

# 1<sup>er</sup> Congrès AMR du 3 Novembre 2020

AFAF - CR Jean-François Joguet, Juliette Dieusaert

## Introduction : Nathalie Triclin (Présidente)

Rappel du positionnement des actions d'AMR dans le cadre du **3<sup>ème</sup> Plan Maladies rares** sur la période 2018-2022 doté de plus de 750 M€ avec pour principaux objectifs :

- Réduire l'errance diagnostic au plus vite
- Renforcer les Filières de Santé et les Centre de Référence (CRMR)

Prise en compte du contexte COVID avec réalisation d'une enquête sur la gestion de la crise sanitaire auprès des associations maladies rares (2000 patients contactés) ; quelques chiffres :

- 100% des télé-consultations ont été maintenues
- **30% des RV paramédicaux** ont été assurés pendant le confinement dont **15% seulement en présentiel**
- 30% ont pu avoir une prescription médicale par mail
- 36 cas de covid ont été identifiés parmi les personnes atteintes de maladies rares avec **seulement 6 cartes d'urgence** utilisées (les 2/3 ne connaissent pas ces cartes d'urgences - constat d'une sous information sur cette carte)
- 50% des patients n'ont pas reçu d'infos/gestion recommandations
- 60% ont reçu des recommandations des CR qu'ils ont jugées très utiles.
- 3 % seulement des patients interrogés ont fait appel à « Maladies infos services ».

Volonté de poursuivre la recherche de soutiens politiques et financiers

Mobilisation pour une démarche à l'échelle européenne : importance d'EURORDIS

**Participation de différents intervenants** : Tour de table + Table ronde sur les thèmes « Après la crise épidémique du COVID 19, quelles opportunités pour les maladies rares » et « Faire des maladies rares une priorité nationale, avancées et perspectives ».

## **1-Philippe Berta, président du groupe Maladies Rares à l'assemblée nationale (député du Gard, généticien et chercheur)**

### **Constat du retard pris par la Recherche en France :**

- Passage du 4ème au 8ème rang mondial en 10 ans.
- Perte d'attractivité pour les chercheurs ; les jeunes sont démotivés
- Déficit dans le partenariat Privé/ Public qui a fait ses preuves à l'étranger.

### **2 textes législatifs néanmoins en cours :**

- **Loi de programmation 2020- 2030 (déjà adoptée)** avec l'affectation d'une enveloppe de 25 milliards sur 10 ans + 6 milliards de plan de relance, tout cela pour mieux payer les chercheurs et créer 7000 postes.
- **Loi bioéthique** : le texte doit revenir au Sénat en 3<sup>ème</sup> lecture et concerne entre autres sujets le diagnostic néonatal avec tests génétiques. Le projet n'avance pas vite ! La France est en retard par rapport à l'Australie à titre d'exemple : 3,3 jours pour poser un diagnostic !!

### **Autres remarques et points de vue liés à l'expérience COVID :**

- elle permettra sans doute de faciliter une mise en œuvre plus rapide des essais cliniques ; attention néanmoins à leur démultiplication qui, par manque de cohérence, pourrait générer des pertes de temps et d'argent.
- elle a démontré que la France n'a plus les matériels de soins suffisants et qu'il serait de bon goût de produire des médicaments sur le territoire
- elle a contribué à décrédibiliser le monde médical et la recherche avec des pseudo scientifiques sur les plateaux télé et des journalistes / animateurs souvent inconscients de la portée de leurs propos.
- elle permet d'entrevoir la nécessité d'une structure permanente du type Haut Commissariat au Conseil scientifique d'autant plus que d'autres virus sont à attendre...

## **2-Ana Rath, Directrice et directrice scientifique ORPHANET**

Les Maladies Rares représentent 10 fois plus de malades que ceux touchés par la COVID et l'idée est de s'inspirer de la démarche menée contre le VIRUS :

développer les recherches au niveau international, partager les Bases de Données pour gagner en efficacité.

Il est essentiel d'être attentifs à l'éventuelle « dé-priorisation » des Maladies Rares dans le contexte actuel.

### **3 - Anne Sophie Lapointe, Cheffe de projet adjoint Mission Maladies Rares à la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins)**

- Rappel du positionnement des différents Plans « Maladies Rares » : les 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> ont concerné successivement la création des Centres de Compétences puis leur organisation. Le 3<sup>ème</sup> concerne en priorité le « Partage des données et des connaissances et le Diagnostic ».
- Constat d'une activité clinique moins importante actuellement que lors du 1<sup>er</sup> confinement avec une forte augmentation du nombre de télé-consultations ; celles-ci devant se développer compte tenu des difficultés de déplacement.
- Une volonté :
  - ° **Mener les Appel à Projets** jusqu'au bout et ne pas les arrêter en raison du COVID : à fin Octobre 2020 :
    - 178 Appels à projet ont été formulés
    - 98 projets ont été déposés par 19 Filières de Sante
    - 110 projets de type (ETP- Education Thérapeutique du Patient) ont été déposés dont 70 mêlent « présentiel et virtuel »
  - ° **Développer les PNDS** (Protocoles Nationaux de Diagnostic et de soins)
    - 400 PNDS pour 7000 maladies rares
    - 30 K€ pour un PNDS + 15 K€ pour sa réactualisation
    - Problème de la transition « Enfants vers Adultes »
    - Financement : plus de 90 % des fonds déjà débloqués fin 10/2020 (137,5 M€)
  - ° Poursuivre l'enrichissement de la **BNMR** (Banque Nationale Maladies Rares)
  - ° gérer au mieux les **Plates Formes « Maladie rares »** ; 10 en Métropole et 4 en Outre-Mer.

#### **4-Véronique Paquis, Directrice du Laboratoire de génétique chromosomique et génétique moléculaire au CHU de NICE (ex CS AFAP)**

- Les recherches « COVID » ont ralenti les recherches « Maladies rares » mais des financements vont être débloqués dans le cadre des différents plans nationaux : PIA (Plan d'investissement d'Avenir) PRR (Plan prioritaire de Recherche) : 80 M€ pour les Maladies rares
- Confirmation des liens étroits entre « Soins » et « Recherche » et traduction à travers les IHU (Instituts Hospitalo-Universitaires) qui regroupent au sein d'un CHU des équipes de chercheurs soignants et entreprises autour d'une thématique clinique unique ( ex : Maladies rares) . 6 IHU ont été créés dans le cadre du PIA.
- Volonté de créer des Bases de données fiables, pertinentes et inter-opérables pour mieux gérer les Maladies Rares et faciliter la recherche ; budget 16M€.
- Participation au Plan européen EJP maladies rares : programme européen de très grande envergure sur les maladies rares lancé en janvier 2019 : l'*European Joint Programme on Rare Diseases* (EJP RD). Il réunit des partenaires de recherche, des agences de financement, des hôpitaux, des fondations et des associations de patients issus de 35 pays. Coordonné par l'Inserm, ce programme est destiné à créer un environnement extrêmement favorable à la recherche, pour coordonner les travaux et accélérer le développement de médicaments. Cofinancé par la Commission européenne et les Etats membres pour cinq ans, l'objectif est déjà de le pérenniser.
- 2021 SHS et maladies rares (SHS sciences humaines et sociales) - merci à la Fondation MR de soutenir le développement des SHS.
- Nécessité d'améliorer la coopération public-privé
- Constat d'une synergie plus positive que dans le passé entre tous les acteurs maladies rares
- Attente de financements en matière de Recherche Fondamentale au-delà du 3<sup>ème</sup> Plan MR.

#### **5-Pr Jean Pouget - Vice-Président du 3ème plan maladies rares (Centre Référence neuro-musculaire - Marseille), animateur de la filière FILNEMUS**

- Constat regrettable d'une rupture de soins notamment pour les gestes urgents dans les maladies rares car priorisation des patients COVID dans les hospitalisations
- Des solutions palliatives sont proposées : Téléconsultations ; mais insuffisant
- Maladierare suppose comorbidité : les CR doivent mener une action d'information auprès des urgentistes et réanimateurs (ex CRNG-Alexandra Dürr, Claire Ewenzyck - réseau neuro à la Pitié en lien avec réanimateurs)
- Les ATU doivent être maintenues
- Bravo à la DGOS pour le maintien de ses actions : PNDS et ETP progressent
- Rappel du déploiement du Plan « France Médecine Génomique 2025 » (au ralenti en période COVID) qui doit en particulier permettre de combattre l'Errance diagnostique avec mise en œuvre d'un séquençage à très haut débit
- Confirmation de l'importance d'un « observatoire du diagnostic » ; la BNMR doit évoluer et des experts doivent être identifiés pour analyser les données recueillies.
- Optimisme et espoir pour un 4ème plan Maladies Rares qui serait orienté « traitements » !

## **6-Catherine Raynaud - Présidente du Comité maladies rares au LEEM (entreprises du médicament) ; Directrice de Affaires publiques chez PFIZER France**

- Le Comité travaille en étroite collaboration avec les Associations, la Fondation Maladies Rares, les professionnels de Santé, les académiques.
- Son objectif est de relever ENSEMBLE les défis économiques, sociétaux et scientifiques posés par les maladies rares.
- Un book « maladies rares » a été constitué et reprend toutes les spécificités du domaine.
- Le Comité a 3 priorités :
  - ° favoriser la recherche scientifique et l'innovation
  - ° diminuer l'errance diagnostique
  - ° construire un nouveau modèle économique adapté aux MR

- Tout ceci s'inscrivant dans une logique de partenariat fort « Privé/Public »
- 89 essais cliniques concernant les MR sont actuellement en cours en France

## **7-Marie-Pierre Bichet, vice-présidente AMR**

- Regret quant à la faible utilisation des outils d'information ; la Plate-Forme MRIS (Maladies Rares Info Services), le portail ORPHANET sont sous-utilisés
- Rappel de l'opportunité offerte en matière de « télé prestations » pour bénéficier de l'Expertise
- Félicitations adressées aux Associations qui ont globalement bien travaillé pour informer les malades dans le contexte COVID
- Inquiétude néanmoins sur la bonne dispensation des soins dans la période actuelle
- Félicitations également pour les actions de la DGOS : développement des ETP et PNDS
- Des efforts doivent être effectués pour informer les médecins généralistes qui, manifestement, connaissent très peu les Maladies Rares.
- Attente d'un prochain « Observatoire des traitements » en sachant que 95% des malades restent malheureusement en errance thérapeutique.

## **8-Christian Cottet, Directeur général AFM**

- S'agissant de la période COVID, 5 points apparaissent fondamentaux :
  - ° inciter fortement les malades à se protéger et à respecter les consignes
  - ° être conscients que ces malades ont besoin d'informations d'où l'intérêt de conserver des liens avec eux pour répondre à leurs questions
  - ° se rapprocher des filières de santé
  - ° maintenir les soins courants et interventions d'urgences avec intervention si nécessaire des associations de malades
  - ° porter les bons messages aux urgentistes pour que la maladie rare ne soit pas considérée comme facteur péjoratif dans l'accès aux soins intensifs ou à la réanimation.

- Préconisation de mise en place d'un Observatoire du diagnostic qui doit être un réel objectif
- Constat d'un retard significatif dans l'exécution du Plan « France Médecine Génomique 2025 » : en 2016, traitement prévu de 230.000 génomes par an avec 12 plateformes de séquençage à très haut débit ; en 2020 il y en a 2 ! avec 2 CR de résultats !! le chantier reste immense !
- Faire avancer le dépistage néonatal génétique en France, par ex l'amyotrophie spinale.
- Annonce de 40 projets en cours de Thérapie Génique en sachant que les premières expériences datent de 10 ans et que certaines ont été des échecs.

## 9\_Yann le Cann ; Directeur Général EURORDIS

- Rappel de la nécessité d'une Recherche Européenne voire mondiale sur les Maladies rares. EURORDIS regroupe 932 associations présentes dans 73 Pays
- Confirmation du projet Rare 2030 : étude prospective et participative pour réfléchir sur la situation des personnes vivant en Europe avec une maladie Rare (30 Millions de malades)
- EURORDIS fait la promotion de soins holistiques à destination des malades (prise en compte de la Globalité de l'être humain : physique, émotionnel, mental et spirituel)
- Information quant à l'existence d'un grand Plan Cancer Européen avec risque d'un oubli des Maladies Rares. La France doit profiter de sa présidence de l'Union Européenne au 1<sup>er</sup> semestre 2022 pour faire valoir ses positions et préparer la validation du Plan Maladies Rares 2023.

## Conclusions des échanges

- Développer davantage les 3 axes : dépistage, médecine préventive et traitement
- Avancer dans la démarche de « Partage » sur tous les plans entre les académiques, les équipes de recherches publiques et privées, les communautés de patients, et sur l'enrichissement des Bases de données de santé.
- Travailler sur la réduction du délai de diagnostic.

- Poursuivre dans la recherche de financements en sachant que la collecte TELETHON 2020 sera sans doute réduite de 35M€ par rapport à celle de 2029 (86M€) dans le contexte COVID
- Espérer que le 4ème plan MR ne concernera plus que les traitements !

## Atelier Parcours de vie

### 1- Comment améliorer la prise en charge par les PNDS et les ETP

PNDS : Protocoles nationaux de Diagnostic et de Soins (*un PNDS est en cours pour l'AF*)

ETP / Education Thérapeutique du Patient

Les PNDS écrits 400 sur 7000 maladies rares - Pas assez utilisés ni connus des MG- Donc améliorer la diffusion aux soignants dont les MG

ETP pour les patients familles et fratries 110 programmes - ralentir l'évolution et plus d'autonomie

Place centrale des assos dans la gouvernance des filières et dans les programmes ETP

### 2- Autonomie maladies rares dont les compagnons maladies rares

Pour l'instant en Nouvelle Aquitaine, 7 compagnons

Voir : Accompagnement [www.compagnonsmaladiesrares.org](http://www.compagnonsmaladiesrares.org)

Clément Pimouget [cpimouquet@maladiesrares.org](mailto:cpimouquet@maladiesrares.org)

### 3-Liens Centres experts et MG

Peu de MG ont des infos dans les maladies rares- Les centres experts ne sont pas connus des soignants de proximité !

Développer des réseaux maladies rares par régions et passer par celui-ci pour informer les soignants de proximité

En Occitanie, création d'une plateforme maladies rares, expérimentale et qui fonctionne très bien-[contact@resau-maladies-rares.fr](mailto:contact@resau-maladies-rares.fr) / 04 67 57 05 59

Plateforme d'infos sur les maladies rares, un n° de tel unique quand on est confronté à une maladie rare, structuration en cours d'infirmières coordinatrices entre médecine de ville et médecine Hospitalière

Voir aussi PRIOR plateforme maladies rares Angers

#### **4- Comment sensibiliser aux maladies rares MDPH Pharmacies MG etc Dr Jeanne-Sophie Giraudet ORPHANET**

Maladies rares : 1 personne sur 2000, Soit 3 à 4 millions de personnes en France

Inculquer auprès des soignants confrontés à une énigme de diagnostic « *Et si c'était une maladie rare* »

C'est une maladie rare : qu'est-ce que je peux faire, où trouver de l'info, comment l'accompagner

Avoir le réflexe ORPHANET et la plateforme maladies rares Paris 14.

## **Atelier Accès aux traitements**

### **Principaux Participants :**

**Hélène GAILLARD (HG) :** Vice-Présidente AMR et Présidente de l'AMFE (Association Maladie Foie Enfants)

**Jean-Pierre THIERRY :** Conseiller médical France Assos Santé

**Christophe DUGUET (CD) :** Directeur des Affaires Publiques AFM Téléthon

**Pascale de LONLAY (PDL) :** Responsable de la filière G2M, coordinatrice de Centre expert (AP HP)

**Benoit MARIN (BM) :** PUHP (Professeur des Universités, Praticien Hospitalier) Adjoint à la sous-direction « Politique des produits de santé, Qualité des pratiques et des soins » de la DGS.

**Introduction :** Rappel de la procédure permettant de disposer d'un médicament ne bénéficiant pas d'une AMM (Autorisation de mise sur le Marché) : l'**ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation)**, spécificité française créée en 1994 pouvant se présenter sous 2 formes :

- **L'ATU dit de Cohorte** qui concerne un groupe de patients et qui est délivrée dans l'attente de l'OCTROI d'une AMM dont la demande a été déposée ou que le demandeur (laboratoire exploitant) s'engage à déposer dans un délai déterminé. Cette ATU est délivrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) pour une durée d'1 an éventuellement renouvelable.
- **L'ATU nominative** délivrée sous la responsabilité d'un médecin pour un seul malade nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche bio médicale. La sécurité et l'efficacité du médicament doivent être fortement présumées en l'état des connaissances scientifiques ; il peut s'agir d'un médicament importé. La demande d'ATU est adressée à l'ANSM par le responsable de la pharmacie hospitalière.

Le recours à cette ATU a été retreint de manière à éviter la démultiplication des demandes.

- La liste des ATU de cohorte et le référentiel des ATU nominatives sont consultables sur le site Internet de l'ANSM
- Les médicaments bénéficiant d'une ATU sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Depuis la récente loi de financement de la SS, c'est le FFIP (Fond de Financement de l'Innovation Pharmaceutique) qui prend en charge les dépenses de médicaments bénéficiant d'une ATU.
- Pour la fixation des prix des médicaments : validation par la CT (Commission de transparence) de la HAS (Haute autorité de Santé)
- Depuis 2019, il est à souligner que les ATU sont ouvertes aux extensions d'indications et plus seulement aux premières indications de traitement d'une spécialité pharmaceutique.
- L'accès précoce aux médicaments est très avancé en France. Aux Etats Unis et dans beaucoup de pays d'Europe, seule l'accès nominatif aux médicaments est possible. Aux Etats Unis le traitement est financièrement à la charge du malade !
- A noter la forte influence américaine sur les coûts des médicaments.

## Les enjeux actuels de la refonte des ATU :

- Le dispositif des ATU devient aujourd'hui illisible et extrêmement complexe pour les entreprises du médicament en raison des constantes évolutions législatives (3 en 5 ans) ; c'est en particulier les cas au niveau financier ex : au-delà d'un CA de 30M€, le cout d'un médicament est plafonné à 10 000 € par patient et par an.
- **De nouvelles dispositions sont à prévoir pour 2021** : il s'agira de supprimer les ATU et de passer d'une part à un **dispositif « d'accès précoce aux médicaments »** supposant le positionnement préalable d'un industriel et d'autre part à un **dispositif « d'accès compassionnel »** sans logique industrielle immédiate dans la mesure où les essais cliniques ne sont pas assez avancés.
- Ces dispositions supposent l'importance majeure du développement des essais cliniques permettant aux industriels de se positionner. Dans cette logique, l'intervention d'associations de malades après des industriels pour leur permettre d'identifier des indicateurs pertinents d'efficacité des médicaments paraît essentielle.
- L'ANSM et la HAS resteront les structures décisionnaires quant à l'attribution des accès aux médicaments ; l'objectif est à la fois de simplifier les procédures d'instruction et de rechercher des sources d'économie.

## Utilisation de médicaments hors AMM

- Il s'agit d'une démarche très ancienne et qui concerne tout particulièrement les maladies rares.
- Cette utilisation est conduite sous réserve des conditions suivantes :
  - ° pas d'autre alternative thérapeutique
  - ° disponibilité de données scientifiques acquises
  - ° information complète du patient
- Elle prend effet :
  - ° beaucoup pour les maladies touchant les enfants
  - ° lorsqu'il s'agit d'utiliser d'anciens médicaments qui ont montré leur efficacité dans le passé
  - ° lorsque les marchés pouvant être concernés sont trop étroits pour les industriels

- lorsque le médicament est difficile à protéger (utilisation de molécules non propriétaires).
- Elle peut intervenir dans des situations très différentes :
  - utilisation ou non de molécules propriétaires
  - production couteuse ou non du médicament
  - dispensation en environnement hospitalier ou en ville
  - avec effets mesurables ou non
  - selon des niveaux de preuves scientifiques variables
- Elle ne fait théoriquement l'objet d'aucun remboursement mais certains pharmaciens ou praticiens peuvent prendre quelques libertés
- Des essais de clarification sur l'utilisation des médicaments hors AMM sont promis depuis 15 ans mais la situation reste confuse :
  - création de la RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) suite à l'affaire du Mediator en 2011
  - création de la notion « d'accès compassionnel pour Maladies Rares » dans le cadre du prochain PLFSS (Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale); on parlera d'Autorisation Compassionnelle (en remplacement de l'ATU nominative) soumise à la validation des Centres de Compétences et d'un Cadre de Prescription Compassionnelle qui fixera les modalités de remboursement des traitements.

### **Enjeux des ruptures de stocks de médicaments**

- Ces ruptures ne sont malheureusement pas exceptionnelles dans la mesure où 80 % des substances utilisées sont fabriqués en Inde ou en Chine avec des problèmes divers de transport et de concurrence internationale.
- Pour gérer cette situation de rupture :
  - utilisation de génériques
  - mise en œuvre de procédés biotechnologiques
  - achat de matières premières pour fabrication locale
  - grosse anticipation sur les stocks
- Ceux-ci requièrent souvent l'intervention de l'ANSM et de l'AGEPS (Agence générale des Equipements de Santé). Les Filières de Santé peuvent également intervenir.

### **Précisions sur le PLFSS (Projet Loi de Finance de la SS) 2021 et le PNMR3**

- Confirmation de la présentation du nouveau dispositif d'accès compassionnel
- Mise en place prévue des « Observatoires des médicaments »
- Chaque Filière de Santé doit créer un « observatoire des traitements » avant fin 2020 avec 2 missions
  - ° repérer les molécules en cours de développement
  - ° recenser toutes les pratiques de prescription hors AMM
- Il ne reste qu'à attendre le vote de la Loi et la sortie de ses décrets d'application.