

2011 - 2014

Plan national maladies rares

Qualité de la prise
en charge,
Recherche, Europe :
une ambition
renouvelée

Axes,
Mesures,
Actions



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'ÉCONOMIE,
DES FINANCES
ET DE L'INDUSTRIE

MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA COHÉSION
SOCIALE

MINISTÈRE DU TRAVAIL
DE L'EMPLOI
ET DE LA SANTÉ

Axe A : Améliorer la qualité de la prise en charge du patient _____ **4**

A-1	Améliorer l'accès au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de maladie rare	5
A-1-1	Structurer des filières « maladies rares »	5
A-1-2	Donner à la biologie toute sa place au côté de la clinique	6
A-1-3	Développer les approches à haut débit (CGH et séquençage) dans le cadre des plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi	7
A-1-4	Coordonner les structures « maladies rares » par un système d'information unique	8
	FOCUS : La banque nationale de données maladies rares	9
A-1-5	Favoriser le développement de la télémédecine dans la prise en charge des maladies rares	11
A-1-6	Améliorer les dispositifs de dépistage et de diagnostic intéressant les maladies rares	11
	FOCUS : Prendre en compte les besoins spécifiques des patients d'Outre-mer.	15
A-2	Optimiser les modalités d'évaluation et de financement des centres de référence maladies rares	16
A-2-1	Faire évoluer le dispositif d'évaluation et de labellisation des centres de référence.	16
A-2-2	Mieux rendre compte des financements alloués aux centres de référence maladies rares.	17
A-2-3	Prendre en compte l'activité de consultations lourdes et pluridisciplinaires pour le financement des centres de référence	17
A-3	Intensifier la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins	18
A-3-1	Etablir un programme priorisé d'élaboration de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)	18
A-3-2	Accélérer la production des protocoles nationaux de diagnostic et de soins	19
A-4	Garantir la qualité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient atteint de maladie rare	20
A4-1	Faciliter l'accès aux médicaments spécifiques	20
A4-2	Prévenir les arrêts de commercialisation.	21
A4-3	Faciliter les conditions de dispensation des médicaments expérimentaux	21
A4-4	Améliorer la connaissance sur l'utilisation des médicaments spécifiques	22
A-5	Développer les liens entre les acteurs de la prise en charge et l'accompagnement	24
A-5-1	Promouvoir le recours aux gestionnaires de cas complexes ou techniciens d'insertion	25
A-5-2	Améliorer et diffuser les connaissances sur les conséquences des maladies rares en termes de handicap et de retentissement sur la scolarité et la qualité de vie des personnes	25
A-5-3	Développer des modes d'organisation pour répondre aux besoins de répit des personnes ayant une maladie rare ou de leurs aidants	26
A-5-4	Définir un dispositif spécifique de prévention des risques et d'accompagnement des aidants des patients	28
A-6	Améliorer les pratiques des professionnels de santé	29
A-6-1	Evaluer l'apport des nouveaux métiers pour les maladies rares.	29
A-6-2	Renforcer les connaissances sur les maladies rares des professionnels de santé et du secteur social	29
A-6-3	Se servir du développement professionnel continu pour actualiser les connaissances sur les maladies rares des professionnels de santé	31
A-6-4	Développer et diffuser des recommandations de bonnes pratiques sur les situations d'urgence liées aux maladies rares	31
A-6-5	Promouvoir la production de modules d'enseignement numérique	32
A-7	Rendre accessible l'information et la diffuser	32
A-7-1	Organiser une action de communication nationale annuelle sur les maladies rares	32
A-7-2	Promouvoir « Maladies Rares Info Services » comme numéro unique de renseignement téléphonique maladies rares	33
A-7-3	Diffuser des informations aux patients et à leurs médecins traitants	33

A-8 Orphanet : outil pour l'information et la recherche	34
A8-1 Intégrer progressivement la nomenclature Orphanet dans les bases françaises existantes	34
A8-2 Développer le contenu et l'ergonomie d'Orphanet	36
FOCUS : Soutenir l'action des associations maladies rares	37

Axe B. Développer la recherche sur les Maladies Rares **38**

B-1 Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche en interface avec les acteurs publics et privés	38
B-1-1 Faire évoluer le Groupement d'Intérêt Scientifique-Institut Maladies Rares en une fondation « maladies rares » abritée au sein d'une Fondation de Coopération Scientifique « Santé ».	38
FOCUS : La fondation « Maladies Rares »	39
B-2 Promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies rares et inscrire dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche maladies rares	41
B-2-1 Assurer dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche maladies rares.	41
B-2-2 Optimiser la collecte de données et la conservation des échantillons biologiques en s'appuyant sur les collections existantes.	41
B-2-3 Développer les modèles cellulaires et animaux.	42
B-2-4 Favoriser l'accès des équipes de recherche aux plateformes de séquençage.	42
B-3 Promouvoir le développement des essais thérapeutiques	43
B-3-1 Développer la recherche thérapeutique (préclinique et phases I/II) en collaboration avec l'industrie pharmaceutique.	43
B-4 Favoriser la recherche clinique et thérapeutique translationnelle.	44
B-4-1 Identifier les Centres d'Investigation Clinique concernés par les essais thérapeutiques sur les maladies rares, favoriser leurs relations avec les centres de référence.	44
B-4-2 Développer les projets de recherche en sciences humaines et sociales sur les maladies rares.	44
B-4-3 Développer un blog permettant une interaction rapide entre les experts dans le cadre de la fondation.	45
Annexe : Actualité Recherche (Investissements d'Avenir)	46

Axe C. Amplifier les coopérations européennes et internationales **47**

C-1 Promouvoir le partage de l'expertise au niveau international via les réseaux européens de référence.	48
C-1-1 Soutenir le développement du codage des maladies rares dans tous les systèmes d'information	48
C-1-2 Promouvoir l'amélioration de la communication, la diffusion de l'information et le partage de l'expertise européenne et internationale.	48
C-1-3 Poursuivre le soutien au fonctionnement et au rayonnement international de la plateforme maladies rares.	49
C-2 Améliorer la capacité à conduire des essais cliniques multinationaux, l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau européen et le contrôle de qualité des tests	50
C-2-1 Conforter ECRIN en tant qu'outil de développement des études observationnelles et interventionnelles	50
C-2-2 Mutualiser et standardiser la pratique des tests diagnostiques au niveau européen	51
C-3 Améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, la recherche et l'information sur les maladies rares en structurant les coopérations européennes et internationales	51
C-3-1 Poursuivre et améliorer le soutien à la collecte, la conservation, la duplication et la mise en réseau des échantillons biologiques	51
C-3-2 Aider et accompagner la mission de recherche des centres de référence maladies rares y compris au niveau européen	52
C-3-3 Contribuer au financement et à la pérennisation du projet E-rare	53

Liste des Acronymes **54**

AXE A : AMELIORER LA QUALITE DE LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT

L'objectif est d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients, en agissant sur toutes ses dimensions et sur tous les outils ou structures issus du premier plan.

Les évaluations du précédent plan ont en effet souligné l'importance des progrès réalisés, mais également du chemin restant à parcourir :

- Le bilan DHOS-DGS comme les constats du Haut Conseil de la Santé Publique invitent à conforter les centres de référence, en rendant leur évaluation plus opérationnelle, en les faisant mieux communiquer, en les coordonnant davantage, en traçant mieux les crédits alloués, cette dernière préoccupation étant partagée par la Conférence Nationale de la Santé.
- Le Haut Conseil de la Santé Publique insiste sur les progrès restant à faire en matière de prise en charge des patients, tant pour lutter contre l'errance diagnostique que pour homogénéiser les remboursements de l'assurance maladie.

C'est pourquoi le présent axe, centré sur la prise en charge du patient, se décline en 8 mesures détaillées en 29 actions et 3 focus.

Il vise d'une part à structurer les centres de référence en filières et à donner à la biologie toute sa place au coté de la clinique. Les modalités de financement et d'évaluation des structures sont appelées à évoluer dans le but de les simplifier, de mieux allouer les ressources en tenant compte de l'activité et de mieux rendre compte de l'utilisation des financements. Cet axe s'appuie sur la télémédecine et sur l'outil Orphanet et sur la mise en place d'une banque nationale de données maladies rares.

Il vise d'autre part à améliorer la prise en charge de chaque patient, notamment en intensifiant la production des protocoles nationaux de diagnostic et de soins, en garantissant une prise en charge médicamenteuse adaptée, en tissant les liens nécessaires avec les actions portées par le secteur médico-social et en améliorant les pratiques des professionnels de santé.

A-1 Améliorer l'accès au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de maladie rare

A-1-1 Structurer des filières « maladies rares »

L'expertise actuelle regroupe 131 centres de référence et 501 centres de compétences répartis en 18 groupes de maladies. Ce dispositif, réel progrès du précédent plan, doit cependant être amélioré.

Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande de s'appuyer sur les regroupements spontanés existants et de favoriser les initiatives plurielles (fédération des centres de référence maladies rares) et la mutualisation des moyens afin de partager les questions scientifiques, éthiques et administratives.

En 2011, des filières maladies rares seront structurées.

Ces filières organiseront l'animation et la coordination des centres de référence et centres de compétence, des plateaux techniques identifiés d'imagerie ou d'explorations fonctionnelles ou de toute autre structure intervenant dans la prise en charge des maladies rares sur la base des 18 groupes de maladies décrits dans Orphanet.

Chaque filière au niveau d'un groupe de maladies permettra :

- de revoir la coordination des centres de référence en mutualisant les moyens de coordination et d'animation,
- de faciliter pour tous les patients atteints de maladie rare et pour leur médecin traitant la possibilité de se repérer dans le système de prise en charge,
- de mieux coordonner la prise en charge diagnostique, thérapeutique et médico-sociale,
- d'assurer la coordination des actions de recherche,
- d'organiser la collecte des données cliniques à des fins de recherche épidémiologique et de veiller à sa qualité,
- de regrouper les ressources et l'expertise au niveau national pour accroître la visibilité au niveau international notamment pour les réseaux européens de référence.

Les filières pourront s'appuyer, en fonction des spécificités de chacune d'entre elles, sur les services de santé publique, les services de biostatistiques, les services d'informatique médicale et de technologie de la communication, les unités de recherche clinique, les unités d'éducation thérapeutique et les départements d'information médicales existants.

Les filières maladies rares, en lien avec les plateformes nationales de diagnostic approfondi (cf A-1-2), devront harmoniser les procédures et relations des centres de référence.

Les filières veilleront à ce que les centres de référence et de compétences établissent des conventions de coopération, le cas échéant, avec les centres des ressources nationaux handicaps rares et avec les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH). Un modèle type de convention sera proposé en 2011 par un groupe de travail du comité de suivi et prospective.

Les modalités de la gouvernance de ces filières ne seront pas uniques mais fonction des spécificités de chacune d'entre elles et définies en leur sein par un règlement intérieur.

Pilote de l'action : DGOS, Comité de suivi et de prospective

Copilote : DGS – Orphanet – CNSA – DGCS – ARS

Partenaires : Centres de références, plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi, sociétés savantes, associations représentant les patients, MDPH.

Indicateurs :

- ✓ nombre de centres de références et de compétences constitués en filières
- ✓ production de la convention type centres de référence - MDPH
- ✓ nombre de maladies rares avec expertise de "référence" en France
 - dont nombre de maladies rares avec expertise de "référence" nouvelle en France
- ✓ nombre de maladies rares avec expertise de type « référence » en Europe

Calendrier de mise en œuvre :

- ✓ 2011 : identifier les filières, bâtir le calendrier de mise en place, mettre en place les premières filières
- ✓ 2011 : production de la convention type centres de référence - MDPH
- ✓ 2012 : achever la mise en place des filières

A-1-2 Donner à la biologie toute sa place au côté de la clinique

Actuellement il existe des laboratoires spécialisés organisés en réseaux dans le cadre du soutien financier apporté par la DGOS (ex-DHOS) aux laboratoires hospitaliers pour le diagnostic génétique ou pour la réalisation des examens complexes en vue du diagnostic des maladies rares.

En interaction avec la structuration des centres de références en filières, il est nécessaire de mieux structurer la biologie experte, pour en améliorer la cohérence avec la clinique.

Ainsi, un certain nombre de plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi dédiés aux maladies rares sera identifié au niveau national.

Cette organisation en plateformes nationales comprenant les laboratoires spécialisés français doit permettre :

- d'atteindre, par redéploiement, les masses critiques nécessaires pour un diagnostic performant et
- d'optimiser les moyens d'investigation lourds nécessaires à la réalisation des examens biologiques des centres de référence, notamment pour les approches à haut débit.

Comme pour les filières, cette organisation vise à mettre au service des malades les avancées technologiques et scientifiques et à assurer la qualité des tests et de leur interprétation.

Ces plateformes seront chargées en particulier :

- de réaliser les actes complexes,
- d'assurer une veille scientifique concernant les nouvelles possibilités de diagnostic en liaison avec les filières maladies rares,
- de mettre en œuvre les développements technologiques comme les approches à haut débit,
- de contribuer à l'élaboration de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) et de production d'arbres décisionnels en lien avec la HAS et l'ABM,
- d'assurer la conservation et la mise en réseau des échantillons biologiques et d'enrichir les collections existantes en liaison avec les centres de référence maladies rares,
- de participer aux activités de dépistage néonatal, et pour certaines, aux activités de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire,
- et d'organiser la mutualisation et l'harmonisation des tests diagnostiques au niveau européen.

Pilote de l'action : DGOS, comité de suivi et de prospective

Copilote : DGS - HAS - ABM

Partenaires : Centres de références, sociétés savantes, associations de professionnels, association nationale des praticiens de génétiques moléculaires et association des cytogénéticiens de langue française (AFDPHE), Commission nationale de la naissance et de la santé de l'enfant, Associations représentant les patients, MDPH

Indicateurs :

- ✓ Nombre de plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi
- ✓ Nombre de maladies rares prises en charge
- ✓ Nombre d'arbres décisionnels élaborés

Calendrier de mise en œuvre :

- ✓ 2011: bâtir le calendrier de mise en place et les modalités d'identification des plateformes de laboratoires de diagnostic approfondi
- ✓ 2012 : mettre en œuvre les plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi

A-1-3 Développer les approches à haut débit (CGH et séquençage) dans le cadre des plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi

Récemment, les approches à haut débit (CGH et séquençage) ont ouvert de nouvelles possibilités d'identification des bases moléculaires des maladies rares.

✓ **Le séquençage haut débit :**

Des stratégies de séquençage à haut débit permettent à présent d'identifier de façon beaucoup plus rapide les mutations en cause dans certaines maladies rares.

Les nouvelles générations d'instruments et les techniques informatiques utilisant des méthodes innovantes améliorent la rapidité de ces tests et la quantité d'analyses qui peut être effectuée dans un temps donné. Ces outils, dont la mutualisation est une nécessité, vont modifier en routine les démarches de diagnostic génétique.

Dans ce contexte, l'action vise à assurer que les plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi des maladies rares accèdent à des outils de séquençage à haut débit.

En fonction de l'évolution des techniques, un cahier des charges décrivant les conditions de fonctionnement du séquençage à haut débit « hospitalier » prenant en compte le coût des consommables et réactifs et des ressources humaines indispensables (ingénierie bio-informatique) sera défini.

✓ **La CGH**

Pour la **CGH** (Hybridation génomique comparative), technique permettant de tester l'ensemble du génome sur puces ADN à la recherche de réarrangements chromosomiques, une phase de bilan et d'évaluation de l'action mise en place en 2008 permettra de mieux structurer l'offre à l'échelle du territoire et de renforcer les moyens en termes d'équipements et de personnels qualifiés et compétents en particulier en bio-informatique. Cette structuration pourra s'appuyer sur le réseau DGOS (ex DHOS) dédié à la détection des microremaniements chromosomiques par CGH array.

La présente action vise donc à :

- **adapter les outils et les services aux besoins de la communauté scientifique en vue de l'identification des bases moléculaires des maladies rares et plus largement de l'amélioration des conditions de diagnostic,**

- **identifier au niveau national un nombre précis de centres de séquençage maladies rares; intégrés à des plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi des maladies rares,**
- **se doter des outils et moyens (équipements et personnels) indispensables aux analyses et à l'interprétation des données issues du « haut débit ».**

Pilote : DGOS

Copilote : DGRI – ABM

Partenaires : Plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi, Association nationale des praticiens de génétiques moléculaires.

Indicateurs :

- ✓ nombre de patients pour lesquelles la base moléculaire ou chromosomiques de la pathologie a été identifiée
- ✓ nombre de patients analysés

Calendrier de mise en œuvre :

2011 : recensement et évaluation des équipements existants et de leur taux d'occupation

2012 :

- Evaluation des accès aux équipements existants et réflexion sur le schéma cible d'équipements
- Production d'un cahier des charges « conditions de fonctionnement du séquençage à haut débit hospitalier »

A-1-4 Coordonner les structures « maladies rares » par un système d'information unique

Afin de coordonner les différentes structures intervenant dans le champ des maladies rares et de favoriser le partage d'expertise, il est important de mettre à disposition des moyens de communications harmonisés entre les différents partenaires.

Actuellement, les systèmes d'information utilisés par les centres de références et les centres de compétence sont certes adaptés aux problèmes spécifiques mais sont hétérogènes et non communiquants.

L'action vise à élaborer et déployer un système d'information commun, permettant la coordination et la fluidification du fonctionnement des filières et du travail en réseau (centres de référence et centres de compétences).

Cet outil devra permettre par ailleurs le partage et la diffusion de l'expertise au sein de filières « maladies rares », contribuant ainsi à l'amélioration de la prise en charge des malades.

Pilote : DGOS

Partenaires : ASIP, centres de référence, centres de compétence, fédération « maladies rares », banque nationale de données maladies rares.

Indicateurs : Nombre de structures connectées au réseau.

Calendrier de mise en œuvre : 2012

FOCUS : La banque nationale de données maladies rares

Il s'agit de doter la France d'une banque de données cliniques permettant de faire avancer les connaissances sur l'histoire naturelle des maladies, de documenter les modes de prise en charge et leur impact, de décrire la demande de soins et son niveau d'adéquation avec l'offre correspondante et de produire des connaissances médico-économiques sur les maladies rares. Cette banque de données permettra en particulier d'identifier au niveau national les patients susceptibles d'être éligibles pour l'essai clinique d'un nouveau médicament ou d'un nouveau dispositif médical, ou de coupler un profil phénotypique avec des données issues de la génomique.

L'action vise à structurer et financer une banque nationale de données cliniques et sans doute à terme biologiques et thérapeutiques sur les maladies rares (BNDMR) à partir des données recueillies dans les centres de référence et de compétence, et à partir des registres de maladies.

Elle a vocation à être interfacée avec les données de suivi spécifique de cohortes (notamment la cohorte RADICO) et avec d'autres bases de données médico-administratives.

Afin de structurer cette banque nationale de données maladies rares, l'expérience de la base de données CEMARA sera prise en compte. Elle regroupe 51 centres de référence maladies rares (29 hors APHP, 22 APHP dont 11 à Necker Enfants Malades) et 100 centres de compétence, regroupant plus de 1200 professionnels ayant colligé plus de 105.000 cas. Les expériences réalisées dans ce champ par d'autres entités seront également prises en compte.

Un set de données minimum à recueillir sera établi en collaboration avec les centres de référence structurés en filières, l'Inserm et l'INVS, en prenant en compte les recommandations européennes.

Le format d'exportation des données sera défini afin de pouvoir alimenter la base de données nationale maladies rares. L'évolution vers l'interopérabilité des systèmes d'information permettra d'envisager des modes d'échange d'information nouveaux. Lors de cette première étape la politique de recueil de l'information sera arrêtée avec tous les acteurs.

Une cellule d'appui et de conseil méthodologique au sein de la BNDMR sera mise en place pour piloter cette action. Elle définira la charte de fonctionnement qui devra être adoptée par tous les professionnels qui la partageront. Cette charte décrira les droits et les devoirs des utilisateurs. Son adoption sera un préalable à l'attribution d'un accès à cette base protégée. La protection des données nominatives sera strictement assurée et fera l'objet d'un accord CNIL préalable. Elle sera assortie d'une information des patients.

Le recueil de données sur les maladies rares se fera en utilisant la nomenclature Orphanet et prendra en compte les recommandations pour l'établissement et la gestion des bases de données et registres établis par la « *Rare Disease Task Force* » de la DG SANCO, diffusées *via* Orphanet.

A cette base nationale viendra s'adosser le suivi de cohortes spécifiques faisant appel à un recueil de données ciblées sur les maladies retenues.

La demande de mise en rapport de cette base avec d'autres bases, nominatives ou non, sera envisageable dans le cadre strict défini par la loi et dans le respect de l'ensemble des acteurs

concernés en respectant le cadre juridique et déontologique d'extraction et d'utilisation des données.

Pour améliorer le recueil épidémiologique : l'état actuel du recueil effectué par les centres de référence sera établi en inventoriant les freins et faisant un état des lieux des équipements informatiques pour les consultations maladies rares. Des moyens d'investissement pourront être accordés.

Des assistants de recherche cliniques seront assignés au contrôle de qualité et à l'analyse de la base. Leur nombre sera évalué en fonction des données à exploiter dans le set de données minimum. Une mutualisation de ces professionnels sera réalisée par filière.

L'INVS, partenaire naturel pour le recueil de données épidémiologiques sera sollicité en tant que de besoin.

La BNDMR sera partie prenante de la future fondation de coopération scientifique « maladies rares ». Une réflexion sera menée sur le financement des registres existants ou à venir, avec l'Inserm, l'InVS et la fondation « maladies rares ».

Pilote : DGOS

Copilote : DGS -DGRI

Partenaires : ASIP, centres de référence, centres de compétence, CEMARA, fondation « maladies rares », INVS, INSERM, Orphanet.

Financement : 500 000 € de crédits reconductibles MIG alloués en 2010.

Calendrier de mise en œuvre:

2011 : début des travaux :

- Evaluation de l'état actuel du recueil effectué par les centres de référence et des freins
- Définition du set minimum de données
- Définition du format d'exportation des données
- Définition de la politique de recueil

2011-2012 :

- Mise en place de la cellule d'appui et de conseil méthodologique au sein de la BNDMR
- Elaboration de la charte de fonctionnement

A-1-5 Favoriser le développement de la télémédecine dans la prise en charge des maladies rares

Le décret n° 2010-1229 du 19 octobre 2010, relatif à la télémédecine, constitue un cadre pour promouvoir le partage et la diffusion de l'expertise et rendre possibles le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de maladies rares au plus près de leur lieu de résidence.

Les différentes modalités de télémédecine peuvent être mobilisées pour les maladies rares, notamment :

- ✓ la téléconsultation, qui a pour objet de permettre à un professionnel médical de donner une consultation à distance à un patient ;
- ✓ la téléexpertise, qui a pour objet de permettre à un professionnel médical de solliciter à distance l'avis d'un ou de plusieurs professionnels médicaux en raison de leurs formations ou de leurs compétences particulières, sur la base des informations médicales liées à la prise en charge d'un patient.

Le programme national de télémédecine prendra en compte les maladies rares et intégrera les propositions que feront en la matière les agences régionales de santé (ARS).

L'organisation des activités de télémédecine dans le cadre du plan national des maladies rares devra également faire l'objet d'une convention entre les différents intervenants pour encadrer cette nouvelle organisation tant en termes de sécurité que de qualité, comme le prévoit le décret relatif à la télémédecine.

Pilote : DGOS

Partenaires : ASIP, centres de référence, ARS, Associations représentant les patients.

Indicateurs :

- ✓ Nombre de conventions signées
- ✓ Nombre de centres de référence et de compétence maladies rares mettant en œuvre des actes de télémédecine

Calendrier de mise en œuvre : 2013 en fonction du programme national de télémédecine.

A-1-6 Améliorer les dispositifs de dépistage et de diagnostic intéressant les maladies rares

L'évaluation du plan national maladies rares précédent (2004-2008) a souligné la nécessité de progresser en matière de dépistage.

Les questions se posent de manière différente dans les trois formes de dépistage : dépistage en population, dépistage néonatal et dépistage prénatal.

Compte tenu de leurs diversités, le dépistage général en population des maladies rares est restreint au dépistage en cascade dans les familles à partir du cas index, pour les pathologies transmissibles. Il relève donc essentiellement de l'implication de consultations pluridisciplinaires de prise en charge de patients asymptomatiques (déclarées à l'Agence de la biomédecine - ABM) en lien avec ces centres de référence et des centres de compétence qui en dépendent.

En revanche, le dépistage néonatal systématique concerne des pathologies ciblées dont notamment le diagnostic et le traitement apportent en réel bénéfice à la population qui s'y soumet. Basé sur une forme d'évaluation reconnue internationalement et une balance bénéfique/risque favorable (critères de Wilson et Junger), il relève d'une décision ministérielle. Actuellement, le programme de dépistage néonatal en France, inscrit depuis 2008 dans le code de la santé publique, prévoit le dépistage de quatre maladies qui ne sont pas toutes rares (phénylcétonurie, hyperplasie congénitale des surrénales, hypothyroïdie et mucoviscidose) pour l'ensemble de la population et une maladie (drépanocytose) pour une population particulière. Enfin, le dépistage prénatal de certaines pathologies a été rendu possible grâce aux développements technologiques tant en biochimie et génétique qu'en imagerie. Cette forme de dépistage fait l'objet d'un encadrement spécifique confié à l'agence de la biomédecine qui délivre les autorisations aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

Les différentes actions qui seront conduites au cours du présent plan sont :

- **L'extension du dépistage néonatal à d'autres maladies que celles figurant actuellement dans le code de la santé publique. L'instruction en serait confiée à une nouvelle instance consultative régulatrice.**
- **L'élaboration de recommandations sur les groupes à risques auxquels le dépistage des maladies rares pourrait être proposé en prénatal.**
- **Soutenir les centres de dépistage pré-implantatoire (DPI).**

✓ **Etendre le dépistage néonatal à d'autres maladies que celles figurant actuellement dans le code de la santé publique**

Le programme de dépistage néonatal est géré par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) et financé par l'assurance maladie dans le cadre du FNPEIS. Les coûts indirects sont mal connus ; notamment ceux relatifs à l'implication des laboratoires et des cliniciens des CHU sièges de ses associations régionales fédérées par l'AFDPHE. Une évaluation de ces coûts est en cours, qui permettra de préciser la place et l'articulation des différents acteurs dans chaque région

Pour instruire les demandes de nouveaux dépistages néonataux, le rapport Brodin (février 2010), propose la création d'une « Instance consultative régulatrice » dont le mandat serait l'instruction initiale de ces demandes y compris celles d'études pilotes régionales, pour évaluer leur bien-fondé. En cas d'avis favorable, une évaluation approfondie serait confiée à la Haute Autorité de Santé avant décision de mise en œuvre, ainsi que l'évaluation a posteriori des programmes en place. L'avis de l'Agence de la biomédecine serait également sollicité.

Cette « Instance consultative régulatrice » pourrait être placée auprès de la « Commission Nationale de la Naissance et de la santé de l'enfant » créée par décret n° 2010-1407 du 12 novembre 2010 (en remplacement de la commission nationale de la naissance recréée en 2009). En effet, cette Commission Nationale peut être saisie par le Ministre de la Santé pour toute question relative à la périnatalité et à des programmes de santé publique ou d'offre de soins.

Dans l'intervalle, la direction générale de la santé (DGS) a sollicité la Haute autorité de santé (HAS) sur la pertinence de l'introduction du dépistage par la technologie de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) et du passage à cette technologie pour dépister la phénylcétonurie (PCU).

La HAS devrait rendre son rapport en 2011, puis évaluer l'extension du dépistage à d'autres erreurs innées du métabolisme par MS/MS.

La HAS vient d'être saisie sur l'extension en métropole du dépistage néonatal de la drépanocytose avec deux aspects : intérêt médico-économique de la généralisation à

l'ensemble du territoire et recommandations pour la prise en charge des hétérozygotes et de leur famille à l'occasion d'un dépistage néonatal).

L'impact de ces recommandations sur l'organisation et le coût du dépistage devra être pris en compte.

Ces différentes recommandations s'intègrent dans le contexte d'une réflexion sur les dépistages néonataux menée à l'échelle européenne, dans le cadre d'un projet financé par la DG SANCO

✓ **Préciser les groupes à risques auxquels le dépistage des maladies rares pourrait être proposé en prénatal**

Il s'agit de préciser des groupes à risque auxquels pourraient être proposés un diagnostic prénatal (DPN), plus rarement un diagnostic préimplantatoire (DPI). Des recommandations pourraient être émises par une instance indépendante qui pourrait être l'instance consultative précitée, placée auprès de la commission nationale de la naissance et de la santé de l'enfant.

En matière de diagnostic prénatal, trois situations médicales sont relevées :

- La première anticipe la grossesse désirée. Le dépistage consiste à repérer les familles à risque, à assurer leur information et à organiser leur suivi. Cette action est directement liée à la mise en œuvre des consultations de génétique dans les centres de référence et de compétence qui détiennent le plus souvent ces informations.
- En population, se développent des procédures de dépistage, notamment pour le dépistage de la trisomie 21, qui sont proposées aux femmes enceintes par leur médecin traitant ou les personnels de santé qui suivent la grossesse. Elles sont basées sur une évaluation du risque (calcul) avec un seuil à partir duquel un diagnostic prénatal est proposé et ne concernent pas actuellement de maladies rares.
- Enfin, la troisième situation est provoquée par l'apparition (ou la discussion) d'une anomalie fœtale. Elle met en jeu la capacité des obstétriciens à prendre en compte des signes d'appel orientant vers une pathologie ou des groupes de pathologies. Dans les $\frac{3}{4}$ des cas, la situation exige une expertise par échographie fœtale.

✓ **Le diagnostic préimplantatoire**

Pour le cas particulier de la proposition d'une prise en charge par diagnostic préimplantatoire (DPI), seule la première situation, c'est-à-dire une évaluation du risque fœtal avant la grossesse, rend possible la mise en œuvre du DPI.

Cette procédure diagnostique mériterait d'être confortée en raison notamment des bénéfices qu'elle procure aux couples le plus souvent déjà éprouvés par une maladie familiale.

Les délais actuellement constatés pour leur mise en œuvre ne permettent pas un accès équitable à ce diagnostic. Des moyens ont été accordés à trois centres dans ce but en 2010.

2.9 millions d'euros ont été alloués en 2010 aux centres de DPI afin qu'ils puissent répondre à la demande dans des délais raisonnables.

Pilote : DGS

Copilote : DGOS, CNAMTS. HAS, Agence de Biomédecine, AFDPE, Commission nationale de la naissance et de la santé de l'enfant; comité de suivi et de prospective du plan maladies rares, Associations représentant les patients.

Partenaires : Plateforme nationale de laboratoires de diagnostic approfondi

Indicateurs :

- ✓ Nombre de malades identifiés par dépistage néonatal par maladie dépistée
- ✓ Nombre et désignation des nouveaux dépistages étudiés
- ✓ Nombre et désignation des nouveaux dépistages mis en place
- ✓ Nombre de diagnostics préimplantatoires
- ✓ Délais d'attente pour le diagnostic préimplantatoire
- ✓ Nombre et nature des diagnostics préimplantatoires

FOCUS : Prendre en compte les besoins spécifiques des patients d'Outre-mer.

Le premier plan maladies rares a accordé une attention justifiée aux problématiques spécifiques posées par les maladies rares des territoires et départements ultra-marins. A titre d'exemple, les départements d'outre-mer comptent 4 centres de références et 22 centres de compétences, dédiés principalement à la drépanocytose et aux maladies neurologiques et neuromusculaires rares.

Le présent plan entend poursuivre cette approche spécifique, qui n'a pas fait l'objet d'évaluations critiques du Haut Conseil de la Santé Publique.

Bien qu'étant devenue la maladie génétique la plus fréquente en France, la drépanocytose n'a pas bénéficié de la même attention que d'autres maladies génétiques. Cette action vise à améliorer les connaissances, le dépistage et la prise en charge des patients drépanocytaires. Par ailleurs, comme cette pathologie touche particulièrement les populations d'origine africaine et en particulier originaire des Antilles, cette action s'inscrit en lien avec le Plan santé Outre-mer (juillet 2009).

Dans ce but, deux types d'actions sont retenues : **améliorer la qualité des soins dispensés aux patients atteints de drépanocytose et autres maladies rares et développer et améliorer la connaissance de ces maladies.** Cette dernière mesure n'est pas spécifique à la drépanocytose et s'inscrit dans la mesure plus générale d'accès aux bases de données développée dans l'axe consacré à la recherche.

Chacune des actions détaillées ci-dessous recevra une attention particulière dans ces territoires, notamment :

- ✓ La mise en œuvre des PNDS élaborés par la HAS pour la drépanocytose en 2010 (Prise en charge de l'adulte atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur et syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent) après celui de 2008 concernant les patients atteints de bêta- thalassémie majeure) et leur évaluation vont permettre d'améliorer la prise en charge des patients. Il sera rendu compte au comité de suivi et de prospective de l'application de ces PNDS.
- ✓ L'accès aux soins sera facilité dans les DOM –TOM notamment en développant un dispositif de télémédecine adapté. Celui s'appuiera notamment sur un système de visioconférence à visée médicale, en particulier en Antilles-Guyane ce qui permettra de prendre en charge les patients souffrant d'un problème complexe et de pallier l'éloignement des centres de référence et compétences.
- ✓ L'accent sera mis sur l'éducation thérapeutique, permettant aux patients d'être acteur de leurs soins et de la prise en charge. Les programmes d'éducation thérapeutique prévus dans la loi « Hôpital, patients, santé et territoires » doivent être encouragés.

Par ailleurs, le plan maladies rares pourra s'appuyer sur le renforcement du dépistage des complications de la drépanocytose impulsé par le plan santé outre-mer. En effet, des moyens nouveaux de diagnostic ou des moyens humains ont été octroyés dans ce but (notamment pour le centre de référence Antilles-Guyane des appareils d'échographies intracrâniennes et des appareils à érythrophérèse ; pour la Guadeloupe et la Martinique du temps médical et paramédical).

Les ARS concernées rendront compte au comité de suivi et de prospective de cette action.

Enfin l'extension du dépistage néonatal en métropole va être étudiée par la HAS.

Pilote : DGOS

Copilote : ARS - DGS

Partenaire : HAS - Associations représentant les patients

A-2 Optimiser les modalités d'évaluation et de financement des centres de référence maladies rares

A-2-1 Faire évoluer le dispositif d'évaluation et de labellisation des centres de référence.

131 centres de référence ont été labellisés au cours du plan maladies rares 2005-2008. La labellisation était conférée par le ministre en charge de la santé sur avis du comité national consultatif de labellisation suivant la doctrine qui s'est construite à mesure de la mise en place du plan. Les centres labellisés étaient en outre soumis à une évaluation conduite par la Haute Autorité de Santé tous les 5 ans, après une auto-évaluation à 3 ans.

Les différents bilans du plan précédent convergent sur la nécessité de réviser et de simplifier d'une part le dispositif d'évaluation des centres de référence, d'autre part de revoir leurs modalités de labellisation, en les replaçant dans le contexte de chacune des filières au niveau national. Il devra également être tenu compte des procédures liées au changement des médecins coordonnateurs (mutation, retraite) et de l'émergence de nouvelles compétences.

La refonte de la méthodologie de l'évaluation et de la labellisation sera confiée dès 2011 à un groupe permanent du comité de suivi et de prospective.

Un des enjeux de l'évaluation est d'apprécier la qualité du service rendu et d'inscrire la qualité de la prise en charge des patients dans une démarche continue d'amélioration. La réflexion sur l'évaluation pourra notamment prendre en compte :

- L'activité de soins réellement réalisée par les centres de référence, laquelle est actuellement insuffisamment décrite. Si elle mobilise ponctuellement des indicateurs « classiques » (consultations...), qui ne sont que partiellement adaptés aux maladies rares, cette mesure devra également s'appuyer sur le recueil d'information suivant la nomenclature Orphanet proposée via le fichier complémentaire du PMSI.
- L'activité de recherche, par exemple, sur la base d'indicateurs de publications scientifiques (SIGAPS), de participation à des essais cliniques (SIGREC),..... La capacité d'un centre à prendre en charge un patient atteint de maladie rare est directement liée à ses capacités de recherche clinique et d'innovation. Il est donc important d'associer les capacités de recherche des centres de référence et des laboratoires spécialisés à leur évaluation globale.
- La révision du périmètre d'action des centres de référence

La HAS sera particulièrement mobilisée sur cette évolution de l'évaluation, et fera des préconisations sur ses modalités.

Pilote : DGOS avec le groupe permanent de labellisation du comité de suivi et de prospective.

Copilote : HAS – DGS - ABM

Partenaires : DSS – DGRI –Centres de référence – Associations représentant les patients - AERES

Indicateurs :

- Production de la nouvelle méthodologie

Calendrier de mise en œuvre : 2011-2012

A-2-2 Mieux rendre compte des financements alloués aux centres de référence maladies rares.

L'objectif poursuivi par cette action est de pouvoir mieux rendre compte des crédits alloués pour les missions de coordination, d'expertise, de recherche et de recours des centres de référence.

D'une part, les contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens des établissements de santé avec les ARS devront mieux identifier les crédits dédiés aux structures maladies rares.

D'autre part, les dépenses engagées par les établissements devront faire l'objet d'une remontée d'information adaptée.

Ces éléments seront rapprochés des résultats de l'évaluation revue des centres de référence et pourront entraîner, le cas échéant, des redéploiements de crédits entre ceux-ci.

Pilote : DGOS

Partenaires : ATIH – ARS - Centres de référence

Indicateur : nombre d'avenants au CPOM conclus

Calendrier de mise en œuvre : en fonction de l'évolution du dispositif d'évaluation et de labellisation.

A-2-3 Prendre en compte l'activité de consultations lourdes et pluridisciplinaires pour le financement des centres de référence

La prise en charge des patients atteints de maladie rare nécessite des activités complexes et multidisciplinaires. Or la cotation actuelle des actes, malgré les évolutions récentes comme les indices de sévérité, rend compte insuffisamment de cet aspect.

Un travail sur les consultations complexes et pluridisciplinaires (hors cancérologie) est mené dans le cadre des campagnes tarifaires des établissements de santé. Le champ des travaux 2010/2011 a été ciblé, avec une vocation de test méthodologique, sur le sujet de la compensation des surcoûts générés par la prise en charge hospitalière de la mucoviscidose. Il apparaît que les surcoûts liés aux missions de coordination pluridisciplinaire sont liés à ceux des consultations. Ainsi, le modèle de financement de ces structures pourrait prendre en compte la part de l'activité globale évaluée comme relevant de consultations « lourdes ».

A terme, le modèle retenu pourrait être étendu et adapté pour construire les dotations destinées à compenser des surcoûts de consultation pour d'autres pathologies rares.

L'action consiste à :

- **Finaliser le travail méthodologique sur les consultations complexes et pluridisciplinaires**
- **Expertiser les implications d'une généralisation.**

Pilote : DGOS

Partenaires : ATIH – ARS - Centres de référence et Associations représentant les patients

Indicateurs : présentation des conclusions des travaux au comité de suivi et prospective.

Calendrier de mise en œuvre : 2eme semestre 2010 jusqu'en début 2012

A-3 Intensifier la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins

A-3-1 Etablir un programme priorisé d'élaboration de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)

Les centres de référence et de compétence « maladies rares » ont en charge l'élaboration des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS). L'application de la méthode d'élaboration des PNDS proposée par la HAS repose sur la recherche des preuves scientifiques et sur la concertation de tous les acteurs concernés. Deux productions sont réalisées : le protocole national de diagnostic et de soins, référentiel de bonne pratique à l'usage des professionnels prenant en charge la maladie rare et des usagers (centres de référence); la « liste des actes et prestations » qui regroupe l'ensemble des prestations qui peuvent apparaître justifiées pour la prise en charge d'un malade en ALD, lors d'un suivi ambulatoire (liste élaborée par la HAS).

Les plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi dédiés aux maladies rares ont en outre en charge l'élaboration d'arbres décisionnels décrivant pour chacune des maladies rares et dans toutes les situations les examens à mettre en œuvre pour parvenir au diagnostic biologique. (cf. A-1-2). Les plateformes sont accompagnées dans le processus par l'ABM. Ces arbres pourront, le cas échéant, être intégrés aux PNDS.

Les PNDS ont pour objectif d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints d'une maladie rare. Les médicaments qui figurent sur la liste des actes et prestations peuvent faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie, lorsqu'ils sont utilisés en dehors des indications de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ou lorsqu'ils sont non remboursables dans le cadre du droit commun, sous réserve qu'ils figurent sur un arrêté pris au titre de l'article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale.

Les centres de référence, qui seront structurés en filières, participent de façon déterminante à l'amélioration des connaissances et des pratiques professionnelles en mettant en place des bonnes pratiques.

L'action vise à établir une liste priorisée annuelle des protocoles nationaux de diagnostic et de soins à élaborer. Il s'agira également d'établir la liste de ceux qui justifient une mise à jour.

La HAS apportera à ces dernières un soutien méthodologique.

Pilote de l'action : DGS

Copilote : DGOS

Partenaires : HAS – Filières maladies rares – DSS – UNCAM – Associations représentant les patients - ABM

Indicateurs :

- ✓ nombre de PNDS dans le programme annuel

- ✓ nombres d'arbres décisionnels intégrés aux PNDS.

Calendrier de mise en œuvre : A partir du 1er semestre 2011

A-3-2 Accélérer la production des protocoles nationaux de diagnostic et de soins

Les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) constituent des référentiels de bonnes pratiques à l'usage des professionnels de santé.

L'action vise à définir une méthodologie d'élaboration des PNDS simplifiée pour en accélérer la production. L'objectif de l'action est d'élaborer de 200 à 300 PNDS pendant la période du plan.

La HAS reverra avec les centres de référence la méthodologie d'élaboration des PNDS, en incluant des éléments de simplification dans les modalités de production.

Il est proposé d'agir sur les paramètres suivants :

- ✓ prendre pour bases les recommandations élaborées par les centres de références maladies rares, dépositaires de connaissances et de compétences scientifiques expertes ;
- ✓ intégrer et adapter au contexte français le cas échéant les recommandations établies par des experts étrangers ;
- ✓ rechercher un allègement de la révision des PNDS, notamment en revoyant les échéances de celle-ci.

Les PNDS ainsi produits seront mis à disposition sur le portail Orphanet non seulement pour les acteurs français mais également pour nos partenaires européens.

Les LAP seront mis à disposition sur le site internet de la HAS.

Pilote de l'action : DGS

Copilote : DGOS - Orphanet

Partenaires : HAS – AFSSAPS – Centres de référence et Filières maladies rares – DSS – UNCAM, Associations représentant les patients

Indicateurs :

- ✓ mise à disposition par la HAS aux centres de référence d'une nouvelle procédure d'élaboration des PNDS
- ✓ nombre de PNDS réalisés / an
- ✓ nombre de maladies pour lesquelles des recommandations sont disponibles

Calendrier de mise en œuvre : A partir du 1er semestre 2011

A-4 Garantir la qualité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient atteint de maladie rare

En préambule, concernant l'accès aux médicaments, il convient de noter que les entreprises produisant des produits de santé, médicaments notamment, destinés aux maladies rares, ont la possibilité de solliciter l'intervention du fonds "Innobio".

InnoBio est un fonds doté de 139 millions d'euros, géré par CDC Entreprises. Il est souscrit en association avec les principaux laboratoires pharmaceutiques mondiaux (Sanofi Aventis, GSK, Roche, Novartis, Pfizer, Lilly, Ipsen, Takeda, Boehringer-Ingelheim) opérant sur le territoire national. L'objectif principal du fonds est d'investir directement en fonds propres et quasi fonds propres au capital de sociétés fournissant des produits et services technologiques et innovants dans le domaine de la santé. InnoBio est composé d'une équipe d'investisseurs spécialistes du secteur.

A4-1 Faciliter l'accès aux médicaments spécifiques

Les maladies rares nécessitent souvent, dans le cadre de leur prise en charge, le recours à des médicaments prescrits en dehors des indications de l'AMM ou à des produits de santé non remboursables.

L'article 56 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2007, codifié à l'article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale, a été introduit pour permettre leur prise en charge par l'assurance maladie. Cet article poursuit un double objectif :

- ✓ autoriser la prise en charge financière des produits hors AMM ou non remboursables dans le cadre du droit commun,
- ✓ lier cette autorisation, quand nécessaire, à une obligation pour les fabricants de faire des études en vue d'une extension de l'AMM dans cette utilisation ou d'instaurer un suivi des patients.

La HAS et l'Afssaps ont mis en place une procédure d'instruction des saisines ministérielles au titre de l'article 56. Cette procédure, en cours de montée en charge, s'avère assez complexe. Un certain nombre de situations font de ce fait l'objet de demandes de prise en charge au niveau de la cellule nationale maladies rares placée auprès de la CNAMTS qui, après analyse de la situation sur le plan médical et éventuellement contact avec les centres de référence, oriente les patients vers le fonds national d'action sanitaire et social (FNASS) pour une prise en charge financière.

Fin décembre 2010, moins d'une dizaine d'arrêtés ont été pris dans le cadre de l'article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale. Ce faible nombre tient au caractère récent du dispositif, mais aussi à la complexité de sa mise en œuvre par l'Afssaps et la HAS. Il apparaît que, si cet article est une avancée pour la prise en charge financière de produits ou médicaments nécessaires pour les malades atteints de maladies rares, ce recours ne peut pas être utilisé dans certaines situations, en particulier en cas d'absence ou d'insuffisance d'études sur le bénéfice/risque des produits, rendant impossible une réponse de l'Afssaps sur le caractère indispensable du produit. Ce constat incite à améliorer la procédure d'instruction du dispositif mise en œuvre par la HAS et l'AFSSAPS, pour que tout en restant aussi exigeante elle devienne plus productive

L'élaboration d'un programme priorisé d'instruction des demandes de prise en charge des dispositifs et médicaments hors AMM et des produits non remboursés après consultation des filières maladies rares, permettra de dresser une liste des produits susceptibles d'être pris en charge dans le cadre de l'article 56.

La priorisation permet :

- ✓ d'identifier des traitements pour lesquels existent des données cliniques permettant à la HAS et à l'Afssaps de se prononcer sur leur caractère indispensable, justifiant donc un remboursement dérogatoire
- ✓ d'identifier, pour ceux qui sont utilisés sans données cliniques probantes, l'importance du besoin (tel que perçu par les prescripteurs et les patients) et le rationnel du bénéfice attendu, identifiant ainsi des médicaments présumés indispensables. Cette catégorie doit faire partie des médicaments pour lesquels il est important d'améliorer la connaissance (A4-4) par des études financées par l'industriel pour les produits brevetés, par d'autres sources de financement pour les anciens produits. Une priorisation des médicaments/indications pour lesquels le recueil de données cliniques est souhaitable est indispensable.

Cette action vient en complément de la production des protocoles nationaux de diagnostic et de soins, dont l'un des objectifs est de recenser les médicaments et produits de santé utilisés dans le traitement de la pathologie (liste des actes et prestations).

Pilote de l'action : DGS

Copilote : DSS

Partenaires : Afssaps - HAS - Filières maladies rares – DSS – UNCAM- Associations représentant les patients

Indicateur : production d'un programme priorisé

A4-2 Prévenir les arrêts de commercialisation.

L'article L. 5124-6 du code de la santé publique prévoit qu'une entreprise doit informer l'Afssaps au moins 6 mois avant la date envisagée ou prévisible de l'arrêt de commercialisation, lorsque le médicament est utilisé pour une maladie grave, sans alternative thérapeutique.

L'action vise à augmenter le délai de 6 mois à un an pour des médicaments utilisés dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de patients atteints de maladies rares et d'organiser un dispositif de veille des arrêts de commercialisation de ces produits.

Pilote de l'action : DGS

Copilote : DSS

Partenaires : AFSSAPS - HAS - Filières maladies rares – DSS – UNCAM - Associations représentant les patients

A4-3 Faciliter les conditions de dispensation des médicaments expérimentaux

Les médicaments expérimentaux ne peuvent pas, en l'état de la réglementation, être délivrés dans les pharmacies d'officines, ce qui oblige les patients inclus dans les essais cliniques de se les procurer auprès des hôpitaux, même lorsque le développement dans le traitement d'une maladie rare correspond à une nouvelle indication d'un médicament possédant déjà une AMM et commercialisé en ville.

L'action vise à permettre à une pharmacie d'officine, de dispenser les médicaments expérimentaux aux patients atteints de maladies rares, lorsque cela permet de simplifier ou d'améliorer l'organisation des soins ou la qualité du service rendu au patient. Dans ce cas, une

convention conclue avec le pharmacien titulaire de l'officine précise les obligations incombant à ce dernier en vue de garantir la qualité et la sécurité de la dispensation pharmaceutique.

Le code de la santé publique devra être modifié pour prévoir la possibilité, pour les pharmacies d'officine, de dispenser des médicaments expérimentaux dans des situations précises, sous réserve qu'ils disposent d'une AMM et qu'ils ne sont pas classés en réserve hospitalière.

Cette modification s'effectue à droit constant en ce qui concerne la prise en charge par le promoteur des frais liés à l'essai clinique, y compris le coût du médicament incluant le cas échéant la rémunération de la distribution officinale.

La modification porte sur l'article L 5125-1 du Code de la Santé Publique.

Une réflexion spécifique devra être menée par la DGS et l'AFSSAPS sur l'étiquetage de ces médicaments.

Pilote de l'action : DGS

Copilote : DSS

Partenaires : Afssaps - - Filières maladies rares – UNCAM - Associations représentant les patients

A4-4 Améliorer la connaissance sur l'utilisation des médicaments spécifiques

Les différentes actions qui seront conduites au cours du présent plan sont :

- **D'une part de recenser les utilisations hors AMM et organiser le recueil des données**
- **D'autre part de sécuriser les conditions de prescription des médicaments dans le champ des maladies rares, administrés à des patients hospitalisés.**

✓ Recenser les utilisations hors AMM et organiser le recueil des données

L'action vise à recenser les utilisations hors AMM et les produits non remboursables utilisés dans le traitement des maladies rares et organiser, dans le cadre du dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), un recueil des données relatives à l'efficacité et à la tolérance des médicaments utilisés dans le traitement des maladies rares.

De nombreux médicaments sont utilisés pour le traitement des maladies rares en dehors des indications de leur AMM. L'utilisation dans ce cadre n'est pas toujours bien documentée et un risque pour les patients auxquels ils ont été prescrits ne peut être exclu. Il faut organiser avec les centres de référence un recensement des utilisations hors AMM et des produits non remboursables, afin d'identifier les situations insuffisamment documentées. Ce repérage pourra servir de base pour les études à conduire ou encore pour la veille sur les arrêts de commercialisation. Un groupe de travail composé notamment de représentants de l'AFSSAPS, du LEEM, des centres de référence et des centres de compétence et des associations représentant les patients sera créé à cet effet. Il procédera au recensement des utilisations hors AMM mais également à l'analyse du marché national et international des médicaments orphelins grâce à l'appui du LEEM et de l'AFSSAPS. La DREES et le CEPS seront mobilisés en tant que de besoin. Ce groupe de travail rendra compte annuellement au comité de suivi et de prospective.

Par ailleurs, les médicaments désignés comme orphelins sont souvent l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohortes ou nominatives en amont de l'AMM. D'autres

médicaments sont utilisés, pour le traitement de maladies rares, parfois depuis des années, dans le cadre d'ATU nominatives. Seules les ATU de cohortes sont obligatoirement soumises à un protocole d'utilisation thérapeutique avec recueil d'informations, limité actuellement au suivi des effets indésirables.

Or, les données dont disposent les autorités sanitaires sur les médicaments utilisés dans le traitement des maladies rares sont limitées, en raison du faible nombre des malades.

Il faut donc tirer partie de la commercialisation des médicaments sous ATU utilisés dans le traitement de ces pathologies, pour obliger les industriels, sans préjudice des essais cliniques nécessaires à l'obtention de l'AMM, à assurer le suivi des malades traités afin de recueillir des données non seulement de tolérance, mais également d'efficacité en vie réelle ainsi que des données sur les modalités d'utilisation du produit et les caractéristiques de la population traitée. Ces informations viendront enrichir la connaissance des produits concernés.

L'octroi d'ATU de cohorte par l'AFSSAPS sera assorti de l'obligation d'un suivi des patients portant sur la tolérance et l'efficacité. L'AFSSAPS demandera un suivi analogue pour les ATU nominatives,

Dans la même perspective, la mise en place d'un recueil des données de tolérance et d'efficacité des médicaments inscrits sur la liste hors T2A (« liste en sus ») et utilisés hors AMM dans le cadre d'un protocole temporaire de traitement (PTT) pour une maladie rare, pourrait être instaurée. Une réflexion préalable devra être menée par l'AFSSAPS.

Le champ des médicaments pour lesquels doit être favorisé le recueil de données doit être élargi aux médicaments (en ville ou à l'hôpital), prescrits hors AMM sur la base de données cliniques insuffisantes, identifiés par l'action de priorisation décrite au point A4-1

Pilote de l'action : DGS

Copilote : DSS - DGOS

Partenaires : AFSSAPS -- HAS - Filières maladies rares – DREES - Associations représentant les patients

- ✓ **Sécuriser les conditions de prescription des médicaments dans le champ des maladies rares, administrés à des patients hospitalisés.**

L'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale a été modifié par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2009 pour prévoir que la prise en charge des médicaments désignés comme orphelins inscrits sur la liste hors TAA est subordonnée à la validation de la prescription initiale par les centres de référence et éventuellement les centres de compétences « maladies rares » compétents pour la pathologie traitée.

Le contrat de bon usage « type » annexé au décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 modifié, prévoit en outre, dans son chapitre II, que la prescription initiale d'un médicament désigné comme orphelin par la Commission européenne, en dehors des cas de spécialités bénéficiant d'autorisations temporaires d'utilisation par l'AFSSAPS en application du b de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, ne peut s'exercer que sur avis d'un centre de référence de la maladie rare en cause, lorsqu'un tel centre existe, ou de l'un de ses centres de compétences.

Il convient de garantir que les médicaments innovants et coûteux, désignés ou non comme médicaments orphelins, utilisés pour la prise en charge des maladies rares, soient prescrits à bon escient lorsqu'ils sont administrés à des patients hospitalisés. Il s'agit notamment des médicaments autorisés antérieurement à l'entrée en vigueur du règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. A terme, au vu de l'expérience acquise à l'hôpital, une étude sera conduite afin de déterminer la faisabilité de l'extension de ce dispositif aux patients traités en ambulatoire. De même, au regard de cette expérience, sera étudiée la possibilité d'étendre ce dispositif de primo prescription aux tests diagnostiques les plus complexes et/ou coûteux.

L'article L. 162-22-7 du code de la santé publique et l'annexe du décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 modifié, seront aménagés à cette fin.

Pilote de l'action : DGS

Copilote : DSS - DGOS

Partenaires : AFSSAPS – Filières maladies rares

A-5 Développer les liens entre les acteurs de la prise en charge et l'accompagnement

Le premier plan maladies rares et la loi handicap de 2005 sont contemporains. Les centres de référence maladies rares et les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) se sont développés en parallèle, et les interactions ne se sont mises en place que récemment, de manière variable suivant les régions. Ces interactions doivent être envisagées systématiquement.

Toutes les maladies rares n'ont pas des conséquences en termes de handicap rares. Elles peuvent en effet développer des conséquences invalidantes qui doivent trouver leurs réponses dans l'offre institutionnelle médico sociale de droit commun.

A contrario, certaines maladies rares ont des conséquences en termes de handicap rares (elles représentent par exemple 82 % de la file active du centre de ressources pour enfants et adultes sourds aveugles et sourds malvoyants de Poitiers).

Le schéma national d'organisation pour les handicaps rares 2009-2013 s'emploie ainsi à consolider, développer et rendre accessibles les expertises pluridisciplinaires rares requises pour évaluer et accompagner les personnes et leurs proches dans leur vie quotidienne, à domicile ou en institution.

Un de ces principes est de construire l'organisation des réponses médico-sociales pour les handicaps rares en intégrant les liens maladies rares-handicaps rares quand ils existent.

Les domaines de synergie possibles entre les deux plans sont : la connaissance des situations rares et l'information des familles et des professionnels, les liaisons entre centres de référence et d'expertises médicaux et médico-sociaux et la réponse et le soutien aux aidants.

A-5-1 Promouvoir le recours aux gestionnaires de cas complexes ou techniciens d'insertion

Il s'agit de favoriser une organisation sanitaire sociale et médico-sociale intégrée permettant de mieux coordonner les parcours de soins et de vie, notamment dans les situations les plus complexes : en effet le parcours de soin et de vie des personnes atteintes de maladie rare est marqué par l'intervention de nombreuses structures et de multiples professionnels.

Ces maladies, lourdes en termes de soins et à l'impact fort tant sur les familles que sur la société, nécessitent une articulation entre les professionnels médicaux (des centres de référence et centres de compétences, les médecins traitants, les médecins spécialistes...), les professionnels paramédicaux (infirmières, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, diététiciens...), les intervenants médico-sociaux (psychologues, assistantes sociales, auxiliaires de vie, aides familiales...), et les différentes institutions compétentes (MDPH, CPAM, CCAS, etc...).

Les missions sociales des centres de compétences, en lien avec les centres de référence maladies rares, sont importantes pour l'information et la coordination du parcours de soins au sein du parcours de vie des personnes en situation de handicap du fait d'une maladie rare. C'est ce qu'a montré notamment l'évaluation du premier plan.

Pour les situations les plus complexes d'accompagnement (dont certains cas de personnes en situation complexe de handicap du fait d'une maladie rare constituent un des aspects de la problématique), **une étude évaluative-action visant à identifier les besoins spécifiques de coordination de parcours et à tester les modalités de réponses requises pourrait être menée à l'échelle de 2 à 3 régions.**

En effet, l'échelon régional s'impose compte tenu des situations de complexité impliquant les centres de référence (au niveau des CHU), assurant un lien avec les centres de compétences ; cette étude impliquerait ainsi les MDPH concernées ou des SAMSAH. Elle permettrait d'identifier les besoins en termes de continuité des accompagnements de parcours pour compléter, adapter et faire évoluer l'offre de services sociaux et médico-sociaux de droit commun.

Par ailleurs, dans la plupart des centres de référence, notamment pédiatriques, des infirmières ou des assistantes sociales assurent de fait un rôle de coordination.

La présente action vise également à promouvoir à terme ce type de compétences pour lesquelles une offre de formation spécifique est en préparation, soit dans le cadre de diplômes interuniversitaires développés en réseau, soit dans le cadre de formations habilitées au niveau Master.

Pilote :

- ✓ Promotion des organisations intégrées : DGOS/DGCS/CNSA
- ✓ Formation : DGOS

Partenaires : DGCS, MESR, CNSA, MDPH, centres de référence, Associations représentant les patients

Calendrier de mise en œuvre : à partir de 2012

A-5-2 Améliorer et diffuser les connaissances sur les conséquences des maladies rares en termes de handicap et de retentissement sur la scolarité et la qualité de vie des personnes

L'action vise à augmenter et organiser la production scientifique de l'information sur les handicaps rares, et sur les maladies rares et leurs conséquences en termes de

handicaps (rares ou non), pour mieux comprendre et prendre en charge les handicaps spécifiques générés par les maladies rares.

Cette action se décline en six étapes :

1. Indexer les maladies rares en termes de handicap avec les termes de la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) ;
2. Créer des fiches d'information sur les handicaps rares et leur prise en charge fonctionnelle ;
3. Enrichir l'Encyclopédie Orphanet grand public par des informations sur les limitations fonctionnelles et les restrictions de participation à la vie en société générées par chaque maladie rare ;
4. Inclure dans le site Orphanet un volet d'information sur les handicaps rares, liés ou non à des maladies rares ;
5. Augmenter le nombre de fiches consacrées aux maladies rares dans la base Intégrascal ;
6. Inclure un volet « maladies rares » dans les formations organisées en région par l'ANESM pour la diffusion de bonnes pratiques auprès des structures médico-sociales.

Pilote de l'action : DGCS/CNSA/DGS

Copilote : DGOS

Partenaires : Orphanet - L'agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux (ANESM) - La Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) - L'Institut national supérieur de formation et de recherche pour l'éducation des jeunes handicapés et les enseignements adaptés - Associations représentant les patients

Indicateurs :

- ✓ Nombre de maladies rares indexées avec la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé
- ✓ Nombre de fiches de l'encyclopédie Orphanet complétées
- ✓ Nombre de fiches maladies rares dans la base Intégrascal
- ✓ Nombre de fiches handicaps rares produites et diffusées

Calendrier de mise en œuvre : déjà initié en 2010 ; mise en œuvre : 1^{er} semestre 2012 à 2014

A-5-3 Développer des modes d'organisation pour répondre aux besoins de répit des personnes ayant une maladie rare ou de leurs aidants

Il s'agit d'une part d'améliorer la connaissance des besoins sociaux et médico-sociaux d'accompagnement des personnes ayant une maladie rare et d'autre part d'augmenter la possibilité pour les patients atteints de maladie rare et pour leurs aidants de bénéficier de dispositifs de répit.

En premier lieu il s'agit de connaître plus précisément les besoins sociaux et médico-sociaux des personnes ayant une maladie rare et des capacités à y répondre en région, ce qui ne peut être atteint par les systèmes d'information actuels.

Des travaux sont donc nécessaires afin d'améliorer la connaissance des acteurs en région :

- ✓ Une enquête pilotée par la DGOS et la CNSA, en lien avec la DGCS, auprès des centres de référence maladies rares sera lancée afin d'identifier les pistes d'actions pour renforcer les coopérations entre centres de ressources nationaux handicaps rares et

centres de référence maladies rares. Cette enquête devra associer les MDPH. Elle correspond à l'action 1 de l'objectif 12/4 du schéma national 2009-2013 pour les handicaps rares adopté par les ministres en charge des personnes handicapées en novembre 2009.

Cette enquête sera également le cadre adapté pour promouvoir l'appropriation par les filières maladies rares du nouveau certificat médical destiné aux MDPH.

Au terme de cette enquête sera produit un guide de bonnes pratiques en complémentarité entre les centres de référence maladies rares et les centres de ressources nationaux handicaps rares. Ces travaux devront prendre en compte les fiches réalisées en lien avec Orphanet (A5-2, et notamment les fiches maladies rares enrichies d'information sur la prise en charge fonctionnelle et les fiches handicaps rares). Ils pourront également déboucher sur l'organisation d'un colloque bisannuel réunissant les centres de référence maladies rares et les centres de ressources nationaux pour les handicaps rares.

- ✓ Cette enquête pourra être complétée par l'exploitation du dispositif existant de recueil des plaintes des usagers en situation de handicap envers les maisons départementales des personnes handicapées. En effet, le questionnaire de satisfaction des usagers comporte 35 questions dont un certain nombre peuvent concerner plus particulièrement les personnes avec maladie rare.

Un groupe issu du groupe de suivi de la démarche « mesure de la satisfaction des usagers » pourra être associé au traitement de ces données concernant les personnes répondantes avec maladie rare.

En second lieu, le développement d'une offre de places de répit pour les personnes ayant une maladie rare et leurs aidants s'inscrit dans la logique de développement de l'offre de répit de droit commun pour les personnes en situation de handicap ou de perte d'autonomie. Cela nécessite, dans le cadre des travaux relatifs au PRS et à l'élaboration des schémas régionaux, d'inscrire cette dimension dans l'état des lieux des besoins.

Le développement d'une offre de répit devra nécessairement s'appuyer sur plusieurs axes :

- l'adaptation des projets actuels existant en région pour prendre en compte les besoins spécifiques des personnes ayant une maladie rare et de leurs aidants ;
- la formation des professionnels ;
- le cas échéant, le programme pluriannuel 2008-2012 de créations de places pour accompagner les personnes handicapées tout au long de leur vie prévoit de développer l'accueil temporaire médicalisé. Sur les 590 places restant à financer de 2011 à 2014, un objectif de 50 places pourrait être dédié à 5 à 6 unités d'accueil temporaire médicalisé pour couvrir les besoins d'accompagnement temporaire, au sein des inter-régions, des personnes et de leurs aidants. Ces places devront être programmées et autorisées conformément au droit commun ;
- dans tous les cas, cela nécessitera un travail de coordination et de soutien du champ médico-social par le secteur sanitaire.

Pilote de l'action : DGCS/CNSA

Copilote : DGOS / DGS

Partenaires : Associations représentant les patients, centres de référence, centres de ressources handicaps rares, MDPH, ARS

Indicateurs :

- ✓ Nombre de places « répit » permettant l'accueil de personnes avec maladie rare ouvertes par création ou adaptation des projets

Calendrier : 2012-2014

A-5-4 Définir un dispositif spécifique de prévention des risques et d'accompagnement des aidants des patients

- ✓ **Définir un référentiel des besoins de prévention et de soutien des aidants des patients.**

Le rôle de l'aidant dans le cadre des maladies rares diffère de celui des maladies chroniques car la complexité de la prise en charge nécessite de nombreux rendez vous et notamment des déplacements loin du domicile.

Il s'agit d'un domaine dans lequel les associations sont dépositaires d'un recul et d'expériences concrètes sur lesquels il convient de s'appuyer pour identifier les soutiens dont les aidants ont besoin.

Le soutien des aidants familiaux des personnes atteintes de maladies handicapantes est une priorité de la DGCS. Ceci passe en premier lieu par la disponibilité de services et de professionnels assurant soins et accompagnement et répondant à des critères de proximité, de continuité, de souplesse, de qualité et de coût. En ce sens, le diagnostic des besoins et la programmation de l'offre de services et de ses évolutions doivent inclure également les besoins et les attentes des aidants. Il revient aux ARS d'élaborer les SROMS en prenant en compte cette problématique au travers de deux dispositifs : la programmation du développement des places d'accueil de jour et d'hébergement temporaire et le développement des plateformes de répit et d'accompagnement des aidants.

S'agissant du financement, les ARS deviennent ordonnateurs secondaires de la CNSA sur les crédits de la section IV qui ne relèvent pas de conventions nationales. Elles pourront donc en liaison avec les DRJCS et les conseils généraux, piloter au plan régional le déploiement d'une démarche coordonnée d'actions de formation et de professionnalisation des salariés des établissements et services intervenant notamment auprès des personnes handicapées en raison d'une maladie rare, d'actions de modernisation et de structuration des services d'aide à domicile et d'action de soutien et de formation des aidants (art 78 de la LFSS 2011).

Il sera donc confié au comité de suivi et de prospective avec les associations représentant les patients le soin de définir un référentiel des besoins de prévention et de soutien des aidants des patients..

Pilote de l'action : comité de suivi et de prospective

Copilote : DGCS/CNSA/DGOS/ARS/

Partenaire : Associations représentant les patients

Indicateurs : production par le groupe de travail du comité de suivi et de prospective d'un référentiel

Calendrier : 2012

A-6 Améliorer les pratiques des professionnels de santé

A-6-1 Evaluer l'apport des nouveaux métiers pour les maladies rares.

Dès le plan précédent était apparue l'importance de nouvelles missions, pouvant parfois constituer de nouveaux métiers, comme les conseillers en génétique, ou d'autres le plus souvent moins spécifiques des maladies rares, comme les biostatisticiens et les coordonnateurs de soins. Ceci traduisait pour certains professionnels le nécessaire besoin de développer des savoirs faire nouveaux ou de déléguer certaines tâches.

L'absence de corps de la fonction publique hospitalière n'a pas fait obstacle aux recrutements ou plus fréquemment à l'identification de professionnels en charge de ces missions, mais dans un cadre qui reste très divers d'un établissement à l'autre.

L'action vise à procéder à un état des lieux de ces nouveaux métiers et/ou nouvelles compétences, et à l'évaluation approfondie du service rendu. Cette action devra être conduite en étroite corrélation avec celle concernant les gestionnaires de cas complexes ou techniciens d'insertion.

Pilote de l'action : DGOS

Partenaires : DREES – DGCS

Représentants des professionnels de santé - Associations représentant les patients

Calendrier de mise en œuvre : 1er semestre 2012

A-6-2 Renforcer les connaissances sur les maladies rares des professionnels de santé et du secteur social

- ✓ **Formation initiale des professionnels de santé sur l'existence des maladies rares et des médicaments orphelins.**

Dans le cadre du premier plan maladies rares, le thème des maladies rares avait été introduit dans le programme de l'épreuve classante nationale de fin d'études des 2e et 3e cycles des études de médecine. Par ailleurs des modules optionnels "maladies rares" ont été développés dans certaines facultés, qui permettent de bien mettre en évidence l'aspect pluridisciplinaire de la prise en charge. Chaque problématique de santé dite « rare » est en outre abordée dans les instituts de formation paramédicale au sein des enseignements relevant des grands champs disciplinaires auquel appartient la maladie traitée. Si ce sujet ne fait pas nécessairement l'objet d'un enseignement isolé en tant que tel, la question des maladies rares est potentiellement traitée dans sa spécificité au sein de l'enseignement de santé publique et ce au sein de chaque institut de formation paramédicale.

L'action vise à :

- **Réaliser une circulaire à l'attention de tous les instituts de formation paramédicaux pour rappeler que les modules de santé publique doivent être adaptés en permanence et prendre en compte les grandes priorités de santé publique, notamment matérialisées par les plans en cours.**
- **Adopter la même démarche concernant les formations médicales et pharmaceutiques, à l'occasion de la révision des textes relatifs aux contenus de formation en vue de l'intégration au système Licence Master Doctorat (LMD). Les**

modules de santé publique devront de la même manière s'adapter aux priorités nationales, sans donner lieu à de perpétuelles modifications des programmes.

Ces ajustements, de nature purement pédagogique, sont conformes à l'autonomie pédagogique totale dont disposent les UFR de santé.

Pilote de l'action : DGOS

Copilote : DGS

Partenaires : ARS – DGCS - Enseignement supérieur - Facultés de médecine - Institut de formation - Ecole de professionnels - Organismes de formation - Centre de référence maladies rares

Indicateurs :

- ✓ Nombre des facultés disposant d'un enseignement sur les maladies rares.
- ✓ Nombre d'écoles/organismes de formation ayant prévu la fourniture de repères relatifs aux maladies rares.

Calendrier de mise en œuvre : 1er semestre 2011

- ✓ **Sensibilisation des professionnels sociaux à l'existence des maladies rares et des médicaments orphelins.**

Il importe de compléter l'action du schéma national d'organisation pour les handicaps rares 2009-2013 qui vise à diffuser de l'information sur les conséquences en termes de handicaps des maladies rares à destination des familles, des professionnels et des enseignants.

Il s'agit de développer pour les professionnels du secteur social une information au cours de leur formation initiale.

Les orientations nationales des formations sociales qui sont en cours de finalisation feront bien mention de l'importance pour les organismes de formation (en formation initiale ou continue) de prendre en compte les données des centres de ressources ou de référence (autisme, maladies rares, ...) pour la mise en œuvre pédagogique des formations (il faut souligner l'intérêt de modules pluriprofessionnels). Les référentiels des formations initiales ont une maille suffisamment large pour que l'adaptation à la situation d'emploi des travailleurs sociaux soit possible par la formation continue en accord avec les employeurs.

Les accords cadres conclus en 2008 entre l'Etat, la CNSA et les organismes paritaires collecteurs agréés des fonds de la formation continue sont des facteurs favorisant pour la formation continue sur les maladies rares des personnels des services médico-sociaux.

Cette action sera à articuler avec l'action du schéma national d'organisation pour les handicaps rares 2009-2013 qui souhaite organiser tous les deux ans un colloque des centres de ressources nationaux handicaps rares et des centres de références maladies rares concernés, soutenu par la CNSA, pour mutualiser les connaissances et les expériences dans le cadre de leurs missions de référence.

Pilote de l'action : DGCS

A-6-3 Se servir du développement professionnel continu pour actualiser les connaissances sur les maladies rares des professionnels de santé

L'article 59 de la loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires définit notamment l'obligation du développement professionnel continu pour chaque professionnel. Des orientations nationales de développement professionnel continu sont définies par le ministre chargé de la santé à partir d'orientations précisées par les professionnels eux-mêmes.

L'action vise à inciter le développement de dispositifs et programmes spécifiques de développement professionnel continu pour les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de maladies rares.

Pilote de l'action : DGOS

Copilotes : DGS

Partenaires : ARS - Enseignement supérieur - Facultés de médecine - Institut de formation - Ecole de professionnels - Organismes de formation - Centre de référence maladies rares

Calendrier de mise en œuvre : 1^{er} semestre 2012

A-6-4 Développer et diffuser des recommandations de bonnes pratiques sur les situations d'urgence liées aux maladies rares

Les cartes de soins et d'urgence et les recommandations « Orphanet Urgences » sont deux outils complémentaires pour améliorer la prise en charge en urgence des malades atteints d'une maladie rare.

Les cartes de soins et d'urgence sont élaborées sous l'égide de la DGS par les centres de référence et les associations de malades. Elles contiennent des informations médicales personnelles du malade qui sont remplies par le médecin du centre de référence maladies rares qui suit le malade. Elles constituent donc un élément de la coordination de soins. Elles contiennent également des informations plus générales sur la prise en charge à l'intention des professionnels (en français et en anglais), ainsi qu'un volet d'information à l'intention des non-professionnels (le malade lui-même, sa famille, le personnel enseignant, etc.). Entre 2006 et 2009, 25 cartes ont ainsi été diffusées via les centres de référence et les associations de patients.

Leur évaluation, faite en 2010, montre qu'elles pourraient être simplifiées, ce qui permettrait d'en augmenter le nombre et de les produire en lien avec les fiches Orphanet/urgences.

Les fiches « Orphanet Urgences » sont produites à l'intention des professionnels des urgences. Elles sont rédigées par les centres de référence et complétées par les associations de malades sous la coordination d'Orphanet en suivant la méthodologie proposée par la HAS. Un comité de pilotage a identifié une première liste de maladies pour lesquelles des fiches sont nécessaires. Leur production a commencé fin 2007. A ce jour 35 fiches sont en ligne sur le site Orphanet.

L'action vise :

- **à augmenter le nombre des maladies pour lesquelles des cartes de soins et d'urgence et des fiches Orphanet sont disponibles ;**
- **à organiser une production conjointe des cartes et des fiches ;**
- **à optimiser le circuit de distribution des cartes.**

- **A terme, l'intégration de ces informations dans le dossier médical personnel devra être étudiée.**

Pilote de l'action : DGS

Copilote : DGOS

Partenaires : Orphanet – HAS – centres et filières maladies rares - Agence de la biomédecine - Associations représentant les patients

Indicateurs : Nombre de nouvelles maladies faisant l'objet d'une carte de soins ou d'un support équivalent et d'une fiche Orphanet Urgences

Calendrier de mise en œuvre : Dès le 1er semestre 2011

A-6-5 Promouvoir la production de modules d'enseignement numérique

Une fédération des établissements d'enseignement supérieur s'est constituée en un groupement d'intérêt public national depuis 2003. Elle a pour mission de mettre en œuvre les technologies de l'information et de la communication pour l'enseignement de la médecine en formations initiale et continue. Ses principales missions sont de produire des ressources documentaires venant en complément des cours dispensés aux étudiants en médecine. Plus d'une trentaine de campus numériques disciplinaires sont en ligne.

L'action vise à encourager les universitaires spécialistes des maladies rares à répondre aux appels à projets de la fédération en vue de réaliser des modules d'enseignement numériques sur les maladies rares pour les médecins spécialistes et d'en faire la promotion.

Pilote de l'action : DGS

Partenaires : La Fédération Interuniversitaire pour l'Université Médicale Virtuelle Francophone - Centres de référence maladies rares – Orphanet – la conférence Nationale des Doyens des Facultés de Médecine – la Conférence des Présidents d'Université

A-7 Rendre accessible l'information et la diffuser

A-7-1 Organiser une action de communication nationale annuelle sur les maladies rares

En complément des actions de communications réalisées par les associations dont celle du téléthon, **il s'agit de développer une action de communication nationale s'inscrivant dans la journée européenne des maladies rares (et à présent internationale) du 28 ou 29 février.**

Elle a notamment pour objectif de :

- faire connaître les maladies rares et les dispositifs de prise en charge
- valoriser les activités d'Orphanet et de « maladies rares info services », structures ressources pour diffuser de l'information sur les maladies rares
- valoriser également les cartes de soins et d'urgence.

Pilote de l'action DICOM

Copilote : DGS/DGOS

Partenaires : – Orphanet - « maladies rares info services » - Centres de références maladies rares – Associations représentant les patients.

Calendrier : 28 février 2011 puis annuellement le 28 ou 29 février.

A-7-2 Promouvoir « Maladies Rares Info Services » comme numéro unique de renseignement téléphonique maladies rares

« Maladies Rares Info Services » est un service d'information personnalisé sur les maladies rares, par téléphone : 0810 63 19 20 (appel local depuis un fixe) et par courrier électronique depuis son site internet www.maladiesraresinfo.org. Il participe au projet de réorganisation de l'aide à distance en santé qui a pour objectifs, en mutualisant certains moyens, d'optimiser l'accessibilité et la qualité du service rendu au public. Il a pour mission d'écouter, d'informer et d'orienter toutes les personnes concernées par les maladies rares. Il permet de délivrer une information adaptée à la demande et à la situation des malades et de leurs familles en enregistrant leurs besoins et leurs attentes. Il s'appuie sur la Plateforme Maladies rares (cf C-1-3). Il est aussi soutenu par l'Association Française contre les Myopathies.

L'action vise à promouvoir ce dispositif comme une structure d'informations de référence et à encourager sa participation au projet européen relatif aux services d'assistance téléphonique pour les maladies rares.

Le financement actuel par l'INPES pourrait évoluer pour garantir le maintien de l'accessibilité et la qualité du service rendu.

Pilote de l'action : DGS

Partenaires : INPES - « Maladies rares info services » - Associations représentant les patients

Indicateurs : Nombre d'appels

Calendrier : 1er semestre 2012

A-7-3 Diffuser des informations aux patients et à leurs médecins traitants

Les dispositifs de prise en charge sanitaires et sociaux, les prestations et les services, les aides financières, les remboursements, en particulier pour les maladies rares requièrent un effort d'information.

Les différentes actions qui seront conduites sont de :

- **Renforcer l'information auprès des médecins traitants et les sensibiliser à l'organisation mise en place en France dans le cadre du premier plan maladies rares**
- **Renforcer l'information auprès des patients atteints de maladie rare**

- ✓ **Renforcer l'information auprès des médecins traitants et les sensibiliser à l'organisation mise en place en France dans le cadre du premier plan maladies rares**

L'action vise à diffuser une information adaptée aux médecins généralistes sur la problématique des maladies rares et les dispositifs déjà mis en place et notamment quand le diagnostic de maladie rare a été posé chez un de leur patient.

L'échange d'informations doit être systématisé entre le médecin du centre de référence, et le médecin traitant particulièrement quand le premier établit le protocole initial et le second prolonge l'ALD.

Cette information du centre de référence vers le médecin traitant devra être accompagnée de documents comme :

- l'identification d'interlocuteurs au sein du centre de référence ;
- la carte de soins et d'urgence ou les recommandations « Orphanet Urgences »
- la diffusion du PNDS et/ou de recommandations.

Par ailleurs, il s'agit de sensibiliser les médecins traitants sur les dispositifs déjà mis en place notamment la cellule maladies rares de la CNAMTS et le cahier « aides et prestations » d'Orphanet.

Calendrier de mise en œuvre : action initiée en 2010

Pilote : DGS

Partenaires : Orphanet, Centres de référence, associations de patients, organismes de formation continue

✓ **Renforcer l'information auprès des patients atteints de maladie rare**

Beaucoup d'informations en direction des patients existent déjà, qu'elle soit d'origine associative, sur Orphanet ou relative à la prise en charge financière (cf. site Ameli de l'assurance maladie).

L'encyclopédie grand public d'Orphanet couvre actuellement une centaine de maladies. Ces documents sont téléchargés plus de 40 000 fois par mois. Pour autant l'effort d'information doit être soutenu : il contribue à rompre l'isolement des malades, à les mettre en position de mieux gérer leur maladie et leurs relations avec les professionnels de santé et peut avoir un effet positif sur l'errance diagnostique.

Pour les malades, il s'agit donc de :

- mettre à leur disposition ainsi qu'à leurs familles une information écrite claire et simple décrivant les aides et les dispositifs existant en étendant l'encyclopédie Orphanet écrite en partenariat avec les centres de référence et les associations de malades ;
- de leur faire connaître les lieux ressources auxquels ils peuvent s'adresser sur des questions de droits et d'aides ou qu'ils peuvent consulter par Internet, en particulier en mettant à jour et diffusant et le cahier Orphanet « Aides et prestations pour les maladies rares ».

Pilote : DGS

Copilotes : DGCS / DSS / CNSA

Partenaires : Orphanet, Associations représentant les patients, centres de référence maladies rares, MDPH, caisses d'assurance maladie

A-8 Orphanet : outil pour l'information et la recherche

A8-1 Intégrer progressivement la nomenclature Orphanet dans les bases françaises existantes

L'action vise à :

- **Compléter la nomenclature utilisée dans le cadre du « pmsi » en utilisant celle d'Orphanet**

- **Développer l'identification des maladies rares au sein des différents systèmes d'informations en santé ;**
- **Utiliser les données ainsi recueillies dans ces systèmes d'informations informatisés pour documenter la mortalité et la morbidité des maladies rares (hospitalisation, médicaments....).**
- ✓ **Compléter la nomenclature utilisée dans le cadre du « pmsi » pour le codage des maladies rares**

Il s'agit d'utiliser la nomenclature Orphanet pour améliorer la connaissance sur le parcours de soins des malades.

En attendant la CIM 11 (cf C1-1 Soutenir l'identification des maladies rares), il est proposé d'utiliser un fichier complémentaire du recueil d'information PMSI (fichier "fichcomp") afin de renseigner le diagnostic dès lors qu'un patient porteur d'une maladie rare est pris en charge, et ce quelles que soient les conditions et la cause de sa prise en charge. Dans un premier temps, le champ exploré concernerait les prises en charge en hospitalisation de court séjour (en médecine, chirurgie et obstétrique) dans les établissements comportant des centres de références et de compétences.

Le fichier fichcomp comporte plusieurs zones d'informations. L'une d'elles concerne les "diagnostics à visée d'enquête". Cette zone "enquête" serait utilisée pour le recueil des informations "maladies rares", sous la forme de quatre variables, que les établissements ont d'ores et déjà l'habitude de renseigner. Il s'agit des variables suivantes :

- le numéro Finess (code juridique de l'établissement),
- le type de prestation (en utilisant le code 99 pour l'enquête maladies rares),
- le numéro identifiant du séjour (ce numéro est déjà porté sur le RSS, c'est donc une donnée classique),
- le codage diagnostic (en utilisant les codes Orpha).

Pilote : DGOS

Copilotes : ATIH -Orphanet

- ✓ **Développer l'identification des maladies rares au sein des différents systèmes d'informations en santé.**

Il s'agit non seulement de tenir compte de la nomenclature Orphanet pour la banque nationale de données "maladies rares", mais également pour les données PMSI, ainsi que celles du CepiDC, de l'assurance maladie et des banques de données médico-sociales.

Pilotes : DGOS /DGS

Copilotes : ATIH et Orphanet,

Partenaires : Banque nationale de données maladies rares, UNCAM, CNSA, CepiDc, INVS.

- ✓ **Utiliser les données ainsi recueillies dans ces systèmes d'informations informatisés pour documenter la mortalité et la morbidité des maladies rares (hospitalisation, médicaments....),**

Ces actions d'identification des maladies rares permettront de poursuivre le travail sur la production d'indicateurs de maladies rares, et notamment de renseigner les indicateurs de la loi de santé publique¹.

Pilote : DGS /DGOS

Partenaire : CepiDc, INVS. DREES ATIH et Orphanet, UNCAM, CNSA,

A8-2 Développer le contenu et l'ergonomie d'Orphanet

Orphanet, service commun de l'INSERM, est le portail de référence en matière de documentation et d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins, tant en France qu'en Europe, et de plus en plus à l'échelon international. Il fait l'objet d'une action conjointe des 27 Etats-Membres européens.

L'action vise à :

- ✓ **poursuivre l'enrichissement de la base de données (encyclopédie Orphanet professionnels et grand public, information sur les professionnels et les associations...)** ;
- ✓ **améliorer la lisibilité des données actualisées sur les maladies rares pour les patients, le grand public, les professionnels de santé, les chercheurs, les industriels et les décideurs** ;
- ✓ **mettre à disposition en libre accès la nomenclature Orphanet** ;
- ✓ **inclure dans Orphanet un volet d'information sur les handicaps rares, liés ou non à des maladies rares.**

Une réédition de l'annuaire d'Orphanet, destinée aux services hospitaliers, de protection maternelle et infantile, et aux médecins libéraux sera entreprise.

Pilote de l'action : DGS

Copilote : DGRI/DGCS

Partenaires : DGOS - DAEI – UE, CNSA

Indicateurs :

- nombre d'articles mis en ligne
- Nombre de cahiers édités et/ou mis à jour

Calendrier de mise en œuvre : 1er semestre 2011

¹ http://www.invs.sante.fr/surveillance/maladies_rares/default.htm

FOCUS : Soutenir l'action des associations maladies rares

Les associations représentant les patients atteints d'une maladie rare ont donné à la question des maladies rares rang de question de santé publique. Elles ont en premier sensibilisé l'opinion, mené des actions de soutien et d'accueil aux familles et aux malades, mis en place des dispositifs d'information, d'échanges, de formation, monté des projets d'accompagnement, d'éducation thérapeutique et de recherche.

Aujourd'hui, les associations constituent des partenaires des pouvoirs publics et des établissements hospitaliers (centres de référence en particulier).

Compte tenu du nombre d'associations, le soutien aux fédérations est privilégié. Cependant, il est possible d'identifier des projets innovants qui nécessitent d'être soutenus : enquêtes sur les besoins, actions de médiation, rédaction et diffusion de documents à l'usage des malades et de leurs familles, participation à des projets d'éducation thérapeutique ou à des actions d'accompagnement dans le cadre de la loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires et de leur allouer des financements sur la base d'appels à projets conduits par la DGS.

Pilote de l'action : DGS

Partenaires : centres de référence - acteurs de la plateforme maladies rares - « maladies rares et médicaments orphelins » - comité de suivi et de prospective

Indicateurs :

- ✓ Nombre de réunions internationales
- ✓ Nombre de projets innovants retenus
- ✓ Nombre de réunions nationales
- ✓ Actions menées par les Associations représentant les patients (selon convention DGS)

Calendrier de mise en œuvre : actions initiées dès 2010

AXE B. DEVELOPPER LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES

Les enjeux essentiels pour la recherche au cours du plan Maladies Rares 2011-2014 sont de créer une structure permettant de coordonner la recherche sur les maladies rares, de s'appuyer sur des bases de données pertinentes, de conserver et d'exploiter progressivement au cours des années les banques de tissus, de cellules ou d'ADNs, de favoriser le développement de modèles cellulaires et animaux des maladies rares, d'améliorer l'accès des équipes de recherche aux plateformes technologiques et de développer des partenariats public/privé, en particulier pour la recherche thérapeutique.

En ce qui concerne l'axe « Développer la recherche » du second plan maladies rares, il faut souligner que la plupart des financements restent conditionnés à la sélection des équipes de recherche suite à leur réponse à des appels à projets spécifiques.

Cet axe se décline en 4 mesures listées ci-dessous, elles-mêmes détaillées en 10 actions.

- ✓ Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche en interface avec les acteurs publics et privés
- ✓ Promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies rares
- ✓ Promouvoir le développement des essais thérapeutiques
- ✓ Favoriser la recherche clinique et thérapeutique translationnelle.

B-1 Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche en interface avec les acteurs publics et privés

Une difficulté concernant la recherche sur les maladies rares tient au faible nombre de structures fédératives dédiées et à leur manque de coordination. Cette situation engendre un manque de visibilité quant aux sources de financement potentielles, que ce soit pour une pathologie ou un groupe de pathologies donnés, ou encore par rapport à une approche innovante. Par ailleurs, elle engendre des difficultés d'accès aux plateformes technologiques notamment, de plus en plus indispensables à une recherche compétitive. En effet, les nouvelles approches de recherche nécessitent des expertises et des équipements spécifiques, lesquels ne peuvent parfois être acquis que via des plateformes nationales.

B-1-1 Faire évoluer le Groupement d'Intérêt Scientifique-Institut Maladies Rares en une fondation « maladies rares » abritée au sein d'une Fondation de Coopération Scientifique « Santé ».

Cette fondation partenariale mobilisera l'ensemble des acteurs (public, industriels, associations) au sein d'une structure de concertation qui permettra de définir des axes stratégiques communs. Cette structure assurera entre autre la continuité des actions déjà menées par le GIS-IMR et les amplifiera. Le GIS-IMR, avec ses partenaires institutionnels, a mis en place et géré plusieurs appels d'offres annuels ciblant la recherche sur les Maladies Rares. Il a initié des actions « transversales », visant à aider la communauté des chercheurs «maladies rares» à accéder aux plateformes technologiques, et coordonne un appel d'offres (E-rare) financé, *via* l'ANR pour la France, par les Etats membres de l'UE participant à l'initiative. Cependant l'interface entre l'industrie et les acteurs académiques dans le domaine de la recherche sur les maladies rares doit être améliorée, dans le sillage des efforts en cours (LEEM, pôles de compétitivité, Conseil Stratégique des Industries de Santé, LIR...). La création d'une fondation « maladies rares » permettra de coordonner le développement d'outils et de services visant à améliorer les connaissances dans le domaine des maladies rares et d'accélérer le développement des thérapies.

FOCUS : La fondation « Maladies Rares »

La fondation «maladies rares» sera abritée au sein d'une Fondation de Coopération Scientifique (FCS) abritante «Santé». La fondation abritée est créée par la signature d'une convention entre la fondation abritante Santé et un ou des fondateurs de la fondation Maladies Rares. La convention prévoit notamment l'objet de la fondation abritée, son nom, son organisation et son fonctionnement, les relations avec la fondation abritante, les règles de dissolution.

La fondation abritée Maladies Rares sera organisée autour d'une instance décisionnelle qui comprend des représentants du ou des fondateurs ainsi que des personnalités qualifiées nommées par ces derniers ; elle peut comprendre également d'autres personnes suivant les règles posées par la fondation abritante et le souhait des fondateurs. Un représentant de la fondation abritante siège dans l'instance décisionnelle pour veiller au respect de la convention. Une ou plusieurs instances consultatives pourront être créées.

L'objectif principal de la création d'une fondation « maladies rares », est de structurer et d'harmoniser les différentes actions engagées dans le domaine de la recherche sur les maladies rares en coordonnant et en articulant les missions du GIS-Institut des Maladies Rares, de la Base Nationale de Données Maladies Rares, et d'Orphanet. Le but de la Fondation est de développer et de fédérer les expertises mises en place au travers de structures existantes aujourd'hui dédiées aux bases de données à visée de recherche (clinique et thérapeutique) et à l'information (le portail Orphanet). D'autres structures spécifiques sont appelées à rejoindre la Fondation comme par exemple OrphanDev, une structure centrée sur l'aide méthodologique et réglementaire pour le montage et la coordination des essais cliniques sur les maladies rares. Par ailleurs, la fondation aura pour mission d'identifier les besoins de recherche dédiés aux sciences humaines et sociales dans le domaine des maladies rares et de prévoir des mesures incitatives pour les équipes pertinentes du domaine afin d'organiser cette recherche en lien avec les associations de malades et la communauté scientifique des sciences humaines et sociales.

La fondation aura aussi pour missions de s'assurer du transfert rapide vers les malades des avancées de la recherche, laquelle reste encore relativement fragmentée et laborieuse. La coordination des différents acteurs de la recherche sur les maladies rares au sein d'une Fondation apportera une véritable plus-value en apportant un "continuum" d'expertises indispensables au développement de la recherche sur ces pathologies. Ce continuum devra intégrer des actions allant de la recherche fondamentale et clinique, à l'aide au montage et à la réalisation des essais cliniques. La création de la fondation « maladies rares» sera également un atout en terme de « visibilité », notamment pour les partenaires industriels. La fondation aura aussi comme objectif de développer l'information sur les MR, sur les recherches en cours en France, en Europe et au niveau international et sur les opportunités de financements.

Une telle structure participera de façon évidente à la reconnaissance et à la valorisation des expertises diverses et complémentaires dont une recherche efficace et compétitive a besoin.

Ceci sera rendu possible grâce au soutien et à l'appui des différents organismes de recherche publics déjà engagés dans la recherche sur les maladies rares, et en particulier l'INSERM, le CNRS, les Universités et les Hôpitaux. La Fondation représentera un "point de contact national" pour les chercheurs, les professionnels de santé, les industriels et bien-entendu les associations de malades (au premier plan desquelles l'Association Française contre les Myopathies et l'Alliance Maladies Rares) impliqués. De par son rôle fédérateur, facilitateur et financeur de projets, comme par sa visibilité nationale et Européenne, la fondation maladies

rare aura comme objectif de chercher à pérenniser les moyens de recherche indispensables à la lutte contre les maladies rares et permettra, en toute réalité, d'inscrire les maladies rares comme un véritable enjeu de santé publique.

En conclusion, la fondation « maladies rares » aura pour missions de : Regrouper et Fédérer les compétences en recherche, Faciliter l'accès aux plateformes technologiques nationales, Créer une synergie favorisant l'émergence de thérapeutiques adaptées, Développer des partenariats avec l'industrie et Financer les projets en lien avec les agences de moyens, les structures nationales de recherche en place (ANR) et la DGOS au titre du PHRC. Les missions de la fondation s'inscrivent en coordination avec les axes définis ci-dessous (B-2) dont elle sera, pour certains, le pilote.

Pilote de l'action : La fondation maladies rares s'adossera aux Instituts Thématiques Multi Organismes (ITMO) de l'alliance pour les sciences de la Vie et de la santé (AVIESAN) et en particulier à l'Institut de Génétique Génomique et Bioinformatique et à l'Institut de Biologie Cellulaire, Evolution et Développement.

Partenaires : Les membres fondateurs de la fondation, en cours de définition (INSERM, CNRS, AFM, Alliance maladies rares, universités, CHU, pôles de compétitivité, industriels...)

Indicateurs :

- ✓ Création de la fondation
- ✓ Mise en place de la gouvernance
- ✓ Définition de son plan stratégique à 5 ans

Calendrier de mise en œuvre : Création de la fondation « Maladies Rares» prévue pour 2011

B-2 Promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies rares et inscrire dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche maladies rares

La communauté scientifique a insisté sur l'importance de veiller à ce que les programmes de l'ANR garantissent un montant minimum dédié aux maladies rares. Elle a également défini des priorités qui sont l'organisation de la conservation des échantillons biologiques, le développement de modèles animaux et cellulaires et le soutien aux interactions entre plateformes de recherche et plateformes hospitalières en améliorant l'accès des projets de recherche sur les maladies rares aux plateformes technologiques de recherche nationales.

B-2-1 Assurer dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche maladies rares.

Au cours du premier plan maladies rares, l'existence d'appels à projets spécifiques gérés par le GIS-IMR et l'ANR (2004-2008) a considérablement favorisé le développement de la recherche fondamentale, l'amélioration des relations cliniciens/chercheurs et la lisibilité de la qualité des équipes françaises travaillant dans ce domaine sur le plan international. Cette excellence est confirmée par le fait que la transformation de l'appel à projets spécifique (GENOPATH), en 2008, en appel à projets maladies rares et maladies fréquentes n'a pas entraîné de diminution des subventions allouées aux maladies rares ; les financements de projets de recherche sur les maladies rares ayant au contraire augmenté. En 2010, les équipes maladies rares ont candidaté sur un appel à projets « blanc » et même s'il est trop tôt pour confirmer cette tendance, il est vraisemblable que la qualité des équipes retenues soit une fois de plus garante d'une évolution favorable en termes de financement. Néanmoins, il est très important d'assurer dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié aux maladies rares et d'établir annuellement un bilan des sommes allouées à cette thématique. Cette action permettra d'afficher de manière lisible l'intérêt des maladies rares au niveau de l'Etat et de stimuler l'implication des industriels et des partenaires privés.

Pilotage : ANR en lien avec AVIESAN et la fondation «maladies rares».

Indicateurs :

- ✓ Nombre de projets déposés
- ✓ Nombre de projets financés

Calendrier : Appels à projets ANR 2011

B-2-2 Optimiser la collecte de données et la conservation des échantillons biologiques en s'appuyant sur les collections existantes.

La disponibilité des données sur les cohortes de malades et les collections biologiques correspondantes est fondamentale pour toutes les études concernant les maladies rares ainsi que pour les essais thérapeutiques. Ces informations sont actuellement très dispersées au sein de différentes structures et une coordination s'avère indispensable. Les collections doivent être gérées selon les réglementations en vigueur, avec une démarche d'assurance qualité pour la gestion des échantillons, leur stockage et leur distribution. Un des objectifs est de rendre ces

collections disponibles pour des analyses ultérieures (puces, séquençage à haut débit, analyses fonctionnelles...). Leur maintien sécurisé à long terme doit être assuré. Un lien avec le réseau national des Centres de Ressources Biologiques (CRB) doit être fait dans le but d'optimiser les procédures.

Pilotage : INSERM avec les ITMO concernés en lien avec la fondation « maladies rares »

Indicateurs :

- ✓ Nombre et qualité des prélèvements recensés et disponibles pour les études de génotypage

Calendrier : Association de la Banque Nationale de Données maladies rares à la fondation maladies rares en 2011

B-2-3 Développer les modèles cellulaires et animaux.

Des études précliniques adaptées à la stratégie thérapeutique développée doivent obligatoirement être menées avant les études cliniques pour évaluer l'efficacité et la toxicité éventuelle des molécules ou biothérapies envisagées. Les données expérimentales obtenues doivent répondre à des normes compatibles avec la constitution de dossiers réglementaires en vue de demandes d'autorisations d'essais cliniques. Les modèles cellulaires peuvent être créés notamment à partir de cellules souches humaines. Les modèles animaux doivent pouvoir être générés au fur et à mesure de l'identification de nouveaux gènes et de la mise en évidence de nouvelles pistes physiopathologiques dans les maladies rares. Les animaux doivent rester accessibles à l'expérimentateur et protégés contre les pathogènes éventuels et les risques liés à certaines biothérapies. Le GIS gère depuis 2003 un appel à projets pour l'accès aux modèles murins qui devra être coordonné par la future fondation avec les autres appels d'offres. Le développement de ces modèles doit être incité et accéléré et les infrastructures de recherche nationales d'exploration fonctionnelle doivent développer leurs services et leurs technologies afin d'être en capacité de répondre à ce besoin.

Pilotage : fondation maladies rares en lien avec AVIESAN, par l'intermédiaire des ITMO concernés

Indicateurs :

- ✓ Nombre de projets déposés
- ✓ Nombre de projets financés

Calendrier : Appels à projets lancés en 2011

B-2-4 Favoriser l'accès des équipes de recherche aux plateformes de séquençage.

Il convient de renforcer les liens entre les plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi (cf action A-1-2) et les plateformes de recherche. Ce travail de coordination pourra être réalisé par le biais de la fondation. Il faut également faciliter l'accès des équipes de recherche aux plateformes de séquençage à haut débit (projets de type « exome sequencing » par exemple) ; ce type de projets pouvant être pris en charge par des prestataires européens et/ou privés. Actuellement, les équipements lourds et les personnels sont mobilisés principalement pour les études portant sur les maladies fréquentes. Les maladies rares doivent également pouvoir accéder et bénéficier de ces équipements technologiques.

Pilotage : Fondation «Maladies Rares» en lien avec l'ANR et AVIESAN

Indicateurs :

- ✓ Nombre de projets déposés
- ✓ Nombre de projets financés

Calendrier : Appels à projets lancés en 2011

B-3 Promouvoir le développement des essais thérapeutiques

B-3-1 Développer la recherche thérapeutique (préclinique et phases I/II) en collaboration avec l'industrie pharmaceutique.

La recherche thérapeutique dans les maladies rares est limitée par le faible nombre de malades concernés. L'accessibilité à des registres et des cohortes nationales, voire internationales, est indispensable pour envisager des essais cliniques. Par ailleurs, le faible nombre de malades concernés limite l'intérêt des industriels pour ce type de pathologies. Il faut pouvoir utiliser de nouveaux médicaments spécifiquement conçus pour traiter des maladies rares (médicaments orphelins) ou des médicaments déjà connus pour traiter des maladies fréquentes, dont l'indication dans les maladies rares mérite d'être évaluée, pouvant conduire à une extension d'AMM, qu'ils soient récemment commercialisés ou employés depuis longtemps. Des progrès considérables dans les approches pharmacologiques, notamment grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, ont pu être obtenus. Ainsi, différentes maladies métaboliques bénéficient de traitements enzymatiques substitutifs. La recherche thérapeutique peut aussi relever de programmes non médicamenteux (thérapie cellulaire, échanges plasmatiques...) et d'ingénierie par utilisation de technologies innovantes. Les résultats encourageants de la thérapie génique pour les maladies rares d'origine génétique ont ouvert un champ d'investigation très prometteur. De plus en plus fréquemment, une combinaison de différentes approches est envisagée dans les maladies rares, en particulier les plus sévères (thérapie génique couplée à une thérapie cellulaire, thérapie génique et pharmacologique) afin d'augmenter l'efficacité thérapeutique. Il est donc fondamental d'augmenter le nombre d'essais concernant des thérapies innovantes et des thérapeutiques plus classiques (molécules utilisées hors AMM ou n'ayant pas l'AMM). La fondation maladies rares permettra d'impliquer des partenaires industriels pour financer ce type d'essais. La fondation permettra également de favoriser la collaboration avec l'AFM qui finance déjà des essais.

Il est indispensable d'arriver à un continuum allant de la recherche fondamentale à la recherche clinique, passant par la « preuve de concept », tant au niveau des projets qui sont menés qu'au niveau de leur financement. Il est nécessaire de parvenir à une meilleure visibilité sur la disponibilité des financements, notamment pour les étapes intermédiaires, couvrant la bioproduction, les études de toxicité, et les validations pré-cliniques. La DGOS finance via le PHRC des essais thérapeutiques mais il faudrait renforcer les interactions ANR/PHRC notamment pour assurer ce lien entre la recherche fondamentale et les essais cliniques. Ces interactions sont essentielles dans le domaine des maladies rares pour permettre les essais précoces dans le cadre des biothérapies, des thérapies innovantes et des molécules hors AMM. Il est proposé que le Groupe Interministériel pour la Recherche et l'Innovation (GIMRI) qui sera mis en place au ministère de la recherche en 2011 organise, avec l'ANR et la DGOS, et en s'appuyant sur une comparaison internationale, un travail de clarification afin d'éviter les ambiguïtés, ou les failles dans le système de financement des projets. Ceci permettra d'optimiser l'usage des fonds octroyés, assurant qu'ils ont permis le financement des meilleurs projets et que la totalité du spectre des disciplines à mobiliser est couverte.

Pilotage : Fondation « Maladies Rares » en lien avec l'ANR, la DGOS, AVIESAN.

Partenaire : AFM

Indicateurs : Nombre d'essais pré-cliniques et cliniques phase I/II financés.

B-4 Favoriser la recherche clinique et thérapeutique translationnelle.

Le premier plan maladies rares a favorisé les relations entre fundamentalistes et cliniciens mais ces interactions doivent être optimisées pour améliorer le « *continuum* » indispensable entre recherche fondamentale et clinique.

B-4-1 Identifier les Centres d'Investigation Clinique concernés par les essais thérapeutiques sur les maladies rares, favoriser leurs relations avec les centres de référence.

Les Centres d'Investigation Clinique (CIC) sont des infrastructures de recherche clinique mises à disposition des investigateurs (biologistes, chercheurs, cliniciens), implantés dans les CHU pour permettre le développement d'une recherche translationnelle d'excellence. Il faut faciliter les interactions entre les Centres de Référence et de Compétences et les CIC dans le cadre de protocoles thérapeutiques spécifiques, et dans le cadre éventuel d'un partenariat avec les industriels afin d'assurer un appui technique et le partager des compétences.

Pilotage : INSERM et DGOS en lien avec la fondation « maladies rares »

B-4-2 Développer les projets de recherche en sciences humaines et sociales sur les maladies rares.

Les connaissances sur la qualité de vie des patients atteints de maladie rare sont limitées. Ces informations sont importantes pour les patients mais également en terme de santé publique afin d'estimer l'impact de ces maladies sur le quotidien des malades et leur entourage et sur un plan économique. Mais les maladies rares sont peu ou pas connues des équipes de recherche en sciences sociale déjà constituées. Cependant, les centres de référence sont tous situés dans des CHU, en interface avec d'autres équipes universitaires. Les services hospitaliers sont souvent sollicités pour accueillir en stage différents étudiants, en provenance de l'Université, des Observatoires de la santé. Intéresser de jeunes chercheurs aux maladies rares doit être possible.

La fondation devra également favoriser les collaborations interdisciplinaires (épidémiologie, sociologie, psychologie, économie de la santé...) en encourageant les équipes universitaires des centres de référence à s'impliquer dans ces études en partenariat avec des équipes spécialisées. Un affichage des structures de recherche impliquées dans le domaine est d'ailleurs prévu par la fondation à cet effet.

L'action vise notamment à proposer des bourses de recherche (master, doctorat, post doctorat) pour des travaux réalisés en commun par les centres de référence et les équipes de sciences sociales. Cette action visera également à promouvoir et inciter le dialogue entre les communautés scientifiques (Biomédicale et SHS) afin de susciter le développement d'axe de recherche conjoints.

Pilote : fondation « maladies rares » en lien avec AVIESAN, notamment l'ITMO Santé Publique et l'Alliance des sciences humaines et sociales, ATHENA, DGS

Partenaires : Associations représentant les patients

B-4-3 Développer un blog permettant une interaction rapide entre les experts dans le cadre de la fondation.

Les essais thérapeutiques en cours, en particulier ceux qui portent sur des médicaments existants dans des indications hors AMM ne sont pas suffisamment répertoriés et les essais dont les résultats sont négatifs ne sont pas toujours proposés, ou acceptés pour publication. Ces éléments conduisent à une perte d'information précieuse pour la communauté scientifique et médicale notamment en termes d'effets secondaires ou d'efficacité des thérapies potentielles. De plus, les échanges d'informations entre les centres experts nationaux et européens, travaillant sur les mêmes pathologies, sont parfois insuffisants dans ce domaine. La mise en place d'un blog, coordonné par la fondation «maladies rares», permettra aux médecins de faire part rapidement à la communauté de leur expérience quant à l'intérêt potentiel ou aux risques liés à une approche thérapeutique.

Pilote : Fondation « Maladies Rares »

Copilote : Afssaps

Partenaire : Associations représentant les patients

Annexe : Actualité Recherche (Investissements d'Avenir)

Favoriser la constitution de cohortes de patients : le projet RADICO (RAre Disease COHORTS)

La recherche dans le domaine des maladies rares (MR) implique une approche pluridisciplinaire associant des cliniciens, des équipes de recherche clinique, génétique, physiopathologique, thérapeutique et en sciences humaines et sociales, ainsi que les associations de patients. Le nombre très important de ces affections (plusieurs milliers), leur hétérogénéité, les difficultés du recueil des informations phénotypiques et du matériel biologique (liées à la rareté de ces maladies, à la dispersion de ces informations et à l'inégalité des moyens aujourd'hui dédiés à chaque maladie), et la faiblesse de l'investissement des industriels du médicament dans ce domaine rendent indispensable un effort spécifique à mener sur le long terme et une coordination des actions.

Le projet RADICO a été retenu dans le cadre de l'appel à projet cohortes des investissements d'avenir. L'objectif principal de ce programme, très structurant à l'échelon national, est la constitution de cohortes de patients atteints de maladies rares (au sens épidémiologique du terme). Ce projet, qui devrait concerner plus de 250.000 patients en France, repose sur la création d'une plateforme MR visant à fédérer les forces existantes dans le domaine : 131 CRMR, 501 centres de compétence, laboratoires de diagnostic moléculaire, CRB en lien avec les laboratoires de recherche, les plateformes technologiques, et les associations de patients. Cette plateforme, qui assurera en particulier le recueil des données nécessaires aux études épidémiologiques et de santé publique, devrait stimuler l'émergence de programmes de recherche clinique et translationnelle dans le domaine des MR, tout en anticipant les besoins futurs tels que l'intégration des données issues des approches « omics » et de la biologie des systèmes.

Pilotage : INSERM avec les ITMO concernés, en lien avec la fondation « maladies rares »

Indicateurs :

- ✓ Mise en place de la coordination de la cohorte de patients Maladies Rares
- ✓ Inclusion du premier patient
- ✓ Nombre de patients inclus et suivis dans les cohortes, nombre et qualité des prélèvements recensés et disponibles pour les études de génotypage.

Calendrier : Association de la Banque Nationale de Données maladies rares à la fondation maladies rares en 2011, avec la mise en place de la plate-forme du projet RADICO

En raison du nombre limité de malades pour chacune des maladies rares et de la rareté de l'expertise elle-même, la France a toujours plaidé pour une approche européenne de cette thématique.

Plusieurs initiatives pionnières ont été prises par les autorités françaises au niveau de l'union européenne:

- ✓ Concernant le médicament orphelin : la France a initié sous sa précédente présidence de l'Union en 2000, le règlement 141/2000 du 16/12/1999 du Parlement européen et du Conseil sur les Médicaments Orphelins,
- ✓ L'augmentation de l'information sur les maladies rares, via le développement de la base de données « Orphanet »,
- ✓ Le soutien à la coopération entre Etats membres en matière de financement de la recherche sur les maladies rares, via le projet ERA-NET, « E-Rare »²
- ✓ Les « Réseaux européens de référence » sur les maladies rares où la France anime le groupe de travail de la Commission.
- ✓ L'infrastructure Européenne de recherche clinique « ECRIN » (European Clinical Research Infrastructures Network) qui bénéficie en premier lieu aux maladies rares en supportant les études cliniques multinationales, initié et coordonné par la France.
- ✓ La politique européenne de la Commission a été marquée récemment par :
 - la Communication COMM (2008) 679 finale de la Commission du 11 novembre 2008 sur « Les maladies rares: un défi pour l'Europe » (COM 2008 679) qui définit une stratégie communautaire destinée à aider les États membres en matière de diagnostic, de traitement et de soins pour les 36 millions de citoyens de l'UE souffrant de telles maladies.
 - la Recommandation du Conseil relative à une action européenne dans le domaine des maladies du 8 juin 2009.
 - la création du Comité d'Experts Maladies Rares de l'Union Européenne (EUCERD) qui s'est réuni pour la première fois en décembre 2010.
 - la proposition de directive sur l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers en cours d'adoption (approbation par le parlement européen le 19 janvier 2011) concerne aussi les maladies rares et les réseaux de centres de référence³

La France soutient les objectifs de la Communication « Les maladies rares : un défi pour l'Europe » et entend jouer un rôle actif au sein de l'EUCERD

Par ailleurs, en 1997 quatre associations françaises (AFM-Téléthon, Vaincre la Mucoviscidose, AIDES, Ligue Nationale Contre le Cancer) avaient été à l'origine de l'Organisation Européenne des Maladies Rares « EURORDIS- Rare Diseases Europe » qui regroupe en 2011 plus de 430 associations de malades membres dans 43 pays.

La coopération européenne doit contribuer à regrouper l'expertise, l'expérience et les ressources limitées disponibles pour les maladies rares. Elle doit faciliter les contacts entre les patients et les professionnels des différents États membres, l'échange de connaissances et d'informations, ainsi que la coordination, via la mise en réseau de centres d'expertise de différents pays et le recours aux technologies de «santé en ligne».

² <http://www.e-rare.eu>

http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/rare_diseases/index_en.htm

³ http://ec.europa.eu/health/cross_border_care/press_material/index_en.htm

Depuis plus de 10 ans, la politique française sur les maladies rares s'inscrit dans une logique de collaboration européenne et internationale.. Elle entend poursuivre sur cette ligne dans les années à venir.

Cet axe se décline en 3 mesures, elles-mêmes détaillées en 8 actions.

C-1 Promouvoir le partage de l'expertise au niveau international via les réseaux européens de référence.

C-1-1 Soutenir le développement du codage des maladies rares dans tous les systèmes d'information

L'action vise à donner une visibilité aux maladies rares dans les systèmes d'information de santé des Etats membres par la promotion d'un système de codage approprié (nomenclature Orphanet) et la production d'indicateurs communs.

Les maladies rares ne peuvent être tracées dans les systèmes d'information des systèmes de santé du fait de l'absence de codes spécifiques pour la plupart d'entre elles. Orphanet a développé un système de codage spécifique assorti d'une organisation des codes en poly-hiérarchies. Ce système sert de modèle pour l'élaboration de la prochaine version de la classification Internationale des Maladies de l'OMS prévue pour 2014 (la CIM 11). Par ailleurs la nomenclature Orphanet est interfacée avec d'autres systèmes de codage internationaux comme SNOMED-CT, MeSH et MedDRA.

La France, grâce à son premier plan national maladies rares, a permis le développement d'un système de codage des maladies rares d'intérêt international. Il convient maintenant de l'implanter dans les systèmes français d'information en santé, mais aussi de promouvoir son adoption internationale, en particulier dans les autres Etats membres de l'UE, dans l'attente de l'adoption de la CIM 11 qui devrait inclure un code pour toutes les maladies rares.

Pour ce faire un service de téléchargement gratuit de la nomenclature Orphanet et des codes liés dans les autres nomenclatures internationales, sera ouvert pour assurer une diffusion optimale sur un mode convivial.

Pilote de l'action : Orphanet

Copilote : DGS/DAEI

Partenaires : Centres de références

Indicateurs :

- Nombre de pays utilisant la nomenclature Orphanet dans leurs systèmes d'information.
- Nombre de téléchargements de la nomenclature toute institutions confondues

Calendrier de mise en œuvre : 2011

C-1-2 Promouvoir l'amélioration de la communication, la diffusion de l'information et le partage de l'expertise européenne et internationale.

- ✓ Le portail Orphanet est un outil de diffusion de l'information tant en France que dans plus de 30 pays européens. Le portail Orphanet a vocation à s'internationaliser pour optimiser les investissements initiaux consentis par la France au bénéfice du plus grand nombre. Cela passe par la promotion de la traduction du site, de la base de données de maladies et de l'encyclopédie en de nouvelles langues, au delà des cinq langues

actuelles, par des accords avec des pays désireux d'offrir à leurs citoyens une information dans leur(s) langue(s) nationale(s). Cela se fera aussi par l'extension de la collecte de l'information sur les services experts (consultations, laboratoires de diagnostic, registres, biobanques, essais cliniques, associations de malades) à de nouveaux pays au-delà des 36 pays actuels.

- ✓ L'intérêt et la faisabilité d'un numéro vert européen consacré aux maladies rares seront examinés avec le soutien de l'INPES, de la direction générale de la santé, de la commission européenne et EURORDIS
- ✓ Les activités d'échanges d'expériences entre associations de patients d'Europe et du Sud organisées en fédérations d'associations par maladies ou en alliances maladies rares doivent être soutenues.
- ✓ Il en va de même pour la collaboration entre enseignants au niveau européen.

Enfin, il s'agit d'assurer autant que possible la participation des filières françaises et des fédérations européennes d'associations aux « Réseaux européens de référence de centres d'expertise » et /ou contribuer à leur création ainsi qu'à leur développement, et aider les experts français qui souhaitent constituer de tels réseaux à développer leurs projets et à les gérer. Le partage de l'expertise sera facilité par le développement d'outils TIC (technologies d'information de communication).

Pilote de l'action : DGS

Copilote : Orphanet – Commission Européenne- INPES

Partenaires : Centres de références - Associations représentant les patients

Indicateurs :

- ✓ Nombre de pays européens utilisant le numéro vert (116) et nombre d'appels partagés par MRIS avec d'autres pays.
- ✓ Nombre de filières françaises et d'associations impliquées dans les réseaux européens de référence.
- ✓ Nombre de communautés de patients maladies rares en ligne.

Calendrier de mise en œuvre : 2011

C-1-3 Poursuivre le soutien au fonctionnement et au rayonnement international de la plateforme maladies rares.

La plateforme maladies rares a été créée sous l'impulsion de l'Association française contre les Myopathies afin de favoriser les interactions entre associations de malades, professionnels de santé et acteurs publics. Elle regroupe en un même lieu : Eurordis, l'Alliance maladies rares, l'AFM, Orphanet, Maladies rares info services et le GIS Institut des maladies rares. Juridiquement et financièrement, les différentes composantes de la plateforme sont indépendantes mais les synergies suscitées par leur regroupement physique ont permis une meilleure connaissance des actions réciproques et l'émergence d'une dynamique commune. Le financeur principal de la plateforme maladies rares et de ses différents acteurs est l'AFM (sauf pour Orphanet).

L'objet de l'action est de poursuivre le soutien à une structure qui a démontré son efficacité au plan national ainsi que sa valeur ajoutée aux niveaux européen et international.

Un plan d'actions afin de renforcer les synergies, le rayonnement international et l'offre de services au niveau de la Plateforme pour l'ensemble des acteurs des maladies rares devra être discuté en cohérence avec les financements apportés.

Pilote de l'action : DGS

Partenaires : Alliance Maladies rares, AFM, Fondation maladies rares et médicaments orphelins, MRIS, Inserm, Orphanet, Eurordis, Commission européenne,
Calendrier de mise en œuvre : 2011

C-2 Améliorer la capacité à conduire des essais cliniques multinationaux, l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau européen et le contrôle de qualité des tests

C-2-1 Conforter ECRIN en tant qu'outil de développement des études observationnelles et interventionnelles

ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) est l'infrastructure Européenne de recherche clinique destinée à faciliter les études cliniques multinationales, ce qui est particulièrement pertinent pour les maladies rares en permettant un recrutement à l'échelle de l'UE. ECRIN est une des infrastructures de la feuille de route des infrastructures européenne de recherche de l'ESFRI (« European Strategy Forum on Research Infrastructures ») et, après un financement du 7^e PCRD, va prendre en 2011 la forme d'une organisation internationale dotée d'un statut d'ERIC (European Research Infrastructure Consortium), sa pérennité étant garantie par les contributions financières des Etats Membres. Orphanet et EURORDIS sont des partenaires historiques de ECRIN y compris dans cette nouvelle phase de développement.

ECRIN est fondé sur la connexion de coordinations nationales de réseaux de recherche clinique (en France le réseau des CIC) et couvre actuellement 14 pays (surtout de l'Europe de l'ouest) et s'étend progressivement vers les pays d'Europe centrale.

L'action vise à évaluer l'apport du dispositif ECRIN à la recherche sur les maladies rares.

L'action se compose des phases suivantes :

- ✓ L'évaluation des possibilités de renforcement de l'apport d'ECRIN dans le champ des maladies rares, notamment au travers de sa contribution à la structuration de la recherche clinique sur les maladies rares à l'échelle de l'Europe.
- ✓ Le renforcement du soutien à ECRIN
- ✓ La production d'un rapport annuel d'ECRIN sur ses interventions dans le champ des maladies rares

La priorité santé du 7^{ème} PCRD permet désormais le financement d'essais cliniques académiques multinationaux, et la participation d'ECRIN peut être un atout dans de tels projets.

Pilote de l'action : DGRI

Copilote : DAEI

Partenaires : Réseau des centres d'investigation clinique (CIC) - Orphandev-Eurobiomed
DGCIS-DGS-DGOS - Associations représentant les patients, filières maladies rares et chercheurs industrie pharmaceutique-pôles de compétitivité-LEEM

Indicateurs : Ils seront définis en lien avec le rapport d'activité

Calendrier de mise en œuvre : 2012 à 2014

C-2-2 Mutualiser et standardiser la pratique des tests diagnostiques au niveau européen

Le diagnostic biologique des maladies rares repose souvent sur la réalisation d'examens effectués par un très petit nombre de laboratoires en Europe, nécessitant donc une coopération transfrontalière. Cette situation n'est pas sans poser de problèmes par rapport à la prise en charge financière des examens effectués, à la responsabilité médicale et au respect des réglementations nationales très disparates en Europe.

A l'échelon européen, des réseaux européens de laboratoires se sont mis en place pour stabiliser les outils et l'organisation du contrôle de qualité externe (ex. : le réseau « EuroGentest » qui structure actuellement la coopération pour l'organisation du contrôle de qualité des examens relevant de la génétique).

L'action vise à rassembler et à communautariser les expertises nationales dans le domaine des maladies rares afin d'offrir tous les examens nécessaires au diagnostic et au suivi disponibles en Europe et d'optimiser la réalisation de ces tests dans un souci de qualité des résultats et de rationalisation des dépenses de santé.

Les plateformes nationales de laboratoire de diagnostic approfondi et Orphanet sont les acteurs principaux pour finaliser puis mettre à jour les arbres décisionnels sur tous supports nécessaires à leur bonne diffusion.

L'action se compose des phases suivantes :

- ✓ soutenir le développement de la base de données Orphanet/EuroGenTest donnant accès à l'information sur l'expertise européenne, et sur les standards qualité des laboratoires réalisant des tests pour les maladies rares;
- ✓ Identifier les laboratoires étrangers de référence avec lesquels travailler en coopération pour les explorations ne pouvant être réalisées en France ;
- ✓ Promouvoir la constitution d'un groupe de travail européen sur les problèmes réglementaires liés à la pratique de la biologie transfrontalière au sein de l'EUCERD.

Pilote de l'action : DGS

Copilote : DGOS

Partenaires : Agence de la Biomédecine, HAS, centres de référence maladies rares, plateformes nationales de laboratoire de diagnostic approfondi, Associations représentant les patients, Orphanet –, EuroGenTest, EUCERD

Indicateurs :

- ✓ Nombre d'arbres décisionnels publiés
- ✓ Nombre de partenariats avec les laboratoires étrangers de référence

Calendrier de mise en œuvre : 2011

C-3 Améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, la recherche et l'information sur les maladies rares en structurant les coopérations européennes et internationales

Les actions développées dans cette mesure s'inscrivent en lien avec la révision des textes relatifs à la pharmacovigilance publiée au JO-UE du 31/12/2010.

C-3-1 Poursuivre et améliorer le soutien à la collecte, la conservation, la duplication et la mise en réseau des échantillons biologiques

Les collections biologiques restent très dispersées dans différentes structures. Il est impératif de regrouper les prélèvements des patients pour permettre d'assembler des collections de matériel

biologique concernant les maladies rares. Au niveau national, la coordination des centres de ressources biologiques accessible pour la recherche, l'harmonisation des procédures et la standardisation des techniques de stockage est coordonné dans le cadre du réseau national des centres de ressources biologiques porté par l'Inserm, réseau qui constitue la composante française du projet européen « Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure » (BBMRI).

La collecte, la conservation, la duplication et la mise en réseau des échantillons biologiques concernant les maladies rares sont non seulement à la base des études visant à identifier les bases cellulaires et/ou moléculaires des maladies rares mais peuvent aussi parfois permettre d'identifier les patients pouvant bénéficier d'inclusion dans les essais thérapeutiques.

Il en ressort que les centres de ressources biologiques sont important dans le cadre des maladies rares et qu'ils doivent pouvoir disposer d'une organisation permettant un diagnostic médical et la recherche scientifique.

L'objectif de cette action est donc de poursuivre le soutien aux Centres de Ressources Biologiques (existants et à venir), d'assurer la sécurité des collections Maladies Rares et l'organisation en réseau national des Centres de Ressources Biologiques spécialisés en maladies rares pour une gestion commune des aspects organisationnels et juridiques.

Cette action s'inscrit à la fois dans le projet du réseau national des centres de ressources biologiques, et dans le projet européen de mise en place d'une infrastructure de biobanques et de ressources biomoléculaires BBMRI, coordonné par l'Autriche et dont l'INSERM assure le pilotage pour la composante française. Ce projet permettra de partager l'expertise et les connaissances, d'harmoniser les pratiques de qualité relatives à la collecte, au stockage et à l'analyse, notamment informatiques, et de définir un cadre, éthique et financier de référence.

Il est à noter que la future Banque nationale de données maladies rares pourra bénéficier de l'harmonisation des pratiques et des conseils méthodologiques, techniques, juridiques et réglementaires pour les collections d'échantillons biologiques de maladies rares discutées dans les groupes de travail mis en place depuis 3 ans par BBMRI.

L'action se compose des phases suivantes :

- ✓ Définition du cahier des charges des CRB et des 4 à 6 centres de stockage qui s'inscriront dans les plateformes nationales de laboratoire de diagnostic approfondi, en accord avec les spécifications de BBMRI et du réseau national des CRB.
- ✓ Identification et soutien financier (à définir) au fonctionnement et à la mise en réseau des centres de ressources biologiques au sein des filières maladies rares

Pilotes de l'action : DGRI et DGOS

Partenaires : Sociétés savantes, comité de suivi et de prospective, filières maladies rares-Associations représentant les patients

Indicateurs :

- ✓ Nombre de recommandations pour la pratique des tests diagnostiques publiées
- ✓ Nombre de partenariats avec les laboratoires étrangers de référence

Calendrier de mise en œuvre : 2011 et 2012

C-3-2 Aider et accompagner la mission de recherche des centres de référence maladies rares y compris au niveau européen

L'évaluation du plan maladies rares 2005-2008 a montré que certains centres de référence avaient une expérience appréciable en termes de suivi informatisé de cohortes de malades,

d'essais thérapeutiques, de liens avec la recherche fondamentale. Cependant il est apparu nécessaire de mettre en place une organisation de soutien et de formation à la recherche concernant les maladies rares, et de conseils pour l'élaboration et la mise en œuvre des projets de recherche publics ou privés, y compris des projets européens ;

Pilote de l'action : DGRI et fondation « maladies rares »

Co pilote : DAEI

Partenaires : centres de référence maladies rares. Indicateurs : Nombre de demandes traitées en termes de conseils ou aides auprès des structures en charge de maladies rares

Calendrier de mise en œuvre : A partir de 2011

C-3-3 Contribuer au financement et à la pérennisation du projet E-rare

La recherche transnationale sur les maladies rares s'opère aujourd'hui à l'échelle de l'UE grâce au financement de projets de recherche collaboratifs et multidisciplinaires assuré par l'axe « Santé » du 7^{ème} PCRD et par ERA-Net « E-Rare » (6^{ème} PCRD).

L'initiative ERA-Net « E-Rare » est coordonnée par la France (INSERM / GIS-Institut des Maladies Rares) et rassemble 8 partenaires européens (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, Israël, Pays-Bas, Turquie). Le projet « E-Rare-2 » (2010-2014) rassemblera 4 partenaires supplémentaires (Autriche, Grèce, Pologne et Portugal).

« E-Rare » est une initiative Européenne permettant aux chercheurs Français de développer des partenariats au travers de projets de recherche transnationaux sur les maladies rares et en assurer la promotion au niveau EU. Depuis 2007, E-Rare s'est avéré un outil prépondérant pour la création de réseaux thématiques Maladies Rares à l'échelle européenne.

Les objectifs de cette action sont donc d'assurer :

- ✓ **le soutien, par l'Agence Nationale de Recherche, du financement des équipes de recherche françaises associées aux projets de recherche lancés par « E-Rare-2 » ;**
- ✓ **la participation des parties prenantes aux réunions européennes concourant à la définition des politiques de recherche concernant les maladies rares ;**
- ✓ **la promotion du réseau « E-rare » auprès du Comité d'expert « maladie rares » de la Commission européenne.**

Dans la perspective du 8^{ème} PCRD, cette action pourrait également prévoir la promotion d'un troisième projet E-Rare (2015-2019).

Pilote de l'action : DGRI- ANR

Co pilote : DGS

Partenaires DGOS AVIESAN, filières maladies rares, chercheurs académiques, Industriels, Associations représentant les patients

Indicateurs :

- Nombre de projets retenus / an
- Nombre de projets impliquant des Français/Nombre total de projets financés
- Montant des financements attribués aux équipes nationales/Budget global

Calendrier de mise en œuvre : A partir de 2011

LISTE DES ACRONYMES

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AERES	Agence d'Evaluation, de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur
AFDPHE	Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant
AFM	Association française contre les myopathies
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMR	Alliance maladies rares
ANAP	Agence nationale d'appui à la performance
ANESM	Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux
ANR	Agence nationale pour la recherche
ARC	Assistant de recherche clinique
ARS	Agence Régionale de Santé
ASIP	Agence des systèmes d'information partagés de santé
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVIESAN	Alliance pour les sciences de la vie et de la santé
BBMRI	réseaux européens BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure)
BNDMR	Banque nationale de données maladies rares
CCAS	Centres communaux d'actions sociales
CDAPH	Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées
CepiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIC	Centres d'Investigation Clinique
CIM 10	Version 10 de la classification internationale des maladies
CIM 11	Version 11 de la classification internationale des maladies
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
CNSA	Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie
COMM	la Communication COMM (2008) 679 finale de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social Européen et au Comité des Régions sur « Les maladies rares
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie

CRB	Centre de Ressources Biologiques
CRMR	Centre de référence maladies rares
DAEI	Direction des affaires européenne et internationales des ministères sociaux
DG SANCO	Direction générale « Santé et de la protection des consommateurs » de la commission européenne
DGCIS	Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services (ministère de l'industrie)
DGCS	Direction générale de la cohésion sociale
DGOS	Direction générale de l'offre de soins (ministère de la santé et des sports)
DGRI	Direction générale pour la recherche et l'innovation (ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche)
DGS	Direction générale de la santé (ministère de la santé et des sports)
DICOM	Délégation à l'information et à la communication des ministères sociaux
DOM	Département d'Outre-Mer
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DREES	Direction de la Recherche des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (Ministère de la santé et des sports)
DSS	Direction de la sécurité sociale
ECRIN	European Clinical Research Infrastructures Network
ESFRI	European Strategy Forum on Research Infrastructures (Forum européen sur les infrastructures de recherche)
EUCERD	European Union Committee of Experts on Rare Diseases
EURORDIS	European organisation for rare diseases (fédération européenne des associations de maladies rares qui regroupe actuellement plus de 400 associations de malades, 19 Alliances Maladies Rares nationales, et une quarantaine de fédérations européennes)
Feclad	Fédération des centres labellisés pour les anomalies du développement
FNASS	Fonds national d'action sanitaire et sociale
HAS	Haute autorité de santé
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
Intégrascal	Portail d'information destiné aux enseignants et aux professionnels de l'éducation amenés à accueillir des enfants malades et/ou handicapés
InVS	Institut de veille sanitaire
ITMO	Institut thématique multi-organismes de l'INSERM
ITMO-SP	Institut thématique multi-organismes (ITMO) Santé publique de l'INSERM
JO	Journal officiel
LAP	Licence Administration Publique
LEEM	Les entreprises du médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LMD	Licence-Master-Doctorat
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MIG	Missions d'Intérêt Général
MR	maladies rares
MRIS	Maladies rares info service (structure d'aide téléphonique)
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORPHANET	Serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins
PCRD	Programme-cadre de recherche et de développement
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PTT	protocole temporaire de traitement
RER	Réseaux européens de référence sur les maladies rares
RSS	Réseau Santé Social
SAMSAH	Service d'accompagnement médico-social pour adultes
SIGAPS	Données SIGAPS
T2A	Tarifification à l'activité
UE	Union européenne
UFR	Unité de formation et de recherche
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie