

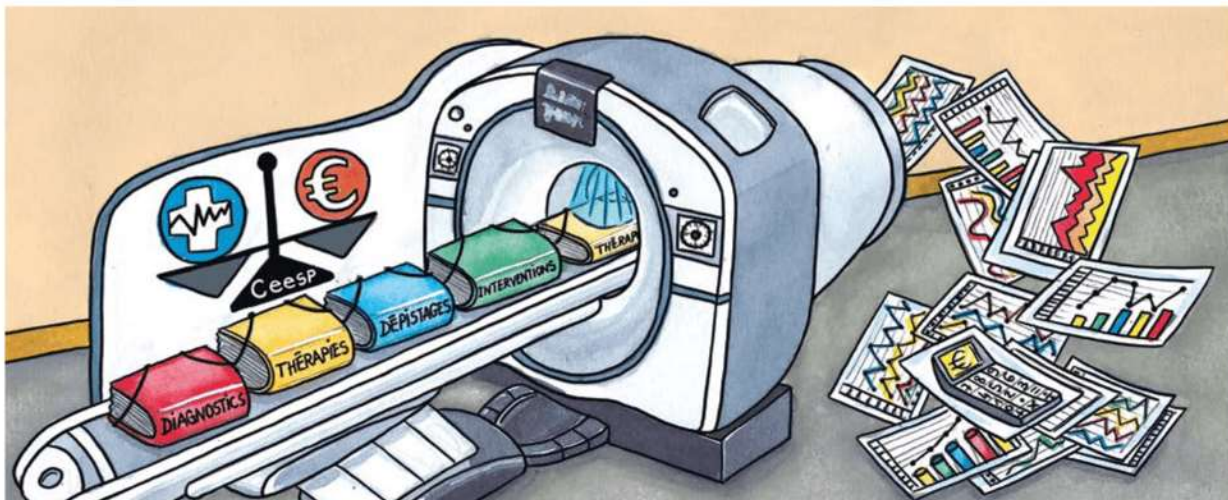


Illustration : Léa Lord

ÉCONOMIE DE LA SANTÉ

Les avis médico-économiques de la Haute autorité de santé en France

Seconde partie. Des avis d'efficacité très critiques, mais de quelle utilité ?

RÉSUMÉ

● Depuis 2013, la Haute autorité de santé (HAS) est chargée d'émettre un avis sur l'efficacité prévisible de la prise en charge par l'assurance maladie des produits de santé les plus susceptibles d'apporter un progrès pour les patients ou de peser sur les comptes de l'assurance maladie. Ces avis d'efficacité font partie des informations que le Comité économique des produits de santé (CEPS) peut prendre en compte pour fixer le prix des médicaments remboursables.

● Dans ses avis d'efficacité, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (Ceesp) de la HAS se livre à une analyse méthodologique des études médico-économiques fournies par les firmes, selon des principes explicités dans une doctrine publiée en 2021.

● La Ceesp peut émettre des réserves méthodologiques, qui peuvent avoir un impact dans la fixation du prix des médicaments par le CEPS. Dès leur création en 2014, les avis d'efficacité ont consisté en une critique méthodologique détaillée des études médico-économiques fournies par les firmes, tant sur les aspects économiques des études que sur les aspects cliniques.

● Au fil des ans, la proportion d'avis d'efficacité ayant rejeté l'analyse médico-économique de la firme n'a pas baissé et s'élève à environ 33 %. On peut en supposer notamment que les firmes ne sont pas capables d'appliquer les recommandations de la HAS, qu'elles sous-estiment le professionnalisme de la Ceesp, ou qu'elles ne donnent pas beaucoup d'importance à ses avis.

● Le CEPS dit prendre en compte les avis de la Ceesp à différents niveaux, mais plusieurs exemples montrent des écarts par rapport aux règles affichées.

● Certains pharmaciens hospitaliers utilisent les avis d'efficacité lors du référencement des produits de santé à l'hôpital, d'une argumentation dans le choix ou l'adaptation des stratégies thérapeutiques, ou dans le cadre de négociations lors des achats.

● Depuis leur création en 2014, les avis d'efficacité apportent une critique méthodologique très rigoureuse, détaillée, et sans concession.

● Les études médico-économiques ont divers points faibles. L'intérêt des avis d'efficacité est d'apporter une rigueur d'analyse, en cherchant à comparer le nouveau médicament aux traitements

habituels, afin d'aider à faire des choix entre plusieurs options. Ce positionnement exigeant est à saluer, et semble très éloigné du positionnement des commissions d'autorisation de mise sur le marché (AMM), en Europe notamment, qui ne tiennent pas assez compte des faiblesses méthodologiques des essais cliniques.

Depuis 2013, en France, la Haute autorité de santé (HAS) est chargée de réaliser ou valider les études médico-économiques nécessaires à l'évaluation des produits et technologies de santé. La Commission d'évaluation économique et de santé publique (Ceesp) de la HAS émet un avis sur l'efficacité de la prise en charge par l'assurance maladie des produits de santé les plus susceptibles d'apporter un progrès pour les patients et de peser sur les comptes de l'assurance maladie. L'efficacité économique est la maximisation des performances par unité monétaire engagée ou la minimisation des ressources engagées pour atteindre une performance donnée. Ces avis d'efficacité font partie des informations que le Comité économique des produits de santé (CEPS) peut prendre en compte pour fixer le prix des médicaments remboursables). Le CEPS, placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, a pour mission de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire (1).

Nous avons décrit dans une première partie l'histoire de l'activité médico-économique de la HAS et les principes de ses avis d'efficacité (1). Dans cette seconde partie, nous cherchons à répondre à d'autres questions : quel est le contenu pratique de ces avis d'efficacité ? Comment le CEPS les utilise-t-il ? Ces avis ont-ils d'autres intérêts pratiques ?

Les avis d'efficacité en pratique

À l'instar des agences du médicament qui évaluent les essais cliniques présentés par les firmes dans leurs dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), la Ceesp de la HAS dépend des firmes pour les résultats médico-économiques. Il s'agit d'une situation de dépendance, avec un risque important de manipulation des résultats par les firmes. Ce risque, bien documenté dans le domaine des essais cliniques, est une notion bien connue aussi des économistes et des spécialistes de sciences politiques, sous le nom de capture de régulation : « La capture de régulation est facilitée lorsque les évaluateurs ont besoin de s'appuyer sur les industriels pour mener leurs évaluations. En ce sens, le choix retenu en France de faire réaliser les évaluations économiques par les industriels à l'origine de la demande de remboursement est efficace pour réduire le coût de la régulation, en particulier dans un contexte de ressources publiques, et plus parti-

culièrement académiques, rares. Cependant, elle ouvre la possibilité d'une modélisation orientée dans l'intérêt de l'industriel et fragilise le régulateur » (2,3).

La Ceesp limite cette fragilité en faisant des recommandations très détaillées aux firmes concernant la méthodologie des études médico-économiques à fournir (1). Comment se positionne-t-elle en pratique avec les études effectivement reçues ?

Une doctrine claire. La Ceesp se livre à une analyse critique des études médico-économiques fournies par les firmes, selon des principes explicités dans un document de doctrine publié en 2021. « La Ceesp est vigilante à la définition de l'objectif de l'analyse économique et peut être amenée à le redéfinir si l'approche mise en œuvre n'est pas en adéquation avec l'objectif défini par l'industriel (par exemple analyse réalisée sur une population particulière ou sur une partie de l'indication de l'AMM ou demandée au remboursement, compte-tenu des données mobilisées). (...) Sur la base de l'expertise technique du Service d'évaluation économique et de santé publique de la HAS et de son analyse critique du dossier déposé par l'industriel, la Ceesp peut émettre des réserves sur la méthodologie utilisée pour générer les données mobilisées dans l'évaluation économique (par exemple efficacité, tolérance, score d'utilité, coûts) ou sur les choix méthodologiques retenus dans le modèle » (4).

Trois niveaux de réserves méthodologiques. Dans les avis d'efficacité qu'elle publie, la Ceesp peut se livrer à des réserves méthodologiques, qui peuvent avoir un impact dans la fixation du prix des médicaments par le CEPS (lire plus loin).

La Ceesp peut exprimer 3 niveaux de réserve, selon les problèmes ou limites méthodologiques constatés.

La réserve est mineure en présence d'un « élément jugé non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié [par la firme] ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable » (4).

La réserve est importante en présence d'un « élément jugé non conforme aux recommandations en vigueur, qui peut être justifié, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude). Une réserve importante ne remet pas en cause la validité de l'évaluation économique mais questionne la robustesse des résultats quantitatifs énoncés ou l'interprétation qui en est proposée » (4).

La réserve est majeure en présence d'un « élément jugé non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'évaluation économique. L'argumentation en lien avec cet élément n'est pas nécessairement suffisante : un manque-

a- Mi-2023, le site de la HAS donnait accès à environ 200 avis d'efficacité, dont une quinzaine pour des dispositifs médicaux (réf. 21). Selon un rapport officiel, « l'évaluation médico-économique est quasi-inexistante pour les dispositifs médicaux » en France (réf. 22).

ment majeur, même justifié, ne rend pas plus valide ou informative l'analyse ». Dans ce dernier cas, et quand la Ceesp estime que l'incertitude est majeure, elle rejette l'analyse médico-économique de la firme (4).

À l'issue de ses différentes critiques méthodologiques, la Ceesp conclut l'avis d'efficacité par différentes formules selon les cas : « l'efficacité est démontrée (...) ; l'efficacité est documentée (...), l'incertitude est convenablement explorée et les résultats sont jugés robustes (...) ; l'efficacité n'est pas démontrée en raison d'une réserve méthodologique majeure invalidant les résultats de l'évaluation économique ; l'efficacité n'est pas démontrée en raison d'une incertitude globale majeure ; le produit n'est pas efficace (...) ; l'efficacité n'est pas évaluable compte tenu des données cliniques disponibles au moment du dépôt du dossier » (4).

Des avis d'efficacité très critiques

Depuis leur création en 2014, les avis d'efficacité de la Ceesp ont consisté en une critique méthodologique détaillée des études médico-économiques fournies par les firmes (a). Ainsi, sur les 15 avis publiés en 2014, « quatre comportaient des réserves majeures invalidant l'ensemble du modèle médico-économique, deux des réserves majeures compte tenu des choix réalisés pour alimenter le modèle, mais la Ceesp a pu toutefois produire, à partir des éléments fournis par l'industriel, des résultats pour des sous-populations cohérentes avec le contexte clinique (les réserves sont qualifiées dans ce cas de réserves partielles), 8 comportaient des réserves importantes et finalement un avis seulement ne comportait que des réserves mineures » (5).

Les réserves portaient notamment sur le choix des comparateurs retenus, de la population d'analyse, de l'horizon temporel retenu (pouvant être incohérent avec l'évolution de la maladie), etc. (5).

Une étude publiée en 2015 par du personnel de la HAS sur les 30 premiers avis d'efficacité a montré que la Ceesp avait toujours exprimé des réserves méthodologiques : majeures dans 10 cas (soit 33 %), majeures partielles dans 4 cas, importantes dans 15 cas, mineures dans 1 cas, mais jamais aucune réserve (6).

Les réserves émises par la Ceesp se structurent autour de trois points principaux : les données cliniques, le choix des comparateurs et la prise en compte de la dimension temporelle. Pour 5 dossiers, la Ceesp a considéré que les données cliniques utilisées par la firme ne permettaient pas de réaliser une évaluation économique, et a donc émis des réserves majeures : « données issues d'une étude de phase III avec cohorte historique ; données issues d'une analyse en sous-groupe d'un essai ouvert, sans contrôle du biais de sélection ; essai de phase III versus placebo, sans contrôle avec un traitement actif et une méthode non valide pour comparer l'efficacité des traitements actifs (...) ; analyse en

sous-population (réserve majeure partielle) réalisée à partir de données issues d'une analyse post hoc sur neuf patients (14 % de l'effectif de l'essai) » (6).

Une étude publiée en 2017 sur 19 avis d'efficacité a retrouvé un total de 243 déviations méthodologiques par rapport aux recommandations de la HAS parmi lesquelles 63 % étaient mineures, 33 % importantes et 4 % majeures. 37 % des avis comportaient une réserve méthodologique majeure. Les critiques étaient extrêmement variées et portaient tant sur les aspects économiques des modélisations que sur les aspects cliniques : robustesse des données cliniques, extrapolation de courbes de survie à partir de données non actualisées, effets indésirables non pris en compte dans le modèle, ressources estimées à partir d'un avis d'expert, hypothèses et choix d'extrapolations insuffisamment justifiés, choix des comparateurs ne correspondant pas à l'indication, etc. (7).

La proportion élevée d'avis d'efficacité ayant rejeté l'analyse médico-économique de la firme n'a pas baissé au fil du temps. Ainsi, par exemple en 2021, elle s'élevait encore à 33 % (7 sur 21) (8). On peut en supposer notamment que les firmes ne sont pas capables d'appliquer les recommandations de la HAS, qu'elles sous-estiment le professionnalisme de la Ceesp, ou qu'elles ne donnent pas beaucoup d'importance à ses avis. On peut donc se demander à quoi servent les avis d'efficacité en pratique.

Prises en compte limitées des avis d'efficacité

Selon la réglementation, les avis d'efficacité sont destinés à informer le CEPS, qui peut les prendre en compte dans ses négociations de prix (9). Entre 2015 et 2021, le CEPS reconnaissait aux médicaments, dont l'amélioration du service médical rendu (ASMR) avait été cotée de I à III (amélioration majeure à modérée), la garantie d'un prix facial (connu publiquement) dans le "corridor de prix européens" (c'est-à-dire un prix français « cohérent » avec les prix pratiqués en Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni), à condition que les études médico-économiques fournies par les firmes n'aient pas fait l'objet d'une "réserve méthodologique majeure" dans l'avis d'efficacité de la Ceesp (lire "Amélioration du service médical rendu (ASMR), c'est-à-dire ?" page 708) (1). Selon l'accord-cadre entre le CEPS et le syndicat français des firmes pharmaceutiques (LEEM) de 2021, les avis d'efficacité comportant des réserves méthodologiques majeures n'empêcheront plus la garantie de prix européens pour les médicaments cotés ASMR I à III, mais feront obstacle à deux nouvelles mesures : une stabilité du prix du médicament pendant 5 ans (ramenée alors à 3 ans) ; l'accès à une fixation très rapide du prix (alias "fast track") (1).

Le CEPS dit les prendre en compte... Il est difficile de savoir précisément comment le CEPS se sert des avis d'efficacité de la HAS dans la fixation du prix

C'est-à-dire ?

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

En France, la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) est chargée d'apprécier, d'une part, le service médical rendu (SMR) et, d'autre part, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) pour les nouveaux médicaments et les nouvelles indications autorisés, quand la firme dépose une demande d'agrément aux collectivités et/ou de remboursement.

Le SMR et l'ASMR sont deux cotations sur lesquelles les pouvoirs publics s'appuient pour prendre des décisions en matière de remboursement des médicaments par la Sécurité sociale, c'est-à-dire la solidarité nationale, et en matière d'agrément à l'usage par les collectivités et de fixation des prix.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est une cotation du progrès thérapeutique apporté par le médicament en comparaison aux traitements disponibles. L'ASMR est cotée sur une échelle à 5 niveaux : majeur (ASMR I), important (ASMR II), modéré (ASMR III), mineur (ASMR IV), ou absence de progrès (ASMR V). Le niveau d'ASMR est pris en compte dans la négociation du prix des médicaments menée entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les firmes.

Les analyses de Prescrire d'éventuels progrès thérapeutiques apportés par des médicaments, illustrées par les cotations ("Bravo", "Intéressant", "Apporte quelque chose", "Pas d'accord", etc.) ne sont pas toujours concordantes avec celles de la Commission de la transparence.

©Prescrire

Sources • Prescrire Rédaction "Services rendus" Rev Prescrire 2018 ; 38 (419) : 714.

des médicaments remboursables, puisque cette fixation fait l'objet de négociations secrètes entre le CEPS et les firmes.

Le CEPS dit prendre en compte les avis de la Ceesp à différents niveaux. Ainsi dans son rapport pour 2020, il affirme que : « *dès lors que la Ceesp conclut, même en l'absence de réserve méthodologique majeure, que l'incertitude est telle que l'efficacité n'est pas démontrée, le Comité n'accordera pas une garantie de prix [sous-entendu "européen"]* ». Mais il est précisé aussi que cette garantie concerne le prix facial (seul connu) et que le prix réel (non officiellement connu, compte tenu de remises éventuelles confidentielles) est l'objet de négociations prenant notamment en compte le prix des comparateurs (10). Dans son rapport pour 2021, le CEPS ne fait plus mention de ce lien entre garantie de prix et avis d'efficacité, puisque cela a été supprimé par le dernier accord-cadre CEPS-LEEM. Il précise seulement que : « *La durée de garantie [du prix européen] repose quant à elle sur l'évaluation médico-économique validée par un avis de la Ceesp* » (11).

Pour la période allant jusqu'en 2021, les négociations de prix étant secrètes, on ne sait pas si des médicaments ayant la garantie de prix européen pouvaient avoir un prix réel inférieur au prix européen. Ou si a contrario des médicaments ne béné-

ficiaient pas de cette garantie de prix facial se retrouvaient quand même au niveau du prix européen après négociation.

Une thèse de médico-économie sur les avis d'efficacité de la HAS a porté sur 12 avis publiés entre 2015 et 2021 (12). Elle constate que le prix fixé pour 9 médicaments était dans le corridor européen. Le prix de 2 médicaments à ASMR II (amélioration importante) était inférieur au prix européen, dans un cas en présence d'une réserve méthodologique majeure, dans l'autre cas en raison d'un décalage dans les dates de comparaison de prix européens. Un médicament à ASMR IV (amélioration mineure) et dont l'avis d'efficacité comportait une réserve méthodologique majeure a quand même bénéficié d'un prix européen (12).

... sauf en cas de réserve méthodologique majeure. L'auteur de la thèse sur les avis d'efficacité de la HAS a interrogé des responsables de firmes et du CEPS. Ils s'accordent à dire que les avis d'efficacité comportant des réserves méthodologiques majeures ne sont pas pris en compte dans les négociations de prix entre le CEPS et les firmes (12). Serait-ce une explication au fait que les firmes semblent indifférentes aux réserves méthodologiques majeures, qui concernent le tiers des avis d'efficacité ?

Par ailleurs, dans le domaine des vaccins, les avis du Comité technique des vaccinations (CTV) sont équivalents à des avis d'efficacité (13,14). L'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) a regretté en 2014 que le CEPS n'en tienne pas compte dans la fixation du prix des vaccins (13).

Assouplissement pour les ASMR IV. Avant l'accord cadre CEPS-LEEM de 2021, seuls les médicaments à ASMR I à III (amélioration majeure à modérée), sans réserve méthodologique majeure dans leur avis d'efficacité, bénéficiaient, en principe, d'une garantie de prix dans le corridor européen (15).

Depuis 2021, les médicaments à ASMR I à III ont une garantie de prix européen, même en cas de réserve méthodologique majeure (voir plus haut). Les médicaments à ASMR I à III sont relativement rares en France (16). Les firmes pharmaceutiques sont donc parvenues à un résultat profitable en obtenant l'extension de la garantie de prix européen à certains médicaments à ASMR IV (amélioration mineure) (15,17,18).

Les firmes ont aussi obtenu que les prix ne soient pas révisables avant 3 ans pour les médicaments à ASMR IV et ASMR V (absence de progrès), l'accord-cadre de 2015 ayant déjà prévu une stabilité de 5 ans pour les médicaments à ASMR I à III (15,18).

La Cour des comptes s'est exprimée en 2017 contre ces garanties de prix, et a proposé d'élargir les comparaisons de prix à davantage de pays européens (16).

Pas de commentaire final sur le prix. La HAS ne se prononce pas sur le prix ni sur le montant du ratio différentiel coût-résultat (RDCR). Ce ratio est le rapport de la différence des coûts sur la différence des efficacités entre le médicament et son comparateur. Cet élément conclut l'analyse médico-économique et permet de savoir combien coûterait une année de vie supplémentaire ajustée sur la qualité de vie (QALY) avec le nouveau médicament, par rapport au traitement courant (1,7,19). Dans son rapport pour 2021, la Ceesp souligne que les RDCR des médicaments, dont elle a validé les 16 avis d'efficacité cette année, s'étagent entre environ 6 000 euros et environ 2,5 millions d'euros par QALY, ce qui est très informatif sur l'efficacité relative des médicaments concernés (8).

Des pharmaciens hospitaliers les utilisent. Une thèse a porté sur l'utilisation par les pharmaciens hospitaliers des avis économiques de la HAS (14,20). Un tiers des 85 pharmaciens répondant à l'enquête (a priori intéressés par la médico-économie) ne connaissaient pas ces avis et un tiers les utilisaient. Ils s'en servaient principalement lors du référencement des produits de santé à l'hôpital, lors d'une argumentation dans le choix ou l'adaptation des stratégies thérapeutiques et dans le cadre des négociations lors des achats (14).

Des critiques cliniques instructives

La lecture des avis d'efficacité est assez frappante, et cela depuis l'origine : la critique méthodologique est extrêmement rigoureuse, détaillée, et sans concession. La force du dispositif tient aux exigences méthodologiques définies en amont par la Ceesp. Les professionnels de cette commission comparent les écarts entre ces exigences et les caractéristiques des études fournies par les firmes.

Ce positionnement exigeant est à saluer, et semble très éloigné de celui des commissions d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe notamment qui ne donnent pas assez de poids aux faiblesses méthodologiques des essais cliniques.

Les études médico-économiques sont parfois critiquées pour des raisons de principe et de faiblesse méthodologique en raison notamment du recours à des modélisations. Les avis d'efficacité ont quand même un avantage majeur par rapport à la majorité des essais cliniques fournis par les firmes dans leurs demandes d'AMM : ils cherchent à comparer le nouveau médicament aux traitements habituels, voire au traitement de référence, et non seulement à un placebo, car ils sont conçus pour aider à faire des choix entre plusieurs options. Vivement que les essais cliniques nécessaires pour obtenir l'AMM soient systématiquement conçus dans ce but : aider à faire des choix pratiques, et prendre des décisions éclairées.

**Synthèse élaborée collectivement
par la Rédaction
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire**

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Les avis médico-économiques de la Haute autorité de santé en France. Première partie. Une place croissante entre 2008 et 2021" *Rev Prescrire* 2023 ; **43** (478) : 617-621.
- 2- Raimond V "Quelle place pour le calcul économique comme outil de régulation en santé ? L'introduction du critère d'efficacité dans la régulation du prix du médicament remboursable en France" Thèse d'économie, Paris I, 2017 : 177 pages.
- 3- Prescrire Rédaction "AMM "fractionnées" : projet dangereux de l'EMA" *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (390) : 293-299.
- 4- Haute autorité de santé "Guide. Doctrine de la Commission d'évaluation économique et de santé publique. Principes d'évaluation de la Ceesp relatifs aux produits de santé en vue de leur tarification" Juillet 2021 : 19 pages.
- 5- Haut conseil de l'avenir de l'assurance maladie "Document n° 3 : l'évaluation médico-économique" Janvier 2016 : 19 pages.
- 6- Midy F et coll. "Avis d'efficacité relatifs aux produits de santé à la Haute autorité de santé : bilan et perspectives" *Santé publique* 2015 ; **27** (5) : 691-700.
- 7- Toumi M et coll. "Analysis of health economics assessment reports for pharmaceuticals in France - understanding the underlying philosophy of Ceesp assessment" *J Market Access & Health Policy* 2017 ; **5** : 11 pages.
- 8- Haute autorité de santé "Commission d'évaluation économique et de santé publique - Rapport d'activité 2021" : 22 pages.
- 9- "Article L. 162-16-4 du Code de la Sécurité sociale" : 2 pages.
- 10- Comité économique des produits de santé "Rapport d'activité 2020" : 205 pages.
- 11- Comité économique des produits de santé "Rapport d'activité 2021" : 232 pages.
- 12- Marquet MN "L'impact de l'évaluation médico-économique dans la fixation du prix des médicaments en France : bilan de son utilisation de 2015 à l'accord cadre de 2021 et perspectives" Thèse pharmacie n° 106 Bordeaux, 2021 : 106 pages.
- 13- Jeantet M et Lopez A "Évaluation médico-économique en santé. Rapport" Inspection générale des affaires sociales Décembre 2014 : 203 pages.
- 14- Moutier H "Évaluation de l'utilisation par les pharmaciens hospitaliers des avis économiques émis par la Haute autorité de santé" Thèse de pharmacie Caen, 2017 : 101 pages.
- 15- "Accord cadre du 31-12-2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (LEEM)" : 39 pages.
- 16- Cour des comptes "Rapport sur la Sécurité sociale 2017. Chapitre VIII. La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficacité et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer" septembre 2017 : 61 pages.
- 17- CEPS - LEEM "Régulation économique du médicament : le LEEM et le Comité économique des produits de santé signent un nouvel accord-cadre pour trois ans (2021-2024)" Communiqué de presse du 5 mars 2021 : 3 pages.
- 18- "Accord cadre du 5 mars 2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (LEEM)" : 38 pages.
- 19- Haute autorité de santé "Document de travail. Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé. Revue de la littérature" décembre 2014 : 76 pages.
- 20- Moutier H et coll. "Évaluation de l'utilisation par les pharmaciens hospitaliers des avis émis par la Haute Autorité de santé et des outils économiques qui leur sont proposés" *Ann Pharm Fr* 2019 ; **77** (2) : 159-167.
- 21- Haute autorité de santé "Avis économiques rendus par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (Ceesp). Tableau des avis économiques rendus". Site has-sante.fr consulté le 5 mai 2023 : 2 pages.
- 22- République française "Revue de dépenses. La régulation du secteur des dispositifs médicaux" 2015 : 360 pages.