

Démarche d'élaboration des référentiels de bon usage (protocoles thérapeutiques hors GHS) des médicaments en cancérologie – Organisation adoptée par l'INCa

La méthodologie d'élaboration des référentiels de bon usage a été élaborée conjointement par la HAS, l'AFSSAPS et l'INCa. Elle fait l'objet d'un document commun aux trois institutions, diffusé sur leurs sites Internet (www.e-cancer.fr, www.afssaps.sante.fr, www.has.sante.fr). Dans le domaine du cancer, l'INCa a souhaité préciser les modalités plus détaillées de mise en œuvre de cette méthodologie. C'est l'objet du présent document qui en décrit le déroulé opérationnel. Il est destiné aux différents experts intervenant dans l'élaboration des référentiels de bon usage pilotés par l'INCa.

I. Pilotage

L'INCa assure le pilotage opérationnel de l'élaboration des référentiels de bon usage concernant les médicaments de la liste hors GHS dont l'AMM comporte des indications de cancérologie (liste en *annexe 1*). L'AFSSAPS et la HAS sont associées tout au long de la procédure.

Le cas échéant, sur sollicitation de l'AFSSAPS ou de la HAS, l'INCa étudie également les éventuelles utilisations hors AMM en cancérologie des médicaments dont l'AMM ne comporte pas d'indication dans cette pathologie. De même, l'INCa sollicite l'AFSSAPS ou la HAS lorsque la situation inverse se présente (médicaments ou dispositifs médicaux indiqués en cancérologie utilisés hors cancérologie).

II. Méthodologie générale d'élaboration des référentiels de bon usage en cancérologie

La réflexion est envisagée par pathologie, et au sein de chaque pathologie, par organe concerné. Elle doit néanmoins conduire, pour en permettre l'utilisation en pratique par les professionnels, les établissements et les ARH, dans le cadre des contrats de bon usage, à la présentation de référentiels par molécule.

S'agissant de la pédiatrie, la mission Cancérologie pédiatrique de l'INCa coordonne, en lien avec le référent médicaments innovants, les travaux sur le médicament de cancérologie pédiatrique. Elle s'appuie sur les avis scientifiques d'un groupe nommé par l'Institut, composé d'experts de la spécialité, de pharmacologues pédiatres et de pharmaciens. Ce groupe travaille en interface avec le board de Cancérologie pédiatrique. Le travail est effectué selon la méthode générale élaborée conjointement par la HAS, l'AFSSAPS et l'INCa.

En tant que de besoin un ou des représentants de la mission Cancérologie pédiatrique et du groupe médicament oncopédiatrique participe au groupe médicopharmaceutique (cf. 2.2.a)) et inversement.

Le processus d'élaboration des protocoles thérapeutiques, **présentée de manière schématique en annexe 2**, comprend 4 phases successives : 1. Phase de ciblage des situations à évaluer ; 2. Phase de constitution des référentiels de bon usage ; 3. Phase de relecture et de validation institutionnelle ; 4. Phase d'actualisation.

Nota : Chacun des membres des différents groupes doit fournir et actualiser une déclaration d'intérêts, selon le modèle INCa fourni.

1. Ciblage des situations à évaluer

La procédure de ciblage comprend :

1.1 Recherche bibliographique + interrogation des structures ayant déjà élaboré des référentiels de bon usage selon une méthodologie de qualité satisfaisante, comprenant notamment l'interrogation des bases de données scientifiques

Lorsqu'un travail d'évaluation est identifié, celui-ci fait l'objet d'une analyse méthodologique concernant sa qualité d'élaboration. Une recherche complémentaire vérifie qu'aucune étude publiée depuis la date de réalisation de ce travail d'évaluation ne vient modifier les conclusions établies par ces structures.

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.

Le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche sont tracées. Les études doivent être présentées sous une forme qui en permette la critique méthodologique.

1.2 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 (par exemple lorsque celles-ci l'ont été par l'EMA),
- prendre en compte l'évaluation réalisée par la commission de la transparence en termes de place dans la stratégie thérapeutique, de service médical rendu et d'amélioration du service médical rendu par indication (en général prévue par l'AMM) ;
- définir des situations scientifiquement non acceptables qui correspondent notamment à des contre-indications, des indications qui ont été refusées par la commission d'AMM, un rapport bénéfice/risque non acceptable, 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, notamment par interrogation des bases de données de l'Afssaps et de l'EMA ;
- déterminer si les situations qui n'auraient pas conduit à une AMM pourraient justifier d'une prescription (exemple : médicaments ayant bénéficié d'ATUs de cohorte ou nominatives dans une indication et n'ayant pas obtenu l'AMM dans cette indication).

1.3 Interrogation des firmes sur les données scientifiques hors-AMM (rapports d'études et publications afférentes, résumés tabulés) qui pourraient être intégrées à la réflexion et sur leurs intentions en termes de demandes d'extension d'AMM.

1.4 Le cas échéant, une interrogation des associations de patients correspondantes

2. Définition des référentiels de bon usage

2.1 Principe

Sur la base de critères scientifiques d'aide à la décision pour l'élaboration des référentiels bon usage (**cf. grille de critères INCa en annexe 3**), les indications ciblées sont classées en 3 catégories :

- I. Autorisation de mise sur le marché (AMM)**
- II. Situations temporairement acceptables = Protocoles thérapeutiques temporaires (PTT)**
- III. Situations non acceptables = rapport bénéfices-risques défavorable.**

Un tableau détaillant ce que recouvrent les trois situations se trouve en **annexe 4**.

Un document à part, ne faisant pas partie du référentiel, présente, pour les « situations hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque », l'état des données disponibles, au moment de l'évaluation, sur les situations cliniques concernées.

2.2 Elaboration

a) Constitution par l'INCa d'un groupe de travail médico-pharmaceutique (GMP)

Composé :

- à parité de médecins et de pharmaciens reconnus pour leur implication et leur expertise dans le thème, la plupart étant proposés par les fédérations et structures ayant déjà élaboré des référentiels de bon usage de qualité ;
 - de représentants de l'AFSSAPS et la HAS
- et piloté par l'INCa.

Les conflits d'intérêts des experts sont identifiés au départ.

b) Synthèse interne INCa

L'INCa vérifie la validité des sources de données utilisées par ces fédérations et structures et réalise la synthèse des différents référentiels qu'elles ont élaborés.

c) Recherche bibliographique complémentaire et analyse critique

Une recherche bibliographique complémentaire est réalisée (essais contrôlés randomisés publiés dans la littérature, travaux d'évaluation concernant les produits ou les situations correspondantes NICE, HTA, recommandations et protocoles thérapeutiques ALD de l'Anaes/HAS, RBP de l'Afssaps, recommandations étrangères, recommandations FNCLCC, SFH, sociétés savantes, etc.).

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.

d) Travaux du groupe médico-pharmaceutique.

Ce groupe est chargé de réaliser, **pour chaque molécule** hors GHS de cancérologie, à partir notamment des travaux d'évaluation déjà réalisés et **sur la base de la grille de critères scientifiques INCa** :

- Des référentiels de bon usage des médicaments innovants définissant les protocoles thérapeutiques hors GHS prévus par le décret bon usage, répartissant les indications en 3 catégories : AMM, temporairement acceptable (protocoles thérapeutiques temporaires PTT), non acceptable ;
 - Des protocoles temporaires de traitement PTT rédigés sur les situations temporairement acceptables identifiées comme nécessitant des éclairages et recommandations particulières d'utilisation détaillées.
- La synthèse des référentiels existants et les données complémentaires, notamment les éléments fournis par les laboratoires, sont mises à disposition du groupe médico-pharmaceutique, ses membres étant soumis à un engagement de confidentialité concernant l'ensemble des données et travaux qui leur sont transmis par l'INCa.
 - Les investigations complémentaires et la rédaction des projets, sur la base de la grille de critères scientifiques INCa, sont réparties entre les membres du groupe, par sous-groupes « task force ».
 - Le groupe travaille ensuite essentiellement par échanges de mails, les différentes propositions étant centralisées par l'INCa, qui finalise les projets à soumettre aux boards, aux comités de lecture, à l'AFSSAPS et la HAS.

e) Mobilisation des boards scientifiques par pathologie de l'INCa sur les stratégies de prise en charge des cancers

A partir des recommandations de bonne pratique actuelles (en particulier littérature internationale, communications congrès internationaux, recommandations nationales INCa, AFSSAPS, ex-ANAES, HAS, SOR, NICE, NCI), le board :

- s'assure de la cohérence de la prise en charge globale du patient (notamment associations chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, cohérence avec les SOR, Thésaurus, RBP). Il étudie également si possible les « niches » pour certains produits ou protocoles (gériatrie, grossesse, cancers rares, nième ligne, intolérances, etc.) ;
- identifie le cas échéant des besoins d'établissement d'un PTT rédigé, où la prescription est scientifiquement justifiée compte tenu de conditions particulières d'inclusion, d'exclusion, de surveillance à respecter.

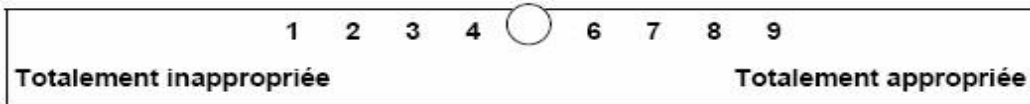
3. Relecture et validation institutionnelle après soumission aux firmes pharmaceutiques concernées

- L'INCa constitue des comités de lecture par pathologie + un comité de lecture pédiatrique, auxquels sont soumis les projets de référentiels de bon usage et PTT rédigés. Les experts relecteurs s'attacheront en particulier à identifier les éventuelles « niches » qui n'auraient pas été évaluées en amont.

En pratique, la relecture comporte 2 phases :

- Une première phase pendant laquelle :
 - les membres du comité de lecture consulté adressent (par mail) à l'ensemble du comité de lecture et au coordinateur INCa leurs remarques et suggestions éventuelles (argumentées) sur les propositions que celui-ci leur aura adressées ;

- ils échangent (par mail) sur ces remarques au sein du comité de lecture. Le coordinateur INCa assure l'interface avec le groupe médico-pharmaceutique.
- Une deuxième phase de « cotation », selon la règle décrite par la méthode du « consensus formalisé » publiée par la HAS. (sur le site de la HAS, paragraphe 2.3). Il s'agit pour chaque membre de coter son avis, pour chaque situation, sur une échelle numérique discontinue graduée de 1 à 9 :
 - la valeur 1 signifie que selon le relecteur, la proposition est totalement inappropriée (ou non indiquée, ou non acceptable) ;
 - la valeur 9 signifie que selon le relecteur, la proposition est totalement appropriée (ou indiquée, ou acceptable) ;
 - les valeurs 2 à 8 traduisent les situations intermédiaires possibles, la valeur « 5 » correspondant à une indécision de la part du relecteur.



- La validation institutionnelle INCa / AFSSAPS / HAS intervient après soumission :
 - au GTOH¹ ;
 - au comité de qualification de l'AFSSAPS ;
 - aux firmes pharmaceutiques des projets concernant leurs produits (validation tacite sous 2 semaines) ;
 - et avis (non-veto) de la Commission d'AMM (placée auprès de l'AFSSAPS) et de la Commission de la transparence (placée auprès de la HAS).

4. Actualisation et nouveaux référentiels

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 :

- Nouvelles indications AMM/LPP ;
- 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 OMEDIT², des ARH ou de la CNAMTS.

De même que pour la phase de validation, chaque actualisation fait l'objet d'une relecture et d'une validation institutionnelle.

¹ Groupe de Travail en Onco-Hématologie de l'AFSSAPS, qui prépare les dossiers onco-hémato de la commission d'AMM

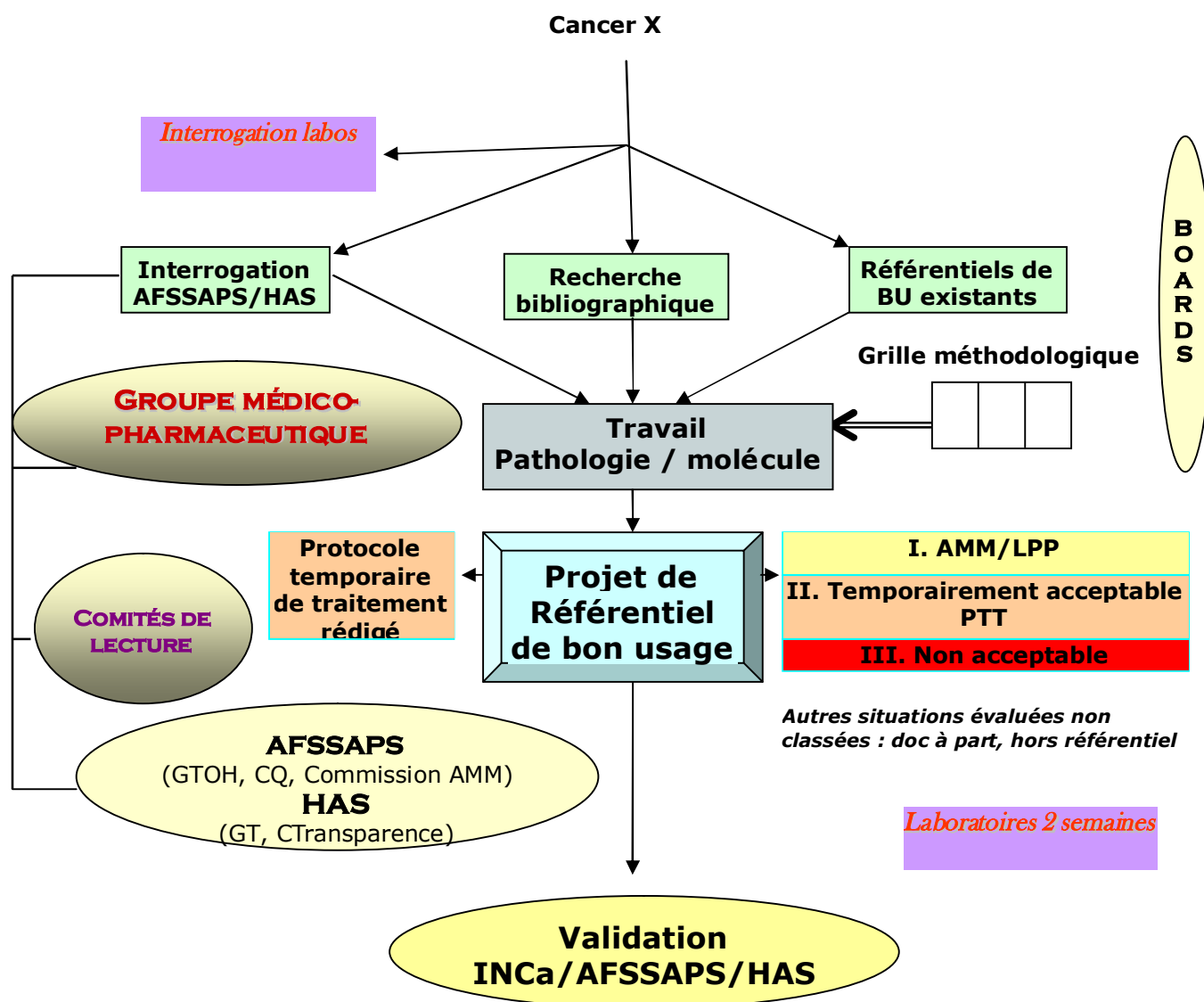
² Observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques OMEDIT, présents sur l'ensemble du territoire, régionaux ou interrégionaux.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des médicaments de la liste hors GHS utilisés en cancérologie

Cf. fichiers Excel joints

Annexe 2 : Présentation schématique de la démarche d'élaboration des référentiels de bon usage à l'INCa



Annexe 3 : Grille INCa de critères scientifiques d'aide à la décision pour l'élaboration des RBU médicaments liste hors GHS

Grille élaborée à partir des grilles utilisées par la FNCLCC, le groupe Juste prescription/CEDIT/COMEDIMS, la commission des pharmaciens de CHU, l'OMIT Bretagne Pays de la Loire, les HCL et la FSH. Cette grille comporte des critères scientifiques sur lesquels pourront s'appuyer l'INCa, l'AFSSAPS et la HAS dans le cadre de l'élaboration des PTT médicamenteux. Elle ne constitue pas en tant que telle les protocoles thérapeutiques prévus par le décret mais un guide d'aide à leur élaboration

	Situations acceptées	Situations potentiellement éligibles pour un protocole thérapeutique tel que prévu par le décret relatif aux contrats de bon usage (PTT)	Situations a priori refusées
Population-cible importante	<p>AMM Prise en compte des avis de la HAS (Commission de la transparence) et des Rappe</p>	<p><u>Preuve scientifique établie (exigée lorsqu'il existe plusieurs alternatives thérapeutiques à rapport bénéfices-risques et / ou coût-efficacité équivalent) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Avis favorable de la commission d'AMM de l'AFSSAPS ou du CHMP de l'EMA sur l'extension d'indication - Anticipation d'extension d'AMM sur données motivées : au moins une étude randomisée de forte puissance et pouvant être considérée comme pivotale pour une demande d'AMM, avec un rapport bénéfice/risque non inférieur au traitement de référence, publiée dans des conditions en permettant la critique méthodologique sans contradiction interne ou avec les résultats des autres études de même niveau, notamment : <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cas général</i> : Méta-analyse d'essais cliniques randomisés, Etude de phase III randomisée avec rapport bénéfice/risque cliniquement pertinent. - <i>Cas particulier en cancérologie</i> : nouvelle association médicamenteuse non encore reconnue par l'AMM, lorsque le rapport bénéfice/risque, évalué par une étude de phase III, est au moins égal à celui des schémas thérapeutiques précédents, évalués dans une étude de phase III - Preuve scientifique d'efficacité étayée par plusieurs études cliniques convergentes de forte puissance publiées dans des conditions en permettant la critique méthodologique. <p><u>Niveau de preuve important (exigée lorsqu'il existe au moins une alternative thérapeutique à rapport bénéfices-risques et / ou coût-efficacité équivalent) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude de phase III sans gain sur la survie mais avec amélioration de la qualité de vie - Plusieurs études de phase II, Cohortes, toutes convergentes - Communication orale à un congrès international, avec comité scientifique de lecture (ASCO, ESMO, ASTRO, San Antonio.....) de plusieurs études convergentes randomisées avec documentation pertinente - Adaptation thérapeutique lorsqu'il existe une CI majeure au traitement de référence, basée sur au moins une étude de phase II (ex : en cancérologie, autres associations, autres lignes) ou adaptation posologique sur avis d'experts. - Avis publiés de groupes scientifiques appuyés sur une méthodologie de type Evidence Based Medicine <p><u>Niveau de preuve pouvant être considéré comme acceptable après consensus d'experts, lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique à rapport bénéfices-risques et / ou coût-efficacité équivalent</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Communication orale à un congrès international avec comité scientifique de lecture (ASCO, ESMO, ASTRO, San Antonio.....) d'une étude randomisée avec documentation pertinente permettant la critique méthodologique, non contradictoire avec d'autres études valides - Ligne x – 1 : si phase II randomisée concluante 	<p>Contre-indications et non-indications</p> <p>notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - absence d'efficacité démontrée dans la littérature, - usage dangereux démontré ou admis par les experts, - Association/ posologie différente non validée - Traitement ciblé sans mise en évidence de l'expression de la cible (ex : Herceptin, Erbitux)

	Situations acceptées	Situations potentiellement éligibles pour un protocole thérapeutique tel que prévu par le décret relatif aux contrats de bon usage (PTT)	Situations a priori refusées
Population-cible étroite ou orpheline (« niches » : pédiatrie, gériatrie, cancers rares, xième ligne, etc.)		<p><u>En l'absence d'alternative thérapeutique à rapport bénéfices-risques et / ou coût-efficacité équivalent</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude randomisée de phase II publiée avec rapport bénéfice/risque positif - Etude de phase II avec rapport bénéfice/risque équivalent - Plusieurs études de phase II a ou b convergentes, Etudes de séries de cas probantes - Série rétrospective, cohorte, méta-analyse - Avis publiés de groupes scientifiques appuyés sur une méthodologie de type Evidence Based Medecine 	Utilisation relevant d'une contre-indication, ou d'une mise en garde/précautions d'emploi.

Annexe 4 : Tableau synoptique du classement des situations en 3 catégories.

I. Indications	II. Situations temporairement acceptables	III. Situations non acceptables
<ul style="list-style-type: none"> - AMM - LPP 	<p>- Rapport bénéfice/risque acceptable :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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*. <p><i>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.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • selon un accord professionnel (consensus formalisé) 	<ul style="list-style-type: none"> - démonstration de l'absence d'efficacité dans la littérature (non-indication démontrée) ; - usage dangereux démontré (risque de perte de chance) ; - rapport bénéfice/risque « non acceptable » ou « défavorable ». - études non transposables à la pratique française

* 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.

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 rares³ 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.

Dans le cadre des situations compassionnelles (extrême recours [x^{ième} 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 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.




Annexe 5 : Trame de présentation des référentiels de bon usage en cancérologie

A. PRÉSENTATION PAR PATHOLOGIE

Référentiels de bon usage hors GHS en cancérologie Cancers X

CANCERS X	I	II	III
MEDICAMENT 1 : Libellé 1 Libellé 2 ...		X	X
MEDICAMENT 2 Libellé 1 ...			X
Etc.			

MEDICAMENT 1

	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: NOM COMMERCIAL: LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM :	Classe ATC : Codes UCD : Présentations : Prix CEPS JO
	Version : 1 Date : Décembre 2006 Date de révision : Historique des modifications :	

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

- Libellé
- Libellé
- ...

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

- Libellé 1
- Libellé 2...

Etc

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Libellé 3
- Libellé 4 ...

Etc

ARGUMENTAIRES

ARGUMENTAIRE SUR LES SITUATIONS ACCEPTABLES TEMPORAIREMENT (II)

- Libellé 1

- **Lorsque nécessaire, précisions éventuelles** sur les posologies, associations, modalités de ciblage des patients, précautions, etc.
- **Argumentaire rédigé**
Etudes réalisées, méthodologie, protocoles utilisés, puissance, résultats, niveaux de preuve éventuels, convergences ou divergences, etc

- **Libellé 2**

Etc

Résumé tabulé des principales études

Références bibliographiques (liens hypertexte vers les abstracts)

ARGUMENTAIRE SUR LES SITUATIONS NON ACCEPTABLES (III)

- **Libellé 3**

- **Argumentaire rédigé**
Etudes réalisées, méthodologie, protocoles utilisés, puissance, résultats, niveaux de preuve éventuels, divergences, etc

- **Libellé 4**

Etc

Références bibliographiques (liens hypertexte vers les abstracts)

**SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNEES NE PERMET PAS
L'EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE**

- **Libellé 5**

Etat des connaissances, études en cours sur les situations étudiées par le groupe non classées dans l'une des trois catégories

Références bibliographiques (liens hypertexte vers les abstracts)




Etc.

MEDICAMENT 2

ETC.

B. PRÉSENTATION PAR MOLÉCULE

Nota : sera réalisée à partir des fiches établies par pathologie

 <p>INSTITUT NATIONAL DU CANCER</p>	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE: NOM COMMERCIAL : LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM :</p>	<p>Classe ATC : Codes UCD : Présentations : Prix CEPS JO</p>
	<p>Version : 1 Date : Décembre 2006 Date de révision : Historique des modifications :</p>	 <p>HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</p>

I. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

	Code
Libellé	6 Digestif
Libellé	1 Poumon
Libellé	5 Gynéco

II. SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES

	Code
Libellé 1	3 Hémato
Libellé 2	4 Sein
	2 SNC

Libellé 1

Précisions éventuelles sur les modalités d'utilisation

Argumentaire rédigé

Etudes réalisées, méthodologie, protocoles utilisés, puissance, résultats, niveaux de preuve éventuels, convergence, etc

Libellé 2

Etc.

Résumé tabulé des études

Références bibliographiques (liens hypertexte vers les abstracts)

III. SITUATIONS NON ACCEPTABLES

	Code
Libellé 3	9 ORL
Libellé 4	10 Uro
Libellé 5	7 Muscul.
Libellé 6	8 Dermato

Libellé 3

Argumentaire rédigé

Etudes réalisées, méthodologie, protocoles utilisés, puissance, résultats, niveaux de preuve éventuels, convergence, etc

Libellé 4

Etc.

Références bibliographiques (liens hypertexte vers les abstracts)

SITUATIONS HORS-AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNEES NE PERMET PAS L'EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Libellé 1 :

Etat des connaissances, études en cours sur les situations étudiées par le groupe non classées dans l'une des trois catégories

Références bibliographiques (liens hypertexte vers les abstracts)

Libellé 2 :

Etc.