

Table ronde 5

Y aura-t-il besoin d'un 3^e PNMR ?

Loïc Guillevin

Le sujet de cette table ronde suscite plusieurs questions. Faut-il un nouveau PNMR ou faut-il simplement un comité de suivi des deux plans précédents ? *Quid* de la dotation des centres de compétences ? Faut-il une enveloppe de recherche clinique spécifique aux maladies rares ? Faut-il une enveloppe de recherche fondamentale spécifique aux maladies rares ? Faut-il revoir tout le système et créer de nouveaux centres ? Comment redimensionner le PNMR ? Faut-il donner des orientations particulières à un éventuel 3^e PNMR, en veillant notamment à développer les bases de données et les biotechnologies ?

Christian Cottet

La réponse est oui, sans ambiguïté. Trois points pour étayer cette affirmation d'éléments rationnels :

- Les besoins des malades sont-ils satisfaits à l'issue des deux premiers plans ? Non.
- Les dispositifs de droit commun permettraient-ils de répondre à ces besoins ? Non.
- Un préalable et condition du succès : une volonté politique forte.

Le PNMR ne se réduit pas à l'activité des centres de référence et des centres de compétences. Ce plan transversal mobilise plusieurs ministères. Pour rationaliser ma réponse positive, je citerai trois arguments. Le premier est que les PNMR 1 et 2 n'ont pas satisfait la totalité des besoins des malades. En effet, le bilan du premier plan et l'état d'avancement du deuxième sont mitigés sur les principaux axes. Dans le domaine du diagnostic, des progrès ont été faits, mais l'errance diagnostique est toujours une réalité. Des équipements en séquençage de haut débit ont été apportés, mais l'organisation du fonctionnement de ces diagnostics pointus et leur financement ne sont pas encore définis. Les 131 centres de référence constituent un progrès fort, mais la question de leur financement n'est pas complètement résolue. 42 PNDS ont été initiés au terme du 1^{er} plan ; à l'issue de la 3^e année du PNMR 2, on dénombre 52 protocoles, alors que les ambitions étaient beaucoup plus fortes.

Participant à la table ronde :

Hélène Dollfus, CHRU Strasbourg, Vice-présidente Recherche du PNMR 2
Véronique Paquis, CHU de Nice, DGRI, ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche
Sabine Sarnacki, CHU Necker-Enfants Malades, Vice-présidente Santé du PNMR 2
Annick Schwebig, Actelion France
Christian Cottet, Directeur de l'AFM-Téléthon



Table ronde animée
par Loïc Guillevin
(Centre de référence
des maladies vasculaires rares,
Hôpital Cochin)

La création de la Fondation maladies rares constitue une avancée significative, mais ses financements publics ont été relativement modestes. Heureusement que des fonds significatifs ont pu être apportés à travers l'AFM-Téléthon. J'espère que les résultats du prochain Téléthon permettront de continuer à soutenir la Fondation maladies rares à la hauteur qu'elle mérite. Ainsi que nous l'avions dénoncé dès la sortie du plan, les enjeux du développement thérapeutique n'ont pas été suffisamment pris en compte, notamment dans le domaine des MTI.

– La réforme de la politique du médicament, *grosso-modo*, s'est faite en préservant la spécificité des maladies rares. Pour autant, le chantier reste encore largement ouvert sur les questions d'utilisation hors AMM, d'ATU et de RTU...

La BNDMR a été créée. Par ailleurs, je suis ravi que l'appel à projets RaDiCo sorte enfin – après quatre années de discussion.

Enfin, le PNMR définissait des articulations entre un plan de santé publique qui définissait des orientations et les territoires de santé. Pour autant, les résultats ne sont pas au rendez-vous, puisque les maladies rares sont très peu citées dans les projets régionaux de santé (PRS).

Globalement, on peut dire que des progrès incontestables ont été réalisés dans le cadre des PNMR, mais un travail considérable reste à accomplir. Les besoins des malades justifient donc un 3^e PNMR.



Le deuxième argument est que les dispositifs de droit commun ne permettent pas de répondre aux besoins spécifiques des maladies rares.

La spécificité de la rareté des malades fait qu'ils sont mal pris en compte dans l'organisation du système de santé publique basé sur la territorialisation des dispositifs de santé. Seuls 10 % des 26 PRS rédigés à ce jour font mention des maladies rares. Les malades rares échappent donc au « radar » de l'organisation régionale de santé. Ils ne relèvent donc pas d'une problématique régionale, mais d'une politique nationale forte, qui doit être déclinée en région. La poursuite de la stratégie nationale pilotée pour les maladies rares est fondamentale.

Le deuxième élément de spécificité des maladies rares est que les expertises sur les maladies rares sont elles-mêmes rares. Il existe une imbrication naturelle des différents domaines d'expertise dans une approche globale incluant la recherche, le diagnostic, le soin et le développement thérapeutique. La prise en compte de cette spécificité est importante. À cet égard, les filières nationales de santé maladies rares constituent, de mon point de vue, un progrès déterminant. Par définition, ces filières vont consolider le *continuum* entre la recherche, le diagnostic, les soins et l'accompagnement, tout en assurant le lien avec les territoires de santé, à travers la médecine de proximité et l'accompagnement des parcours de santé. Malheureusement, force est de constater que ces filières nationales de santé émergeront au cours de la dernière année du PNMR 2. C'est pourquoi une politique nationale de santé publique doit assurer une incitation forte et apporter les moyens nécessaires au fonctionnement de ces filières, qui sont appelées à prendre un rôle structurant dans l'organisation de la prise en charge, de la recherche, du diagnostic et de l'accompagnement des malades atteints de maladies rares.

La troisième spécificité des maladies rares est que la rareté des expertises oblige à ne pas se limiter à l'espace national. La rareté de certaines pathologies rend complètement illusoire le développement d'une expertise nationale systématique. Le partage des expertises, les soins transfrontaliers, les réseaux européens et les réseaux internationaux d'essais cliniques sont donc une nécessité.

Les trois éléments de spécificité que je viens d'énoncer font que seule une stratégie nationale volontariste, définie et pilotée répondrait à ces enjeux nationaux et européens.

Hélène Dollfus

Les deux premiers PNMR ont été très structurants pour développer la recherche dans notre pays et renforcer notre visibilité sur le plan international. Par ailleurs, il faut veiller à ce que les financements de recherche destinés aux maladies rares soient réellement consacrés à celles-ci. La mise en place des plates-formes de séquençage haut débit ciblées dans les différents CHU va contribuer à limiter l'erreur diagnostique. Des méthodes d'investigation génomique seront nécessaires. Une plate-forme de séquençage à visée diagnostic de très haut débit devra être mise en place. Ce projet ambitieux aidera la France à rattraper son retard.

Sabine Sarnacki

Je rejoins M. Cottet et le remercie de ses propos enthousiastes sur les filières. Leur émergence a pris du temps, mais elles sont quasiment toutes fonctionnelles aujourd'hui. Je partage également le fait qu'elles constituent un élément très structurant au niveau national.

Si un 3^e PNMR est mis en place, il devra s'accompagner d'un véritable pilotage et d'une réelle concertation de l'ensemble des acteurs, car celle-ci a sans doute fait défaut dans la mise en œuvre du PNMR 2. Le pilotage qui sera mis en place permettra d'initier ou de finaliser les actions définies dans le cadre du PNMR 2. Les filières devront faire l'objet d'un suivi et d'une évaluation pour mieux les faire évoluer. La remise à plat de l'ensemble du système, souhaitée par certains, n'est peut-être pas la solution la plus pertinente ; néanmoins, des évolutions sont à prévoir. Les premiers centres de référence ont été labellisés en 2004 ; ils devront sans doute évoluer pour intégrer les nouveaux acteurs qui sont apparus entre-temps. Le PNMR 2 devra faire l'objet d'un suivi et d'une évaluation pour d'une part appréhender précisément ce qu'il reste à faire, et d'autre part définir les priorités futures.

Le financement des centres de référence ne sera pas remis en cause. Il évoluera à la faveur d'une méthodologie d'évaluation qui a été modifiée afin d'être beaucoup plus réactive. Le financement des consultations complexes, confiées aux centres de compétences, devra être revu pour remédier au « bricolage » actuel. Par ailleurs, des moyens financiers seront dégagés pour les filières.

L'ouverture à l'Europe est essentielle. Jusqu'à présent, la position de la France a été très importante et très regardée. Elle ne va donc pas pouvoir s'arrêter au moment où ses voisins mettent en place leur propre plan national. En outre, il est important que la mise en place des filières s'accompagne d'une mise en cohérence avec les réseaux européens de référence qui seront développées dans les maladies rares.

Enfin, force est d'admettre que la mise en avant des maladies rares sur les territoires de santé n'est pas encore au niveau attendu, mais nous y travaillons beaucoup. Nous sommes ainsi allés dans les agences régionales de santé (ARS) du Limousin, de Bretagne, de Rhône Alpes, etc. Nous espérons que la mobilisation des acteurs de ces agences, à travers ces manifestations, permettra d'aller vers la mise en place d'espaces maladies rares dans les régions. Ce projet pourrait constituer l'une des priorités du prochain PNMR – si sa mise en œuvre est décidée.

Véronique Paquis

J'interviendrai en tant que représentante de la Direction générale de la recherche et de l'innovation (DGRI) au ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

Le PNMR est un exemple à plusieurs titres. Il s'inscrit clairement dans un pilotage interministériel. Un plan de santé est toujours majoritairement piloté par le ministère de la Santé, mais dans une thématique comme les maladies rares – où la frontière entre la recherche et l'offre de soins est ténue – la collaboration entre le ministère de la Santé et le ministère de la Recherche est extrêmement importante. Le PNMR répond à cette exigence. La présence et la complémentarité des deux vice-présidentes (Sabine Sarnacki pour l'offre de soins et Hélène Dollfus pour la recherche) en sont l'illustration évidente.

Aujourd'hui, nous ne pouvons pas répondre à la question centrale de cette table ronde. En revanche, nous pouvons constater que les avancées ont été extrêmement importantes – bien qu'elles demeurent insuffisantes pour les malades. La question qui se pose aujourd'hui est de savoir sous quelle forme nous serons le plus efficace pour poursuivre et optimiser les actions menées dans le domaine des maladies rares.

Nous sommes tous d'accord pour considérer d'une part que l'action sur les maladies rares doit se poursuivre, et d'autre part que la qualité de soins aux malades doit s'améliorer. Il reste désormais à en définir les modalités. Le PNMR 2 se terminera fin 2014. Pour éviter toute interruption, le comité de pilotage et de prospective continuera à travailler et poursuivra les actions en cours. En outre, il formulera des propositions en lien avec le groupe de travail qui sera mis en place. Les lettres de mission seront écrites au cours du dernier trimestre 2014 pour qu'un travail d'évaluation du PNMR 2 soit initié dès le début 2015. L'évaluation des axes offre de soins et recherche, ainsi que l'évaluation de ce que l'un et l'autre ont pu s'apporter devront être réalisées. Aujourd'hui, les plans nationaux de santé sont confrontés à une vraie difficulté liée au fait qu'aucune méthodologie évidente d'évaluation n'a été définie. Sans évaluation pertinente, il est très difficile d'identifier les actions à mettre en place pour poursuivre le travail mené. Cette évaluation menée avec les différents partenaires et le comité de pilotage et de prospective permettra de définir la suite qui sera donnée au PNMR 2.

Concernant le financement de l'axe recherche du PNMR, je préciserai qu'aucune enveloppe initiale ne peut être définie *a priori* puisque la recherche dépend de la qualité des équipes qui répondent à des appels à projets. Nous avons la chance d'avoir en France des équipes de recherche académique et hospitalière sur les maladies rares extrêmement performantes. C'est pour cette raison qu'elles ont pu bénéficier de moyens de financement considérables dans le cadre des appels à projets qui ont été lancés. Dans le cadre des investissements d'avenir, l'IHU Necker sur les maladies génétiques a été financé à hauteur de 64 millions d'euros ; la plate-forme PHENOMIN, qui vise à créer des modèles animaux, a été financée à hauteur de 27 millions d'euros ; et 11 millions d'euros ont été alloués à RaDiCo. Des sommes importantes ont été allouées à ces dispositifs, parce

que les équipes qui répondent à ces appels à projets sont extrêmement pertinentes. Nous ne sommes donc pas inquiets sur leur capacité à obtenir un maximum de financement.

Loïc Guillevin

J'ai été président du PHRC pendant quatre ans. Nous avons une ligne maladies rares, mais pas d'enveloppe spécifique à ce domaine. Cela ne posait aucun problème, car la qualité des projets permettait d'obtenir des financements très largement suffisants. Pour les projets spécifiquement cliniques, les moyens financiers du PHRC se sont considérablement réduits. Les délibérations sont en cours sur ce sujet, mais il semble que les financements prévus seront réduits de moitié par rapport à l'année passée. Une telle baisse ne peut que nous interpeller sur les conditions de mise en œuvre des projets de recherche clinique.

Sabine Sarnacki

Grâce au PNMR, le programme de recherche translationnelle en santé (PRTS) a été mis en place. Ce nouvel appel à projets commun permet de financer des projets par la DGOS et les ANR. Il permettra de combler l'espace entre la recherche très fondamentale et la recherche très clinique.

Loïc Guillevin

La question des futurs moyens financiers alloués à la recherche clinique pure se pose à un moment où l'on cherche à évaluer des molécules de plus en plus coûteuses.

Annick Schwebig

J'ai participé à l'élaboration des deux premiers PNMR. Le bilan du premier plan a fait ressortir la création des centres de référence et des centres de compétences. Avant leur création, il était extrêmement difficile pour les patients de trouver le chemin du médecin expert en la matière, et pour ce médecin, qui avait reçu un certain nombre de fonds, de s'organiser correctement pour une très bonne prise en charge. Depuis la création des centres, les industriels travaillant dans les maladies rares peuvent mieux identifier les investigateurs susceptibles de participer aux plans de développement clinique mis en place. Grâce au PNMR, nous avons pris une avance considérable par rapport aux autres pays européens. Il est important que la France conserve cette avance. À une certaine époque, il était prévu de constituer des centres de référence européens pour que des expertises soient menées en collaboration entre les pays européens.



Une régionalisation des centres de compétences permettrait certainement de faciliter leur collaboration et de mutualiser à la fois les fonds alloués et les expertises d'attachés de recherche clinique. Faute de moyens, certains centres de compétences ne souhaitent pas participer à des essais cliniques.

Un travail important reste à mener sur les PNDS. Ceux-ci devraient être rédigés par les experts, mais des conflits d'intérêts peuvent se poser – ce qui, de toute évidence, freine leur élaboration.

Chaque PNMR doit faire l'objet d'un bilan et d'un suivi pour orienter le 3^e PNMR vers des axes précis et étayés. En outre, ce plan devra continuer à subventionner les bases de données.

De la salle

Pourquoi les enjeux du développement industriel des thérapies ne font-ils l'objet d'aucune mesure du plan ? *Quid* du ministère de l'Industrie ?

Christian Cottet

Ce point a fait l'objet d'une critique parmi celles que nous avons formulées lors de l'émergence du PNMR 2. La question du développement des médicaments, notamment dans le domaine des thérapies innovantes, est très peu traitée par le plan. Les associations de malades auraient souhaité que le ministère de l'Industrie reste un acteur du PNMR. Nous militerons pour que le 3^e PNMR – que nous appelons de nos vœux – soit véritablement interministériel, y compris sur les questions de financement du développement des médicaments, de développement industriel, et de financement d'une filière industrielle du médicament de thérapies innovantes.

Véronique Paquis

Je pense que l'implication du ministère de l'Industrie dans le 3^e PNMR ne devrait pas *a priori* poser de difficultés particulières. La mise en route du PNMR 2 n'a pas été simple. Il faudra en tenir compte dans les prochaines propositions.

De la salle

Quelle forme doit prendre la plate-forme de séquençage à haut débit au niveau national (privé/public) ?

Véronique Paquis

La plate-forme nationale de séquençage à haut débit et la BNDMR constituent les deux actions phares du PNMR 2. Le groupe de travail sur la plate-forme de séquençage à haut débit va redémarrer en janvier 2014 avec l'étude que Nicolas Lévy et les autres experts ont rendue. Cette future plate-forme devra offrir la même capacité de diagnostic à toutes les maladies rares.

Loïc Guillevin

L'an dernier, nous avons publié une très large étude sur les gènes impliqués dans les vascularités avec ANCA. Nous souhaitons mener une recherche pour savoir si ces déterminants génétiques permettront d'une part de prédire la réponse au traitement et la durée de

traitement, et d'autre part de sélectionner les malades présentant des rechutes.

Sabine Sarnacki

Des questions se posent pour savoir si cette plate-forme doit être dédiée uniquement aux maladies rares. En vous écoutant, je pense que cette infrastructure – qui mobilisera beaucoup de moyens humains et financiers – devrait également être ouverte aux cancers.

Christian Cottet

La question des investissements est très importante ; la question de l'accès aux technologies l'est tout autant. Dans les CHU où ont été installés des séquenceurs à moyen débit, le financement des actes de diagnostic pointu n'est pas organisé. La question du financement et de l'organisation des actes complexes devra être réglée dans le 3^e PNMR.

Sabine Sarnacki

La révision de la nomenclature est grandement discutée au sein de la DGOS.

Loïc Guillevin

Dans le 3^e PNMR, le financement des actes complexes et le soutien à apporter aux centres de compétences constitueront deux questions cruciales, car elles conditionnent les bases de données et la collecte des prélèvements. La Sécurité sociale finira sans doute par nomenclaturer un acte qui sera intermédiaire entre un hôpital de jour de faible catégorie et une consultation un peu performante. Dans le cadre du PNMR, ne faudrait-il pas que le versement d'une dotation publique spécifique soit conditionné par le renseignement des bases de données ? Ce principe, appliqué au VIH, avait porté ses fruits puisque l'ensemble des données de cohortes de plusieurs milliers de patients ont été obtenues.

Christian Cottet

Sans ambiguïté donc, du point de vue des associations de malades, une suite doit être donnée aux deux premiers plans maladies rares.

Pour cela, il faut une volonté politique sans faille. Rappelons-nous que les deux premiers plans n'ont pas été construits dans la spontanéité, mais bien conquis de haute lutte :

- le PNMR1 dans la loi de santé publique de 2004 ;
- quant au PNMR2, il a fallu un engagement du Président Nicolas Sarkozy, suite à un entretien avec la présidente de l'AFM-Téléthon, pour que l'impulsion politique soit donnée. Et pour autant cela n'aura pas

été sans mal. On se rappellera les péripéties du rapport Tchernia... un excellent travail avait été réalisé dans les groupes de travail préparatoires au projet de plan remis par le Professeur Gil Tchernia. Par un tour de passe-passe ministériel, le projet de plan était, du jour au lendemain, devenu un rapport préalable à l'élaboration du plan ! Les associations de malades ont dû batailler ferme pour que ce rapport ne soit pas purement et simplement enterré dans les aléas des remaniements ministériels.

Ces péripéties rencontrées lors de l'émergence du PNMR 2 m'invitent à penser que la construction du PNMR 3 devra s'appuyer sur une motivation politique sans faille. Le contexte politique actuel n'étant pas favorable, il faudra se mobiliser pour créer les conditions d'une impulsion politique forte visant à consolider et développer cette politique nationale pour les maladies rares en s'appuyant à la fois sur les acquis des deux précédents plans et l'analyse de leurs insuffisances. La priorité maladies rares doit s'intégrer dans les réflexions de la stratégie nationale de santé (SNS). Pour créer cette impulsion politique indispensable, la future loi de santé publique devra décider que les maladies rares constituent une priorité à gérer à l'échelle nationale. Nous disposons donc de 6 à 7 mois pour nous mobiliser et faire en sorte que les associations de malades soient à ce rendez-vous aux côtés des autres parties prenantes.

Il faut pérenniser la stratégie nationale de maladies rares dans un troisième plan. La SNS et la nouvelle loi de santé publique devront confirmer le cadre national pertinent pour les maladies rares. En outre, la SNS doit consolider les outils, les centres de référence, les centres de compétences, les filières nationales de santé – qui devront faire leurs preuves d'efficacité et de pertinence –, la Fondation maladies rares, la BNDMR, etc., et ce au service d'une politique ambitieuse qui sera orientée vers l'amélioration des diagnostics et des soins, le développement de thérapeutiques et l'accompagnement des parcours de santé.

La stratégie maladies rares doit être pilotée dans un cadre interministériel : Santé, Recherche mais aussi Industrie, absente du plan précédent.

Enfin, elle doit être beaucoup plus volontariste dans ses connexions européennes et internationales, par exemple à travers des initiatives internationales comme le réseau IRDiRC (*International Rare Diseases Research Consortium*) dont les objectifs sont convergents avec nos priorités nationales.

Loïc Guillevin

Ce 3^e PNMR nous permettrait de prendre des positions que la France n'a pas toujours dans les CRD européens.

Jérôme Weinbach, RaDiCo

Quelles que soient les suites qui seront données au PNMR 2, il faudrait prendre en compte les nouvelles technologies de l'information qui ont été peu discutées au cours de cette édition de RARE. De nouveaux acteurs devraient intégrer la famille des acteurs des maladies rares. Ils commencent à faire leurs preuves sur des maladies comme le diabète de type I ou la maladie d'Alzheimer. Si nous envisageons d'utiliser de

nouveaux outils pour la télé-expertise ou la télé-médecine, ces nouveaux acteurs peuvent apporter des solutions. Parmi ceux-ci figurent notamment les acteurs de la téléphonie mobile. La prochaine édition du congrès européen de l'Association nationale de télé-médecine (ANTEL) portera justement sur le thème des maladies rares.

Loïc Guillevin

Aux États-Unis, les autodéclarations de maladie en ligne permettent d'ores et déjà de contribuer à la constitution de cohortes.

Ségolène Aymé

Les technologies existantes ont effectivement la capacité d'impliquer les malades et leurs familles à la constitution d'un savoir sur les maladies rares. Aux États-Unis, cette pratique constitue déjà une réalité. En Europe, nous avons le tort d'être plus frileux, car nous devrions considérer la contribution des malades à l'information et aux données comme nous considérons les notifications par rapport aux études épidémiologiques de vérification. Nous aurions tort de ne pas inscrire cette richesse considérable dans les futures initiatives qui seront prises.

Par ailleurs, j'estime que la e-santé doit profiter en premier aux maladies rares. Des données vont très prochainement sortir du PMSI en France et des systèmes de santé dans les autres pays européens sur les vrais impacts des maladies rares sur les systèmes de santé. Ces données vont réellement faire évoluer nos connaissances en termes de nombre réel de malades, de coût d'hospitalisation et de soins, etc. La perception de ces maladies en santé publique va donc évoluer. Enfin, des initiatives devront être prises en matière de codification.

De la salle

Très régulièrement, Bercy remet en question un certain nombre d'incitations fiscales au regard du développement des entreprises. Je pense notamment au statut de jeune entreprise innovante (JEI) et au crédit d'impôt recherche (CIR). Si ces incitations sont remises en cause, les investissements en R&D et en recherche clinique seront caduques.

Brigitte Chabrol

Les malades atteints de maladie rare ont tous une prise en charge en affection de longue durée (ALD). Nous pourrions utiliser les données de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

Loïc Guillevin

L'utilisation de ces données est effectivement très intéressante.

Christian Cottet

Dans le domaine des maladies neuromusculaires, nous avons rencontré de grandes difficultés parce que la traçabilité des pathologies n'est pas suffisante pour établir un lien afin d'exploiter correctement les données de la CNAMTS à des fins épidémiologiques. Des efforts devront certainement être faits sur l'interopérabilité des bases de données et la traçabilité des patients.

Loïc Guillevin

Les malades ont beaucoup bénéficié des deux premiers PNMR. La perspective d'un 3^e PNMR ne peut être que très bien accueillie. Si nous voulons que le PNMR 2 et le PNMR 3 s'enchaînent et se complètent parfaitement, le travail d'élaboration du futur plan doit débiter dès à présent.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

