

## Méthodologie générale d'élaboration des protocoles thérapeutiques « hors-GHS »

### Contexte

Le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au « contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale » précise que pour qu'un établissement de santé bénéficie du remboursement intégral des spécialités pharmaceutiques, des produits et des prestations financés hors groupes homogènes de séjour (GHS) leur utilisation doit être conforme :

- soit à l'AMM pour les spécialités pharmaceutiques ;
- soit aux indications retenues sur la LPP (liste des Produits et Prestations) pour les dispositifs médicaux (DM) ;
- soit aux « protocoles thérapeutiques définis par l'Afssaps, la HAS ou l'INCa ».

A défaut, et par exception, le prescripteur garde la possibilité d'argumenter sa prescription et de faire référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues à comité de lecture.

Le présent document précise le cadre méthodologique général retenu pour l'élaboration des protocoles thérapeutiques mentionnés dans le décret n°2005-1023. La méthode a été définie en commun par l'Afssaps, la HAS et l'INCa et fait l'objet d'un consensus entre les trois institutions. Les procédures internes et les spécificités méthodologiques propres à chaque institution seront précisées dans les protocoles thérapeutiques dont chacune aura la charge.

Les produits concernés ont été répartis entre l'Afssaps, la HAS et l'INCa :

- médicaments anti-cancéreux : Inca,
- autres médicaments : Afssaps,
- dispositifs médicaux : HAS.

Chacune de ces institutions est pilote sur ces produits et coordonne les travaux s'y rapportant. Les deux autres institutions, partenaires, sont informées régulièrement au cours de la procédure d'élaboration de chacun des protocoles thérapeutiques et consultées lors de la validation institutionnelle finale.

### Méthodologie générale

La méthodologie d'élaboration des protocoles thérapeutiques comprend 4 phases successives :

- 1) phase de ciblage des situations à évaluer ;
- 2) phase d'analyse des études et de formulation des situations retenues ;
- 3) phase de validation expertale et institutionnelle ;
- 4) phase d'actualisation.

#### 1) Ciblage des situations à évaluer

Pour chaque produit ou catégorie de produit concerné, le ciblage des situations à évaluer est réalisé par un groupe de travail comprenant des experts du thème, des représentants de l'institution pilote et le cas échéant des référents des institutions partenaires (Afssaps, HAS, et INCa selon les produits concernés).

Les conflits d'intérêts des membres du groupe doivent être identifiés.

La procédure de ciblage comprend :

- une interrogation des experts du groupe sur les indications pertinentes à évaluer (ce qui permet une réflexion par pathologie), notamment à partir des remontées de terrains et des référentiels existants ;
- une interrogation de l'Afssaps et de la HAS ;

Cette interrogation permet, en particulier, de :

- déterminer les indications reconnues réglementairement ou en passe de l'être (en particulier, les indications en cours d'évaluation à l'EMA) ;
  - définir des situations scientifiquement non acceptables qui correspondent notamment à :
    - des contre-indications,
    - des indications qui ont été refusées par la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou par la Commission d'Évaluation des Produits et Prestations (CEPP) (en l'absence de données nouvelles),
    - un rapport bénéfice/risque défavorable ou non acceptable au vu des données disponibles, en prenant en compte notamment des situations qui ont pu faire l'objet de déclarations de pharmacovigilance ou de matériovigilance ;
  - répertorier des études non publiées.
- une recherche par interrogation succincte et protocolisée des bases de données bibliographiques :
- des essais contrôlés randomisés publiés dans la littérature ;
  - des travaux d'évaluation concernant les produits ou les situations correspondantes (*National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE]*, *Health Technology Assessment [HTA]*, recommandations et protocoles thérapeutiques ALD de l'Anaes/HAS, Recommandations de bonnes pratiques de l'Afssaps, recommandations étrangères, recommandations de la FNCLCC, recommandations de sociétés savantes, etc.).

Cette recherche bibliographique permet :

- d'une part de délimiter le champ des situations hors-AMM ou hors-LPP où les professionnels ont la plus forte probabilité d'utiliser les spécialités et DM concernés en confirmant que toutes les études, notamment les études académiques, ont bien été prises en compte ;
  - d'autre part, lorsqu'il existe des recommandations, de replacer le produit au sein de la stratégie thérapeutique validée.
- une interrogation des ARH et des organismes ou groupes professionnels sur les protocoles déjà élaborés.

Lorsqu'un travail d'évaluation est identifié, celui-ci fait l'objet d'une analyse méthodologique concernant sa qualité d'élaboration. Si la qualité méthodologique est satisfaisante, le document et ses conclusions peuvent être intégrés à la réflexion, voire endossés, par l'institution pilote. Le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche doivent apparaître dans le document. Les études doivent être présentées sous une forme qui permette la critique méthodologique. Une recherche complémentaire vérifie qu'aucune étude publiée depuis la date de réalisation de ce travail d'évaluation ne vient s'opposer aux conclusions établies dans le rapport.

- une interrogation des firmes sur les données scientifiques hors-AMM ou hors-LPP (rapports d'études et leurs résumés tabulés, publications) qui pourraient être intégrées à la réflexion et sur leurs intentions en termes de dépôts de demandes d'extension d'AMM ou de LPP.
- le cas échéant, une interrogation des associations de patients correspondantes.

Remarque :

Les études et indications déjà couvertes par l'AMM et la LPP ne sont pas réévaluées hormis si de nouvelles situations thérapeutiques sont disponibles ou, pour les dispositifs médicaux, si les indications LPP datent de plus de 5 ans.

Sauf exception, les variations des modalités d'utilisation (par exemple, posologie hors AMM) des spécialités pharmaceutiques ne feront pas l'objet d'un examen.

## 2) Analyse critique de la littérature et formulation des situations

Chaque étude sélectionnée est analysée selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant à évaluer la méthodologie employée et le niveau de preuve selon le guide HAS.

Les situations scientifiquement acceptables sont définies en prenant en compte :

- les différents comparateurs possibles, c'est-à-dire soit un produit de référence de l'AMM ou de la LPP, soit l'option thérapeutique utilisée en pratique dans la situation évaluée (y compris lorsqu'il s'agit d'un acte médical) ;
- le rapport bénéfice/risque et le type de critères pris en compte (critères directs vs. critères intermédiaires) ;
- l'intérêt clinique des différences d'efficacité ou de tolérance mises en évidence entre les situations comparées ;
- la transposabilité des résultats expérimentaux à la pratique réelle (les conditions de l'évaluation ne correspondent pas toujours à la pratique réelle, et il peut y avoir des problèmes de « repérage » des patients, d'adhésion au traitement, etc.) ;
- l'applicabilité de l'intervention dans la pratique française (par ex. en raison de problèmes de coûts ou d'environnement, ou de procédure de diagnostic non utilisée en France).

Le tableau 1 propose les critères devant amener, pour un produit donné, à retenir ou non une situation en fonction de sa légitimité réglementaire ou scientifique.

<b>I. Indications</b>	<b>II. Situations temporairement acceptables</b>	<b>III. Situations non acceptables</b>
- AMM - LPP	<p>- Rapport bénéfice/risque acceptable :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• démontré par une preuve scientifique d'efficacité étayée par une ou plusieurs études cliniques de méthodologie rigoureuse, non contradictoires et présentées dans des conditions en permettant la critique méthodologique*.</li> </ul> <p>NB : la référence est l'essai contrôlé randomisé mené en double aveugle (niveau de preuve I). L'exigence peut néanmoins être adaptée en fonction de situations particulières envisagées (pédiatrie, situations rares ou ne permettant pas la réalisation d'une étude clinique, absence d'alternative thérapeutique, cas particulier de certains DM). - Ces études doivent avoir été présentées préférentiellement dans des journaux à comité de lecture.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• selon un accord professionnel (consensus formalisé)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- démonstration de l'absence d'efficacité dans la littérature (non-indication démontrée) ;</li> <li>- usage dangereux démontré (risque de perte de chance) ;</li> <li>- rapport bénéfice/risque « non acceptable » ou « défavorable ».</li> <li>- études non transposables à la pratique française</li> </ul>
<p>* Les études peuvent avoir fait, ou non, l'objet d'un travail d'évaluation (analyse de la littérature, recommandations de bonnes pratiques) de méthodologie rigoureuse, et le travail présenté d'une manière qui en permette l'analyse méthodologique. Il pourra, dans ce cas, être endossé par la HAS, l'Afssaps et lorsqu'il s'agit d'un produit anticancéreux par l'INCa.</p>		

Les autres situations identifiées et pour lesquelles il existe un rationnel scientifique peu documenté font l'objet d'un descriptif des données disponibles : il s'agit de situations hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance des données n'a pas permis d'évaluer le rapport bénéfice/risque ou de situations hors LPP pour lesquelles l'insuffisance de données n'a pas permis d'élaborer un protocole thérapeutique temporaire.

Les situations évaluées sont explicitées dans le document final notamment lorsqu'elles comprennent un terme de nature qualitative, par exemple « stade évolutif » ou « sévère » ou lorsqu'une procédure diagnostique particulière est utilisée.

Dans ce cadre, il est recommandé de borner la situation en la limitant aux caractéristiques des populations incluses dans les études analysées. Les raisons qui conduisent à ne pas retenir une situation (classement en catégorie III) sont argumentées.

Pour les médicaments spécifiques de maladies rares<sup>1</sup> et plus généralement les situations rares (pour lesquelles la population cible est de petite taille), et pour certaines situations particulières telles que la pédiatrie, il est possible de considérer que lorsque l'utilisation n'est pas conforme à l'AMM ou à la LPP, celle-ci correspond à la possibilité d'exception mentionnée par le décret.

<sup>1</sup> Dans le cadre des maladies rares et non spécifiquement au sujet de la prescription hors-GHS, il est prévu que des protocoles de soins soient élaborés par les Centres nationaux de référence et validés par la HAS.

Dans le cadre des situations compassionnelles (extrême recours [x<sup>ième</sup> ligne] et sans niveau de preuve), il est possible, dans le cas général, de recommander la prescription d'un produit financé dans le cadre d'un GHS. Les situations compassionnelles ne seront pas évaluées dans le cadre des protocoles thérapeutiques.

A rapports efficacité/sécurité comparables, les produits qui entrent dans le cadre d'un GHS devraient être préférés aux produits hors-GHS.

Les recommandations émises dans le cadre des protocoles thérapeutiques seront à considérer comme valides et effectives pour l'usage qui peut en être fait en dehors des établissements de santé, par exemple s'il s'agit de produits en prescription initiale hospitalière, voire de produits rétrocédables.

### 3) Qualification expertale et validation institutionnelle des conclusions et des situations

- Qualification par un groupe d'experts

En pratique, le groupe d'experts est composé de professionnels reconnus pour leur implication dans le thème ou proposés à l'institution pilote par les différentes sociétés savantes ou associations professionnelles associées à ce travail.

Le groupe doit, autant que possible, être pluridisciplinaire et multiprofessionnel. Parmi les critères à respecter, il faut veiller tout particulièrement à :

- réunir des professionnels :
  - intervenant aux différents échelons de la prise en charge ;
  - ayant une bonne connaissance de la pratique professionnelle des situations sur lesquelles ils doivent se prononcer ;
  - capables de juger de la pertinence des études et des situations à évaluer.
- respecter une représentation équilibrée des différents modes d'exercice (public [CHU/CHG], privé ou libéral), des différents courants d'opinion et de la diversité d'origine géographique des intervenants.

Le groupe comprendra non seulement des cliniciens, mais également des experts du diagnostic dans la situation évaluée, des thérapeutes et, le cas échéant, des méthodologistes, des pharmaco-épidémiologistes et des pharmaciens hospitaliers.

Les conflits d'intérêt des experts doivent être identifiés.

En vue de rendre compte avec transparence de l'avis du groupe d'experts et de se prémunir contre l'influence prépondérante d'un expert, les propositions du groupe d'experts seront soumis pour avis à des relecteurs. Cette procédure de relecture peut être modélisée et formalisée à l'aide d'une méthode explicite telle que la méthode *Delphi* (en l'absence d'utilité d'une réunion) ou la version courte de la méthode du consensus formalisé HAS c'est-à-dire la « *Rand appropriateness method* » (si une réunion d'experts est nécessaire au vu des commentaires émis).

- Validation institutionnelle finale

L'institution pilote coordonnera la validation institutionnelle finale et prendra l'avis des institutions partenaires avant libération. Il revient à chaque institution, Afssaps, HAS et INCa, de déterminer sa propre procédure interne de validation pour les produits de santé qui la concerne. Pour l'Afssaps, elle se fera par exemple par passage en Commission d'AMM.

Il est prévu une information préalable de toutes les firmes pharmaceutiques concernées par chaque protocole thérapeutique avec délai de réponse de deux semaines. Dans sa réponse, la firme devra préciser l'état d'avancement du dossier sur le point précis de l'extension d'indication, en particulier d'un point de vue réglementaire.

Au final, le document portera, après accord, le timbre de l'ensemble des institutions qui ont participé à l'élaboration du document (Afssaps, HAS, et INCa s'il s'agit d'un produit anticancéreux) ainsi que celui de(s) l'organisme(s) qui a(ont) réalisé l'analyse de littérature et/ou défini initialement les situations scientifiquement acceptables.

#### 4) Actualisation

La durée maximale de la situation scientifiquement acceptable est fixée à 4 ans.

Au cours de ces 4 ans, une réévaluation des protocoles thérapeutiques temporaires pourra se faire sur la base des nouvelles données, notamment dans les situations suivantes :

- des nouvelles indications de l'AMM ou de la LPP ;
- des données de vigilance et plus généralement d'éléments devant conduire à considérer la situation comme « non acceptable » pour le produit considéré ;
- des nouvelles données scientifiques significatives ou des travaux d'évaluation nationaux ou internationaux ;
- tout autre élément ou demande en provenance notamment du Ministère de la santé, des observatoires OMEDIT, des ARH ou de la CNAMTS ;

De même que pour la phase de validation, chaque actualisation fait l'objet d'une mise à jour de l'argumentaire bibliographique, d'une validation formalisée par un groupe d'experts et d'une validation par les institutions concernées.

#### 5) Format de production

Les documents produits *ad-hoc* comprendront :

- un tableau récapitulatif des indications AMM ou LPP, les situations temporairement acceptables et les situations non acceptables.
- un rappel sommaire sur la méthode utilisée (1 page) et sur la composition des groupes de travail. Le détail des sources consultées ainsi que le résumé de la stratégie de recherche et ses mises à jour doivent apparaître dans le document final (la recherche bibliographique doit être au minimum traçable) ;
- et pour les situations temporaires d'utilisation :
  - un argumentaire bibliographique comprenant les références bibliographiques ayant servi de support à leur élaboration et une analyse critique sommaire des études correspondantes ;
  - si nécessaire, des règles de bon usage (posologie, précautions d'emploi, modalités de suivi...);
  - si nécessaire, des indications générales sur le système de surveillance à prévoir et sur ses objectifs (pharmacovigilance, matériovigilance, suivi par les observatoires, protocole spécifique de suivi) ;
  - si nécessaire, des indications sur les études cliniques complémentaires à réaliser.