserves majeures
OXLUMO (lumasiran)	Hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1)	Réserve importante	RDCR de 2 429 397 €/QALY (6 621 794 €/AV gagnée) <i>versus</i> les meilleurs soins de support, sur un horizon temporel vie entière
SARCLISA (isatuximab)	Myélome multiple en rechute et réfractaire, en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone	Réserve importante	RDCR de 568 465 €/QALY. Les stratégies comparées étaient l'ajout de l'isatuximab à pomalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> pomalidomide seul, sur un horizon temporel de 15 ans

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

...

Produit	Pathologie	Niveau maximal des réserves émises sur la conformité méthodologique ou mention d'incertitude majeure	RDCR présenté en analyse de référence*
TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19)	Lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute (3 ^e ligne)	Non recevable	RDCR <i>versus</i> les traitements conventionnels utilisés actuellement en traitement de rattrapage non retenu par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure
TECENTRIQ (atezolizumab) en association au bevacizumab	Carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résecable	Réserve importante	RDCR de 144 156 €/QALY <i>versus</i> le sorafenib, sur un horizon temporel de 15 ans
TUKYSA (tucatinib) en association avec le trastuzumab et la capecitabine	Cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique (3 ^e ligne)	Réserve importante	RDCR de 298 148 € par QALY gagné (257 642 €/AV gagnée) <i>versus</i> TDM-1 (Kadcyla), sur un horizon temporel de 8 ans
VENCLYXTO (venetoclax) en association à l'azacitidine	Leucémie aigüe myéloïde (LAM)	Réserve importante	RDCR de 161 780 €/QALY <i>versus</i> l'azacitidine sur un horizon temporel de 5 ans
ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvocec)	Amyotrophie spinale (SMA)	Réserve importante	RDCR de 511 945 €/AVG <i>versus</i> les meilleurs soins de support sur un horizon temporel de 10 ans pour les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition

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

Détermination du niveau des réserves méthodologiques

Les choix méthodologiques sont argumentés par l'industriel en tenant compte de l'état des connaissances sur la pathologie et du contexte clinique, ainsi que de la disponibilité des données au moment de la réalisation de l'étude. La CEESP peut émettre une réserve sur un choix méthodologique lorsqu'il s'écarte de ses recommandations.

Le niveau de réserve dépend de la justification de ce choix méthodologique ou de l'impact attendu de ce choix sur les résultats et conclusions 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 est d'autant plus important que l'impact attendu du choix sur les résultats est important ou non documenté.

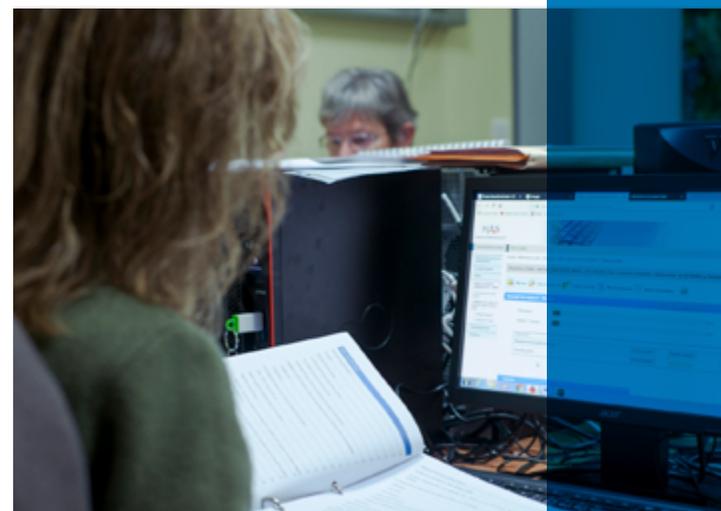
Les facteurs pouvant conduire à une réserve majeure sont :

- l'absence de prise en compte d'intervention(s) alternative(s) à l'intervention évaluée dans la liste des comparateurs ;
- 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 pour l'extrapolation sur tout l'horizon temporel ;
- le recours à une méthode inadaptée pour intégrer des données alors que l'impact attendu concernant ces données est important (par exemple une méthode d'extrapolation des données non conforme, une méthode d'estimation d'un critère d'efficacité principal non robuste) ;
- l'absence non justifiée d'analyses en sous-population alors qu'elles s'avèrent nécessaires ;
- l'absence d'exploration de l'incertitude sur les résultats du modèle.

Dans la quasi-totalité des cas, les dossiers soumis par les industriels ne sont pas entièrement conformes aux exigences méthodologiques du guide HAS, et dans un quart des cas, une réserve majeure invalide au moins une partie de l'analyse.

Phase contradictoire

Une entreprise dont le produit a été évalué par la CEESP dispose de dix jours à compter de la date de réception du projet d'avis économique pour formuler d'éventuelles observations ou demander à être entendue par la CEESP (conformément à l'article [R. 161-71-3 du CSS](#)). En l'absence d'observations écrites ou de demande d'audition dans ce délai, l'avis adopté devient définitif. En 2021, la CEESP a auditionné cinq entreprises à la suite de leur demande dans le cadre de la phase contradictoire. Pour six dossiers, la phase contradictoire a conduit à l'examen des commentaires de fond au cours d'un deuxième passage en CEESP pour adoption de l'avis définitif.



Demandes de données complémentaires

La CEESP peut formuler des demandes de données complémentaires, en post-inscription, potentiellement reprises dans la convention signée entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et l'industriel pour le produit évalué.

Par ces demandes, la CEESP souhaite réduire l'incertitude attachée aux résultats ou confirmer voire apprécier l'efficacité et l'impact budgétaire par des données d'utilisation en pratique courante.

En effet, les analyses économiques sont réalisées à une date donnée dans un environnement évolutif et la CEESP est régulièrement confrontée à des incertitudes.



Évaluations et recommandations

La HAS réalise des recommandations et des évaluations économiques sur les stratégies de prévention, de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces ; elle contribue à leur comparaison ou leur hiérarchisation dans un objectif de santé publique et d'optimisation des dépenses de l'Assurance maladie. L'objectif est d'éclairer la décision publique afin de contribuer à une meilleure allocation des dépenses publiques en matière de santé, ainsi qu'à une plus grande transparence auprès des citoyens.

La commission est également amenée à rendre un avis au Collège de la HAS, dans le cadre de son programme de travail, sur les recommandations en santé publique. L'évaluation des actions et programmes de santé publique repose sur une approche populationnelle 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 programmes, de modifier des programmes existants et d'en préciser les modalités. Cette évaluation et ses conclusions prennent la forme d'une recommandation « en santé publique » destinée à éclairer la décision publique. Elle intervient donc le plus souvent en amont de la mise en place ou de l'évolution d'interventions en santé publique de niveaux de complexité variés (actions, programmes ou politiques).

Ces recommandations concernent notamment les programmes nationaux de dépistage des cancers, des maladies infectieuses, ou le dépistage néonatal. Mais elles peuvent aussi concerner des évolutions méthodologiques ou organisationnelles liées à l'implémentation de nouvelles technologies par exemple. Outre l'épidémiologie, les biostatistiques ou l'économie de la santé, les évaluations et recommandations en santé publique peuvent faire appel à des champs disciplinaires multiples tels que le droit, l'éthique, la sociologie, la gestion des organisations, etc.

La CEESP s'est appuyée sur les travaux du service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV) pour élaborer des documents d'information et des recommandations en matière de dépistage.

Des [fiches d'information](#) à destination des familles et des professionnels de santé, dans le cadre de l'ajout du déficit en MCAD au programme national de dépistage néonatal, ont été élaborées par le SESPEV, examinées par la CEESP et publiées en 2021 après validation par le Collège de la HAS.

À la suite de la publication de ces fiches, la CEESP a également examiné des « documents d'information sur le dépistage néonatal par examens biologiques. Des ressources pour les familles et les professionnels », qui ont fait l'objet d'un [rapport](#) validé par le Collège de la HAS le 15 avril 2021.

Une actualisation de l'avis de 2016 sur le « Dépistage du cancer bronchopulmonaire par scanner thoracique faible dose sans injection » a donné lieu à un [rapport d'orientation](#) validé par le Collège le 5 décembre 2021.

La CEESP a également émis un avis favorable à la transmission au Collège de la HAS des [recommandations en santé publique](#) portant sur l'évaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère par la technique de quantification des TRECs en population générale en France. Ce rapport a été validé par le Collège de la HAS le 20 janvier 2022.

Enfin, après examen par la CEESP, le Collège de la HAS a adopté le [rapport d'évaluation technologique](#) intitulé « Détection de l'ARN des papillomavirus humain (HPV) à haut risque dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin », élaboré par le service évaluation des actes professionnels (SEAP).

ZOOM SUR

Extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère (DICS)

La HAS a évalué la pertinence du dépistage du DICS par la technique de quantification des TRECs (T-cell receptor excision circles) en population générale.

Plusieurs éléments plaident pour la mise en place du dépistage, notamment : la gravité démontrée du DICS, la disponibilité d'un test de dépistage reconnu, l'enjeu vital du diagnostic et de la prise en charge précoces avant la survenue d'infections, l'existence d'un traitement de référence (à ce jour la greffe de cellules souches hématopoïétiques) et le bénéfice de sa précocité sur la survie.

Mais des incertitudes persistent notamment quant à la capacité de garantir une organisation optimale du dépistage permettant une greffe rapide.

C'est pourquoi la HAS préconise l'extension du dépistage néonatal au DICS par cette technique en population générale, sous la condition d'une évaluation obligatoire à cinq ans (et jalonnée).

[Consultez la recommandation de santé publique](#), validée par le Collège en 2022.

ZOOM SUR

Dépistage du cancer bronchopulmonaire

Souvent diagnostiqués à un stade tardif, les cancers bronchopulmonaires occasionnent plus de 33 000 décès chaque année en France. Il n'existe pas de dépistage organisé du cancer du poumon. Dans son avis de 2016, la HAS considérait que toutes les conditions n'étaient pas réunies pour une mise en œuvre efficace et sûre.

En 2021, la HAS a actualisé son avis. Les nouvelles données montrent que le dépistage du cancer bronchopulmonaire par scanner faible dose chez les personnes fortement exposées au tabac conduit à une réduction de la mortalité spécifique et une diminution du taux de cancers détectés à un stade avancé, suggérant un bénéfice attendu de ce dépistage. Toutefois, de nombreux points en suspens nécessitent d'être explorés avant de pouvoir mettre en place un programme de dépistage en routine.

Dans ce contexte, la HAS recommande la mise en place d'expérimentations visant à documenter les modalités, la performance, l'efficacité, les contraintes organisationnelles et les dimensions éthiques et sociales de ce dépistage.

[Consultez le rapport d'orientation.](#)



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

Pour les productions hors avis économiques examinées par la CEESP, le service évaluation des actes professionnels et le service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins mobilisent des experts externes et des représentants des usagers au sein de groupes de travail, de groupes d'appui méthodologique et de groupes de lecture. La pluralité des disciplines représentées, des origines géographiques et des modes d'exercice est un élément de constitution de ces groupes d'experts, dans le respect de la charte de déontologie et de prévention des conflits d'intérêts en vigueur à la HAS.

Par exemple, en novembre 2021, la CEESP a examiné le [rapport d'évaluation technologique](#) relatif à la détection des papillomavirus humain (HPV), *via* leur ARN, dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin. L'élaboration de ce rapport d'évaluation illustre la possibilité de recueillir l'opinion, externe à la HAS, des professionnels de santé de deux manières : d'une part la position individuelle d'experts et d'autre part le point de vue collectif des organismes professionnels. Dans le cadre d'un groupe de travail, les experts donnent leurs positions personnelles et argumentées fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature. Ces positions d'experts en complément de l'analyse critique des données publiées dans la littérature, réalisée par un chef de projet de la HAS, servent à rédiger une première version de la conclusion de l'évaluation.

Ce rapport est ensuite envoyé aux organismes professionnels, les conseils nationaux professionnels ou à défaut les sociétés savantes, pour recueillir le point de vue à titre collectif de la spécialité ou de la profession qu'ils représentent : complétude du rapport, pertinence du recueil des données, adéquation entre ces données et la conclusion proposée, impact du rapport et ses conclusions (applicabilité et lisibilité). Ces points de vue sont intégrés dans le rapport et servent à rédiger une nouvelle version de sa conclusion présentée à la CEESP.

Les professionnels interrogés (à titre individuel et collectif) sont ceux impliqués dans la technologie à évaluer ; pour un acte diagnostique, il s'agit des opérateurs (ici, biologistes médicaux et anatomo-cytopathologistes) et des cliniciens prescripteurs de cet examen et utilisateurs de son résultat (ici médecins généralistes, gynécologues et sages-femmes).

Pour les avis économiques, des experts externes peuvent être mobilisés en tant que de besoin en cours d'instruction, notamment sur des aspects méthodologiques et particulièrement biostatistiques.

L'avis des associations d'usagers demeure une priorité de la CEESP en 2021, tant pour les avis économiques que pour les rapports d'évaluation économique et les recommandations en santé publique. Parmi les 26 avis économiques adoptés en 2021, neuf dossiers portant sur des médicaments comprenaient des contributions d'associations de patients et de groupes d'usagers envoyées en réponse à cet appel systématique.

Photos

Maya Angelsen
Gettyimages
Patrick Sordoillet

Design graphique

Parties Prenantes

Conception-réalisation

Valérie Combe
Caroline Dubois
Sabine Marette
Laure Menanteau-Bendavid

ISSN

2825-2721

Dépôt légal

Juillet 2022

Haute Autorité de santé

5, avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

