



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**MÉTHODE D'ÉLABORATION DU PROTOCOLE
NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS ET DE LA
LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS
PAR LE CENTRE DE RÉFÉRENCE D'UNE MALADIE
RARE**

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	2
INTRODUCTION	3
ÉLABORATION DES PROJETS DE PROTOCOLES NATIONAUX DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS AINSI QUE DES LISTES DES ACTES ET PRESTATIONS.....	4
I. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE	4
I.1. La recherche bibliographique	4
I.2. Analyse de la littérature	5
II. GROUPE DE LECTURE	6
II.1. Composition et objectifs	6
II.2. Cotation par le groupe de lecture	6
II.3. Analyse des réponses	6
III. RÈGLES DE RÉDACTION	7
IV. CONFLITS D'INTÉRÊT	8
GROUPE DE TRAVAIL HAS.....	9
VALIDATION DE LA HAS	10
ANNEXE : PROPOSITION DE MODÈLES DE PRÉSENTATION.....	11
1. Proposition de présentation de la recherche bibliographique.....	11
2. Proposition de présentation de l'évidence scientifique des recommandations proposées	11
3. Proposition de questionnaire pour le groupe de lecture	11
ANNEXE II : SCHÉMA SYNOPTIQUE ET DÉLAIS PRÉVISIONNELS DE RÉALISATION	12

INTRODUCTION

Le Plan national maladies rares dans son axe 2 entend « reconnaître la spécificité des maladies rares » et demande aux centres de référence, en lien avec la Haute Autorité de santé, « de constituer progressivement des protocoles nationaux de diagnostic et de soins afin de permettre la prise en charge par l'Assurance maladie, de médicaments et produits, y compris hors AMM, indispensables pour les maladies rares ».

La Haute Autorité de santé dans son avis relatif aux maladies rares en date du 24 novembre 2005, propose des voies d'amélioration de la prise en charge des maladies rares au titre des affections de longue durée (ALD) lorsque ces maladies sont graves et coûteuses. L'élaboration de protocoles nationaux établis soit par les centres de référence labellisés en lien avec la HAS, soit directement par la HAS tient une place centrale dans ces propositions.

Les protocoles nationaux de diagnostic et de soins visent à l'amélioration de la prise en charge médicale des patients et à son homogénéisation sur l'ensemble du territoire. Ils comportent les critères médicaux de diagnostic, la prise en charge médicale de la maladie et l'échéance de réexamen du droit à l'ALD.

La liste des actes et prestations, qui accompagne le protocole, vise à l'homogénéisation de la prise en charge financière de la maladie. Elle comporte les actes et prestations nécessités par le traitement de l'ALD pour lesquels le ticket modérateur peut être réduit ou supprimé. Des prestations et produits hors liste ou non habituellement pris en charge ou remboursés peuvent être proposés sur cette liste sous condition de justification médicale.

L'objet de ce document est de proposer aux centres de référence une méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations en découlant.

La méthode proposée aux centres de référence est fondée sur deux principes qui sont la recherche de l'évidence scientifique et le consensus pluridisciplinaire. Elle converge autant que faire se peut avec celle proposée pour la rédaction des protocoles thérapeutiques qui accompagne la mise en œuvre du décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au « contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations » (méthode disponible sur www.has-sante.fr). En tout état de cause les protocoles thérapeutiques ainsi produits pour les médicaments désignés comme « orphelins » seront directement intégrés dans les protocoles nationaux.

La méthode d'élaboration expérimentale, potentiellement évolutive, comprend 3 phases successives :

- Elaboration par le centre de référence labellisé d'un projet de protocole national de diagnostic et de soins et d'un projet de liste des actes et prestations ;
- Finalisation des documents par un groupe de travail pluridisciplinaire piloté par la HAS ;
- Soumission à la Commission « Périmètre des biens et services remboursables » avant validation finale par le Collège de la HAS.

Les délais prévisionnels de réalisation sont au total de 20 à 22 semaines (détail en annexe II).

ÉLABORATION DES PROJETS DE PROTOCOLES NATIONAUX DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS AINSI QUE DES LISTES DES ACTES ET PRESTATIONS

Cette phase primordiale est de la responsabilité du centre de référence labellisé pour la maladie rare.

Le centre de référence est accompagné dans tout le processus par un chef de projet du service Affections de Longue Durée et Accords Conventionnels de la HAS.

L'application de la méthode permet de produire in fine trois documents :

- le protocole national de diagnostic et de soins ;
- la liste des actes et prestations ;
- l'argumentaire décrivant toutes les étapes d'élaboration des deux documents précédents et leurs résultats.

I. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

L'objectif de l'analyse de la littérature est d'évaluer l'évidence scientifique disponible concernant le diagnostic et la prise en charge médicale de la maladie rare concernée.

I.1. La recherche bibliographique

La recherche bibliographique a pour objet d'identifier :

- les recommandations et conférences de consensus déjà existantes sur 10 ans ;
- les revues systématiques de la littérature et des méta-analyses sur 5 ans ;
- et les articles sur l'analyse de la décision médicale sur 5 ans.

Une recherche sera plus particulièrement menée sur les stratégies de prise en charge médicale dans les pays étrangers.

L'étape de recherche documentaire est primordiale pour la qualité des propositions de recommandations de prise en charge de la maladie rare. La stratégie de recherche doit être validée avec le chef de projet HAs. Le service documentation de la HAs apportera son soutien et si nécessaire réalisera la recherche documentaire.

La stratégie de recherche documentaire est explicitée et décrite dans l'argumentaire au même titre que ses résultats et les documents retenus. La « littérature grise » c'est à dire littérature non indexée dans les catalogues officiels d'édition (congrès, études non publiées....) est elle aussi décrite.

Un modèle de présentation est proposé en annexe I.

I.2. Analyse de la littérature

L'analyse de la littérature sera réalisée selon le « *Guide méthodologique de l'ANAES : analyse de la littérature et gradation des recommandations (janvier 2000)* » (téléchargeable sur www.has-sante.fr).

Cette analyse vise à établir la qualité de l'information fournie par la littérature sélectionnée. Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthodologie employée, puis le résultat, ce qui permet d'affecter à chaque étude un niveau de preuve scientifique et à chaque recommandation un grade.

Niveau de preuve des études et grade des recommandations selon le guide ANAES

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance <ul style="list-style-type: none"> - Méta analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance <ul style="list-style-type: none"> - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte 	<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etudes cas-témoin 	<p>C</p>
<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etudes comparatives comportant des biais importants <ul style="list-style-type: none"> - Etudes rétrospectives - Séries de cas 	<p>Faible niveau de preuve</p>

Chaque recommandation proposée pour la prise en charge de la maladie doit être étayée. En pratique, l'argumentaire accompagnant le protocole précise en regard de chaque recommandation l'évidence scientifique disponible ainsi que le document source. Un modèle est proposé en annexe I.

Une attention toute particulière est portée aux propositions d'actes et prestations qui ne sont pas actuellement remboursés par l'Assurance maladie. Pour ces prestations extra-légales, la recherche d'évidence scientifique ou de consensus est particulièrement détaillée.

II. GROUPE DE LECTURE

II.1. Composition et objectifs

Après la rédaction du projet de protocole de diagnostic et de soins et du projet de liste des actes et prestations, le centre de référence les soumet à la relecture du réseau de correspondants sanitaires et médico-sociaux qu'il anime et coordonne en conformité avec le plan national maladies rares. Le groupe de lecture peut comporter une quinzaine de personnes. Dans le cas d'un réseau international structuré pour la maladie, des membres francophones de cette structure sont intégrés dans le groupe de lecture.

La méthode employée est adaptée de celle décrite dans le guide méthodologique HAS « élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé » avec un seul tour de vote. Les propositions de recommandations élaborées suite à l'analyse de littérature sont soumises à la cotation d'un groupe de lecture, l'analyse de leur réponse permettant de mesurer le consensus professionnel.

Cette étape répond à la nécessité d'objectiver l'obtention de l'accord des professionnels prenant en charge les patients. De plus, elle permet d'une part de sensibiliser et informer les professionnels sur la démarche en cours et d'autre part, d'augmenter les probabilités d'appropriation et d'application du protocole.

II.2. Cotation par le groupe de lecture

Le groupe de lecture (GL) ne se réunit pas physiquement. A l'aide d'une échelle numérique (graduée de 1 à 9), chacun des membres du groupe de lecture répond de manière individuelle par une cotation (courrier, fax, mail, saisie en ligne) aux propositions de recommandations qui ont été faites par le centre de référence. Un modèle de présentation est proposé en annexe I.

Le GL évalue le fond et la forme du document, notamment la lisibilité, la faisabilité, l'applicabilité et l'acceptabilité des recommandations. Lorsque l'un de ses membres se prononce sur le fond des recommandations, il lui est demandé de transmettre au centre de référence ses arguments complémentaires ou contradictoires ainsi que les articles scientifiques non pris en compte et qui les étayent. Le délai de réponse du GL doit être clairement établi. Un délai de 3 semaines paraît raisonnable.

II.3. Analyse des réponses

Les réponses pour chaque proposition sont analysées, en déterminant l'intervalle de distribution des réponses sur l'échelle de 1 à 9 (cotations extrêmes) et en calculant la médiane des réponses.

— *Intervalle de distribution des réponses.*

L'étalement des réponses permet de définir s'il y a accord ou désaccord entre les membres du groupe sur une proposition donnée. En cas d'accord entre les membres du groupe, l'analyse des réponses permet également de préciser la force de l'accord. Ainsi :

- si l'intervalle des réponses est situé à l'intérieur des bornes d'une seule des 3 zones [1 à 3] ou [4 à 6] ou [7 à 9], il existe un accord « fort » entre les membres du GC sur le caractère approprié de l'intervention, sur son caractère inapproprié ou sur une indécision quant à son caractère approprié (il s'agit de 3 types d'accords possibles, cf. ci-dessous « positionnement de la médiane »).

- si l'intervalle des réponses empiète sur une borne (par exemple intervalles [1 à 4] ou [5 à 8]), il existe un accord qualifié de « relatif » entre les membres du GC ;
- en cas d'étalement des réponses sur l'ensemble des 3 zones ou de réponses comprises dans les 2 zones extrêmes [1 à 3] et [7 à 9], il existe un désaccord entre les membres du GC sur le caractère approprié d'une proposition.

— *Positionnement de la médiane.*

En cas d'accord, fort ou relatif, le positionnement de la médiane permet de définir trois zones :

- [7 – 9] : zone d'indication, l'intervention est appropriée ou indiquée ;
- [4 – 6] : zone d'indécision, les membres du GL sont en accord entre eux, mais ne peuvent se prononcer sur le caractère approprié et l'indication (ou non) de l'intervention ;
- [1 – 3] : zone de non-indication, l'intervention est inappropriée ou non-indiquée.

— *Traçabilité*

La composition du groupe de lecture, la médiane, l'intervalle de distribution des réponses, le pourcentage dans chacune des trois zones (indication, indécision et non-indication) ainsi que la synthèse des commentaires sont décrits dans l'argumentaire.

Le responsable de la rédaction précisera également dans quelle mesure il a tenu compte des commentaires ou de la position du groupe de lecture pour modifier les recommandations.

III. RÈGLES DE RÉDACTION

La ou les personnes ayant effectué la recherche bibliographique ainsi que l'analyse de la littérature sont clairement identifiées en précisant si certaines ont des compétences méthodologiques ou épidémiologiques.

Afin d'en faciliter l'utilisation, le **protocole national de diagnostic et de soins** est présenté selon une trame prédéfinie, comportant au minimum les parties suivantes :

- les critères médicaux définissant la maladie rare ;
- le bilan initial nécessaire ;
- la prise en charge thérapeutique ;
- le suivi à réaliser en précisant notamment les différents professionnels intervenant dans la prise en charge et leurs conditions d'accès.

La **liste des actes et prestations** découlant du protocole national de diagnostic et de soins comporte l'ensemble des actes et produits de soins nécessités par la prise en charge médicale de la maladie. Elle précise ainsi :

- les actes médicaux et paramédicaux ;
- les actes de biologie ;
- les actes techniques ;
- les médicaments et dispositifs médicaux
- le cas échéant, les biens et services nécessaires au traitement médical de la maladie et actuellement non pris en charge financièrement par l'Assurance maladie.

Il s'agit également de préciser si les actes ou prestations sont accordées pour tous les patients ou sous conditions particulières.

Un **argumentaire**, c'est à dire la description de toutes les étapes d'élaboration de ce protocole et de leurs résultats est également fourni avec :

- la recherche bibliographique ;
- le grade de chaque recommandation ainsi que le document source ;
- un descriptif des éventuels protocoles existants dans les pays étrangers ;
- la composition et une synthèse du vote et des commentaires du groupe de lecture ;
- la bibliographie présentée selon la norme de Vancouver, les références classées par ordre d'apparition dans le texte et appelées dans le texte par des numéros. Des exemples de présentation de références bibliographiques sont consultables à l'adresse suivante : http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

IV. CONFLITS D'INTÉRÊT

Les participants au processus d'élaboration des protocoles nationaux de diagnostic et de soins, rédacteurs du centre de référence et participants au groupe de travail, rempliront une fiche de déclaration d'intérêt. Ces fiches entrent dans la procédure de publication des déclarations d'intérêt sur le site internet de la HAS.

GROUPE DE TRAVAIL HAS

Les projets de protocole et de liste établis par le centre de référence font ensuite l'objet d'une discussion pluridisciplinaire sous l'égide de la HAS.

Un groupe de travail est constitué par la HAS, en lien avec le centre de référence, afin de finaliser le protocole de diagnostic et de soins et la liste des actes et prestations.

Outre le centre de référence, le groupe de travail (GT) comporte des représentants :

- ✓ des caisses d'assurances maladie,
- ✓ des associations de patients,
- ✓ des sociétés savantes des professions de santé impliquées dans la prise en charge de la maladie,
- ✓ et tout autre participant autant que de besoin.

Le recours à ce groupe de travail vise à s'assurer de l'acceptabilité des recommandations produites, auprès des malades concernés et de tous les professionnels participant à leur prise en charge.

Le GT se tient à la HAS sous la forme d'une réunion n'excédant pas la journée. La réunion sera précédée de l'envoi des projets de protocole de diagnostic et de soins et de liste des actes et prestations accompagnés d'un questionnaire à préparer pour la réunion. La validation de la discussion de ce GT est faite par l'accord que donne chaque membre au compte rendu de la réunion comportant la version finale du protocole et de la liste.

VALIDATION DE LA HAS

La version finale du protocole national de diagnostic et de soins ainsi que la liste des actes et prestations sont soumises à la Commission « Périmètre des biens et services remboursables (ALD) » avant validation finale par le Collège de la HAS.

ANNEXE : PROPOSITION DE MODÈLES DE PRÉSENTATION

1. Proposition de présentation de la recherche bibliographique

Sources consultées

Période de recherche

Langues retenues

Mots clés utilisés

Nombre d'études recensées

Nombre d'études retenues

2. Proposition de présentation de l'évidence scientifique des recommandations proposées

Recommandations	Source	Grade
Exemple : <i>Le bénéfice du traitement antihypertenseur est avant tout corrélé à la baisse des chiffres tensionnels quelle que soit la classe d'antihypertenseur utilisée.</i>	<i>Diagnostic et prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte HAS 2005</i>	Grade A

3. Proposition de questionnaire pour le groupe de lecture

VEUILLEZ DONNER UNE COTATION À CHACUNE DES PROPOSITIONS À L'AIDE DE L'ÉCHELLE SUIVANTE :

- . 1-2-3 CORRESPOND À UN DÉSACCORD (Cotation 1 : vous n'êtes pas du tout d'accord) ;
- . 4-5-6 CORRESPOND À UNE INDÉCISION ;
- . ET 7-8-9 CORRESPOND À UN ACCORD (Cotation 9 : vous êtes tout à fait d'accord).

VOUS DEVEZ RÉPONDRE PAR UN SEUL CHIFFRE A CHAQUE FOIS (vous ne devez pas donner une réponse intermédiaire entre deux chiffres).

VOUS POUVEZ NOTER VOS COMMENTAIRES ET SUGGESTIONS SUR PAPIER LIBRE (EN PRÉCISANT LE NUMÉRO DE RÉFÉRENCE DE L'ITEM).

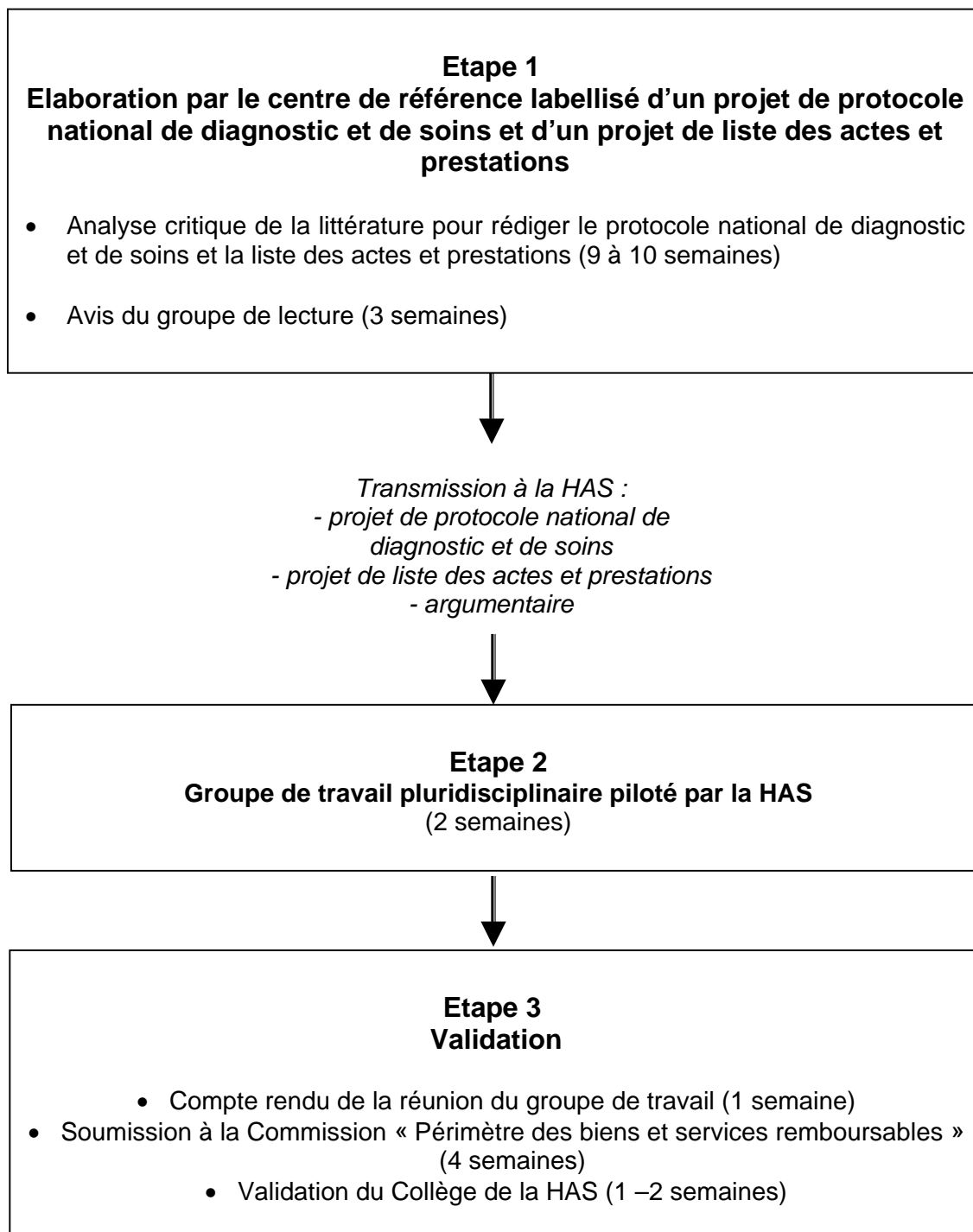
Exemple :

Êtes-vous d'accord avec la proposition de critères médicaux définissant la maladie ?

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Commentaires :

ANNEXE II : SCHÉMA SYNOPTIQUE ET DÉLAIS PRÉVISIONNELS DE RÉALISATION



Soit au total : 20 à 22 semaines.