

Ateliers A1 à A5



Atelier A1 : Relations entre les associations de malades et l'industrie : suivi de l'atelier de RARE 2011

Delphine Caroff, Leem

Un atelier sur ce sujet avait déjà eu lieu à RARE 2011. À cette occasion, les priorités retenues portaient sur l'indépendance des associations et le risque de conflits d'intérêts, l'exigence de transparence – notamment dans les contrats et les partenariats –, l'exigence de dialogue et de communication, des actions communes (comme les essais thérapeutiques menés entre les entreprises et les associations de patients, l'élaboration d'un plaidoyer pour le remboursement et le prix, etc.) et la nécessité de se rencontrer pour nouer des partenariats.

Au cours de l'atelier qui s'est tenu hier, nous avons rappelé la réglementation et les outils existants à la disposition des associations de patients. Une réglementation régit les relations entre les associations de patients et les entreprises du médicament (exemple : loi Bertrand, obligation de transparence des financements pour la HAS, décret *Sunshine Act* aux États-Unis, etc.). En outre, des outils ont été créés par la Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques (EFPIA en anglais), Eurordis et l'Association internationale des associations de patients (IAPO en anglais). Des chartes et des réglementations régissent les relations entre les associations de patients et l'industrie.

La promulgation de la loi Bertrand a donné lieu à quelques contestations, poussant notamment vers plus de transparences (telle que demandée par les parlementaires Catherine Lemorton et Arnaud Robinet).

Christel Nourissier, Eurordis

Dans le cadre de l'atelier, nous avons essayé d'être concrets. Nous avons donc repris chacun des thèmes importants identifiés lors de RARE 2011, afin de donner des clés d'action aux participants de l'atelier.

Le premier thème important portait sur l'indépendance des associations, la prévention du risque de

conflits d'intérêts et la transparence. Les associations de patients devraient s'efforcer de mettre en pratique les recommandations suivantes :

- diversifier au maximum les soutiens et fixer un pourcentage maximum du budget annuel abondé par les industriels ;
- séparer le financement de leurs activités de gouvernance et de leurs activités de plaidoyer, lesquelles ne peuvent être financées par l'industrie ;
- élargir la transparence aux financements de l'association, à la clarté de sa mission, de ses valeurs et de sa politique interne et externe, à la légitimité de sa représentation, de ses membres et de sa gouvernance ;
- garantir la transparence des financements par la transparence de l'information, un contrôle financier interne et externe indépendant, la transparence des relations financières avec les donateurs publics et privés et la prévention des conflits d'intérêts publics et privés (dès 2001, Eurordis a publié un document intitulé « *Policy on financial support by commercial companies* » que nous avons complété et revu en 2003, 2007 et 2008).

Pour instaurer un dialogue et une communication constructifs entre les associations de patients et les industriels, les éléments suivants doivent être pris en compte :

- définir des objectifs communs reposant sur les besoins des malades ;
- respecter l'indépendance de chacun, les cultures différentes et les contraintes externes ;
- encourager les bénéfiques mutuels dans la plus grande transparence possible ;
- établir des partenariats à long terme alignés sur les priorités stratégiques des uns et des autres, et revus régulièrement ;
- ne pas faire de publicité pour un produit spécifique (conformément à la loi française et aux lois des autres pays européens) ;
- publier les liens, qui doivent autant que possible être formalisés par des agréments écrits précisant les soutiens financiers et non financiers (exemple : prêt de locaux, conseils, mise à disposition de personnel pour des tâches spécifiques, etc.) ;
- veiller à l'absence d'influence – explicite ou implicite – de l'industrie sur les publications, positions et décisions de l'association ;
- s'assurer que toute utilisation du nom ou du logo de l'association fasse l'objet d'une autorisation écrite.

Ces principes fondamentaux figurent dans la charte d'Eurordis, le *Code of practice on relationships* de l'EFPIA (2008) et le *Toolkit on working with partners and stakeholders* de l'IAPO.

Les exemples suivants d'actions communes et profitables aux uns et aux autres ont été cités au cours de l'atelier :

- le soutien de l'industrie à des projets de recherche fondamentale, clinique ou en sciences sociales (pour justifier le coût élevé de certains traitements, il est nécessaire d'expliquer à quel point ces maladies coûtent cher en matière de prise en charge sociale à la collectivité ; en identifiant précisément les difficultés de parcours de vie spécifiques aux maladies rares, il sera possible de justifier que celles-ci demeurent une priorité nationale, européenne et internationale dans les années à venir) ;
- la contribution de l'industrie à l'organisation de campagnes d'information sur la/les maladie(s), en aidant à l'organisation de conférences, de formations, d'ateliers de travail, etc. sans influencer le contenu du programme, le choix des intervenants et des participants ;
- la collaboration dans les essais cliniques : Eurordis a publié une charte pour la collaboration entre l'industrie et les associations de malades ; un travail doit être mené en amont avec les associations sur la rédaction des protocoles pour faciliter l'adhésion des malades, sur l'information, la prévention des sorties d'essais, la publication des résultats des études – même s'ils sont négatifs –, la signature d'un agrément, etc.
- l'élaboration de plaidoyers pour la commercialisation et le remboursement. Les associations et l'industrie pharmaceutique ont des positions bien distinctes, et les données qui peuvent être produites sont complémentaires ; toute association de malades collecte des informations sur l'histoire naturelle de la maladie, la qualité et l'espérance de vie des malades, les besoins non couverts, la place des traitements disponibles dans une prise en charge globale, le coût de la prise en charge sociale, etc. Il est important que les associations et l'industrie pharmaceutique se rencontrent pour nouer des partenariats. La compréhension mutuelle entre ces acteurs suppose que chacun s'adapte à l'autre dans son action et sa communication.

Delphine Caroff, Leem

En conclusion de l'atelier, les participants ont souligné la prise de conscience par l'industrie de l'intérêt à travailler avec les associations de patients. La relation entre ces acteurs est forcément gagnant/gagnant, à la double condition que des règles claires d'indépendance et de transparence soient appliquées et que chacun reste dans son rôle et à sa place.

Atelier A2 : Séquençage haut débit : les applications et les implications

Anne-Sophie Lapointe, Présidente de VML (Vaincre les maladies lysosomales)

L'identification des points clés du sujet de l'atelier considéré (les freins rencontrés en matière de séquençage haut débit, les leviers à utiliser, les bénéfiques, etc.), leur priorisation, l'identification de solutions et l'ébauche d'un plan d'action, constituaient les objectifs de cet atelier, qui se poursuivra jusqu'à l'édition 2015 de l'événement RARE. Au cours de l'atelier, nous avons tout d'abord identifié et priorisé les points clés. Pour ce faire, les participants ont utilisé des « *post-it* » pour proposer des idées, qui ont ensuite été répartis sur de grands panneaux et regroupés par concepts. Pour les prioriser, les participants ont utilisé des gommettes, qu'ils ont collées eux-mêmes sur les points qui leur semblaient plus importants :

1. la gestion des données : 15 (nombre de gommettes attribuées par les participants)
 2. les informations préalables aux tests et sur les résultats : 11
 3. l'organisation de la prescription et du circuit du diagnostic : 9
 4. l'état des lieux de la technique : 8
 5. la gestion des conséquences familiales : 7
 6. l'articulation entre la recherche et le soin : 6
 7. le coût des appareils : 3
 8. les indications des tests (pour qui/pour quoi ?) : 1
- Les participants à l'atelier ont ensuite identifié les solutions suivantes aux trois premiers points clés :

• La gestion des données

Les solutions proposées dans ce domaine portent sur le consentement à l'utilisation des données pour la recherche, la banque nationale des données, la plateforme de séquençage à visée de diagnostic national, des règles homogènes (format, temps, sécurisation, interopérabilité), le consensus sur les méthodes d'analyse des données, l'internationalisation des données, et la nécessité de l'investissement de l'État.

• Les informations préalables aux tests et sur les résultats

La complexité des résultats et du traitement des données à l'issue du séquençage haut débit consiste en ce que certains résultats seront fortuits. Dans ce contexte, il est nécessaire de reformuler le consentement pour un consentement éclairé afin de préparer les personnes diagnostiquées en « amont » aux découvertes fortuites. Formulées sous forme de probabilité, celles-ci ne seront pas simples à interpréter. Par ailleurs, l'arrivée des nouvelles techniques devrait s'accompagner d'une formation des professionnels (généticiens, médecins, conseillers en génétique) pour que ceux-ci soient en mesure d'apporter un conseil génétique de qualité.

• L'organisation : prescription et circuit du diagnostic

Les solutions proposées dans ce domaine portent sur la coordination entre la recherche et le soin clinique, la mutualisation (c'est-à-dire l'homogénéisation de l'offre, en déterminant par exemple une liste minimale de gènes à analyser par pathologie dans chaque laboratoire, afin de pouvoir travailler sur un socle commun), l'accompagnement des personnes diagnostiquées, le suivi des familles et l'enregistrement sur la carte vitale d'informations relatives au diagnostic.

En conclusion de l'atelier, l'importance de la coordination entre la recherche et la prise en charge clinique a été soulignée. La vigilance est de mise, car les évolutions technologiques ne doivent pas dicter les pratiques à mettre en place. Les échanges de données doivent faire l'objet d'une sécurité garantie. L'incertitude doit être gérée dans la relation de confiance entre le médecin et

le patient – seul le premier peut être chargé du rendu des résultats. Ensuite le conseiller en génétique peut accompagner la famille, si elle le souhaite.

Une relation de confiance médecin-patient suffisamment forte et structurée est essentielle pour dissuader les familles de court-circuiter l'offre de soins en envoyant des échantillons à des entreprises d'analyse privées. Dans ce contexte, la qualité de l'accompagnement doit faire l'objet d'une attention particulière. Enfin, les associations doivent bénéficier d'informations et de formations adaptées pour pouvoir conseiller les patients et jouer leur rôle de relais.

Ségolène Aymé

Je vous invite à lire les *Recommandations de bonnes pratiques* publiées par l'Agence de la biomédecine.

Anne-Sophie Lapointe

Par ailleurs, dans le cadre de la préparation de l'atelier, je me suis entretenue avec le Pr Jean-Louis Mandel. Le travail en réseau avec les professionnels de santé est essentiel pour pouvoir nous former.

Christian Deleuze, Genzyme

L'Italie vient de décider de lancer un programme de dépistage génétique systématique pour les nouveau-nés pour les maladies génétiques pour lesquelles un traitement existe. Ce sujet a-t-il fait l'objet de discussions en France ?

Patrice Dosquet

Cinq dépistages sont, par arrêté, proposés de manière systématique en période néonatale en France. Avec la participation de l'Agence de la biomédecine, la HAS donne un conseil sur tous les nouveaux dépistages. Une technique de biologie élaborée permet effectivement de dépister de très nombreuses maladies métaboliques. Des critères d'efficacité de la thérapeutique impliquent qu'une réflexion préalable soit menée par la HAS, pour que le ministère définisse les modalités de mise en œuvre de ces dépistages. Nous sommes conscients des possibilités offertes par cette technique, mais nous ne dépisterons que les maladies pour lesquelles un traitement existe.

Anne-Sophie Lapointe

Cela paraît être une bonne chose. En matière de dépistage, nous sommes dans des pathologies qui pourraient répondre à ce critère. Ensuite l'enjeu est de mieux connaître le phénotype et le génotype, parce qu'une maladie peut apparaître vers l'âge de 40 ou 50 ans. Cette question éthique est très importante, car il s'agit d'accompagner l'annonce de diagnostic d'une maladie aux parents d'un nourrisson alors que la maladie se déclarera bien plus tard.

Ségolène Aymé

La Société américaine de génétique humaine estime que 10 % des mutations dites délétères sont totalement fausses. Il convient donc d'être très prudent dans l'interprétation du séquençage à des fins cliniques. Nous en sommes au stade de la recherche pour la plupart des

maladies. La France doit jouer son rôle dans le domaine de la recherche, tout en faisant très attention à la transposition clinique.

Atelier A3 : Comment sensibiliser/informer les différents acteurs autour des problématiques des maladies rares ?

Odile Kremp, Orphanet

Pour débiter l'atelier, Patrice Dosquet a présenté un point sur les outils existants, qui sont soutenus par le ministère de la Santé. Orphanet (www.orpha.net) propose une encyclopédie scientifique, une encyclopédie grand public, des fiches d'urgence et des fiches handicap, ainsi que des annuaires permettant de retrouver des experts, des laboratoires, des associations de malades, des projets de recherche, des essais cliniques et des médicaments en France, en Europe, et bientôt dans le monde.

Maladies Rares Info Services (0 810 63 19 20) propose, quant à lui, un accueil téléphonique personnalisé et une écoute des patients ou des familles. Ce dispositif a une fonction d'orientation dans le système de soins. Il existe des interactions fréquentes entre les deux institutions.

De son côté, l'outil Integrascol (www.integrascol.fr) est destiné aux enseignants. Ce site propose des fiches maladies et des fiches destinées aux enseignants sur le retentissement de la maladie sur les aspects scolaires. Des initiatives prises par des centres de référence ont été rapportées par différents participants à l'atelier. Le centre de référence de maladies métaboliques de Marseille a créé des fiches patients en double (l'une reste au centre de référence, toujours accessible, et l'autre est placée dans le carnet de santé de l'enfant). En cas de souci de santé de l'enfant, le médecin qui le prend en charge peut contacter le centre de référence pour obtenir des compléments d'information. En outre, un travail a été réalisé sur la qualité de vie dans les maladies rares ; il a notamment permis à l'équipe de soins d'avoir connaissance du ressenti de la famille des patients. Dans le centre de référence des angio-œdèmes à Grenoble, des actions d'éducation thérapeutique ont été menées en direction des malades et des associations, avec l'objectif d'aider les malades à expliquer leur maladie aux professionnels de santé. De plus un système d'urgences angio-œdèmes a été organisé avec une astreinte téléphonique.

Des initiatives ont été prises dans l'enseignement initial des facultés de médecine. À l'hôpital Necker-Enfants Malades, un espace maladies rares - maladies chroniques a été récemment créé.



Des initiatives dans le champ de l'information et de l'accompagnement ont été prises au niveau régional. Le Pr Pierre Sarda a mis en place le réseau VADLR (Vivre avec une Anomalie du Développement en Languedoc-Roussillon), qui inclut à la fois des dispositifs d'enseignement et de formation, et le tissage d'un réseau de paramédicaux dans cette région.

Depuis sa création en 2011, PRIOR (plate-forme régionale d'information et d'orientation sur les maladies rares) des Pays de la Loire organise des réunions d'information sur des thématiques communes à plusieurs maladies rares ; en outre, elle rassemble les « trucs et astuces » exprimés par les personnels des établissements médico-sociaux.

Enfin, l'exemple du Réseau PACA Ouest handicap de l'enfant 0-20 ans montre notamment que la prise en charge du handicap doit être transversale pour dépasser le cadre de la maladie rare et répondre aux besoins de l'enfant.

Par ailleurs plusieurs initiatives d'associations ont été rapportées au cours de l'atelier. Elles portaient en particulier sur la pédagogie du doute, l'apprentissage du respect de l'autre à l'école, la juste information – car trop informer peut faciliter l'intégration comme l'exclusion –, l'intervention d'associations dans les facultés de médecine, et la prise en compte du malade en tant que premier soignant dans la chaîne des soignants.

L'atelier a également permis de discuter de problèmes récurrents. Ceux-ci portent notamment sur l'accueil aux urgences (la nécessité de la carte d'urgence a été soulignée, et son articulation avec la BNDMR (Banque nationale des maladies rares) a été suggérée), l'implication des médecins généralistes dans le cadre des actions de développement professionnel continu et des soirées de FMC (Formation médicale continue) – que les laboratoires pharmaceutiques sont peu enclins à sponsoriser –, et la relation avec les enseignants. Malgré des outils comme les projets d'accueil individualisé (PAI) et les projets individuels d'intégration scolaire (PIIS), les enseignants ont parfois tendance à ne pas vouloir intégrer les enfants malades ou porteurs de handicaps.

Pour conclure l'atelier, un certain nombre de dispositifs futurs ont été mentionnés : les filières et leurs sites web, le développement professionnel continu des professionnels de santé – qui permettra sans doute des actions de formation sur les maladies rares –, la mise en place d'un diplôme interuniversitaire sur les maladies rares (son contenu est en cours d'élaboration sur l'initiative de la Fondation maladies rares avec de nombreux médecins, enseignants et centres de référence), les réseaux européens de référence et les points de contact nationaux – qui constitueront, lorsqu'ils seront bien en place et bien documentés, des sources d'information très importantes pour les patients.

De la salle

Je suis étudiante en pharmacie. Les pharmaciens sont des partenaires de santé qu'il ne faut pas oublier. À la faculté de Toulouse s'est ouvert cette année un enseignement spécialisé sur les maladies rares. En outre, des intervenants d'associations sont venus dans le cadre du Café bioéthique de la faculté. Cette initiative se développe dans toutes

les universités de pharmacie de France ; elle constitue un formidable espace pour parler du séquençage génétique. De fortes oppositions éthiques se montent dans les facultés de pharmacie. Vous êtes vivement invités à venir dans nos facultés, car un combat est à mener auprès des pharmaciens.

Atelier A4 : Le rôle des centres de référence dans le recueil d'informations et la diffusion des recommandations

Sabine Sarnacki

Les outils et systèmes de recueil de l'information

Pour commencer cet atelier, Paul Landais du CHU de Nîmes nous a éclairés sur les modalités de recueil de l'information. De nombreuses questions se posent aujourd'hui sur la collecte des données, avec toutes les implications qu'elle peut avoir au niveau épidémiologique et sur le pilotage de la santé publique. Les outils et systèmes de recueil de l'information sont spécifiques au domaine considéré (épidémiologie, soin et recherche) (Figure 1). Dans le domaine de l'épidémiologie, l'outil BaMaRa (base de données maladies rares) est en train d'être mis en place ; il s'appuie beaucoup sur l'outil CEMARA, qui contient aujourd'hui les données de 250 000 patients. Pour le soin, le système de recueil de données est hétérogène puisqu'il s'appuie sur les dossiers patients. Pour la recherche, l'outil de recueil RaDiCo recense et enregistre des cohortes de patients qui sont suivies.

Ces différents systèmes doivent être interopérables et alimenter la BNDMR, qui est elle-même alimentée par le programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) et les données de la Sécurité sociale. L'interopérabilité de ces systèmes constitue un enjeu fort. Ce projet est très ambitieux. Les différents éléments qui composent cette approche intégrée sont en cours d'élaboration. De nombreuses années seront donc nécessaires avant qu'elle soit réellement fonctionnelle. Après un important travail de comparaison et d'harmonisation, un set minimum de données nationales a été validé et revu par différents intervenants (coordonnateurs de centres, associations, institutions, etc.). Il comporte 44 données relatives au consentement, à l'identification du patient, à la prise en charge, au diagnostic, à la recherche et à la collection de biospécimens. Des sets de données complémentaires ont été définis pour le traitement et les informations anté- et néonatales pour certaines pathologies. Le set minimum de données est aligné sur des standards de codage internationaux ; il constitue l'outil principal pour favoriser l'interopérabilité.

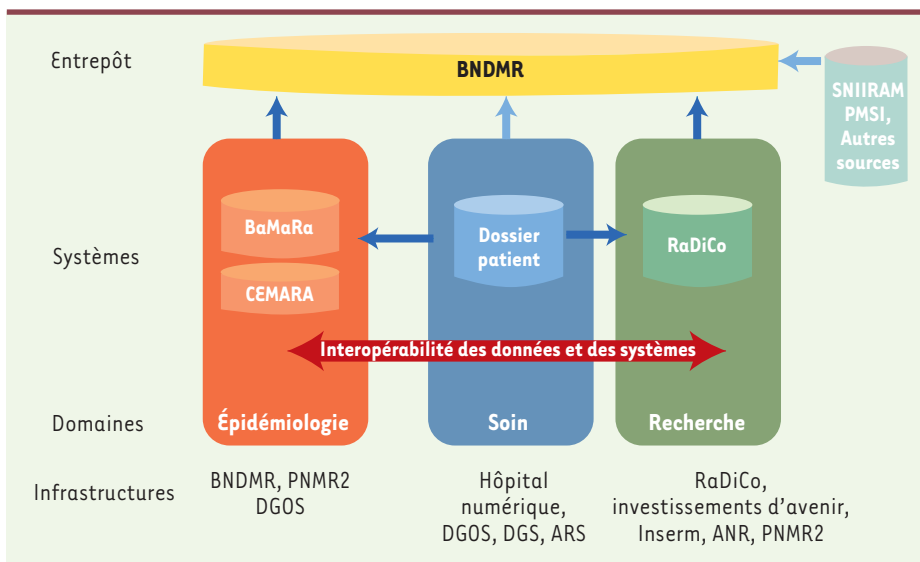


Figure 1. Interopérabilité des systèmes et des bases de données maladies rares.

BNDMR : banque nationale de données maladies rares ; BaMaRa : base de données maladies rares ; CEMARA : base de données de 60 centres de référence maladies rares ; RaDiCo : *Rare Diseases Cohorts* ; PNMR2 : plan national maladies rares 2 ; DGOS : Direction générale de l'offre de soins ; DGS : Direction générale de la santé ; ARS : Agence régionale de santé ; ANR : Agence nationale de la recherche ; SNIIRAM : système national d'informations inter-régions d'assurance maladie ; PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information.

Le set minimum de données a été comparé à ce qui est fait au niveau européen – via EPIRARE (*European Platform for Rare Diseases Registries*) – et au niveau outre-Atlantique – via ORDR (*Office for Rare Diseases Research*) v2. Les différentiels entre ces trois sets de données minimales expliquent, selon Paul Landais, pourquoi la France se concentre sur certains aspects, et pas sur d'autres.

Dans sa conclusion, Paul Landais a rappelé le rôle des centres de référence maladies rares pour le recueil d'information via les outils BNDMR/BaMaRa et RaDiCo, à visée de santé publique et de recherche. L'alimentation de ces bases de données est très chronophage – certains représentants de centres de référence l'ont confirmé. Ensuite, la question de l'interopérabilité dans le respect de la sécurité et de la confidentialité explique sans doute la lenteur de mise en place de ces dispositifs. Enfin, ces derniers devraient stimuler les collaborations et produire et diffuser de nouvelles connaissances dédiées à de meilleurs soins pour les patients atteints d'une maladie rare.

Quelques exemples de recueil des données

Plusieurs exemples concrets ont ensuite été présentés. Le Dr Nizar Mahlaoui a exposé son activité au sein du centre de référence déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) à l'hôpital Necker. Son intervention a particulièrement bien démontré à quel point l'épidémiologie peut être utile en pratique pour les patients. En effet, le réseau de CEREDIH, qui s'est construit en 2005, assure à la fois un maillage du territoire extrêmement bien fait et une collecte exhaustive des données au niveau national ; il constitue donc aujourd'hui un véritable registre.

Ce réseau interagit avec la Société européenne des déficiences immunitaires, ESID (*European Society for Immunodeficiencies*). Ces deux systèmes sont quasiment en train d'être fondus l'un dans l'autre puisque la France est le contributeur majeur du registre européen. Le CEREDIH a beaucoup misé sur les techniciens d'essais cliniques et

les assistants de recherche clinique (ARC), qui sont pour moitié financés par des laboratoires privés. La méthodologie de recueil des données utilisée permet d'avoir un véritable registre avec une exhaustivité des cas recensés.

La comparaison des données entre les données du CEREDIH et celles du PMSI n'a pas fait apparaître de concordance réelle entre les épidémiologies décrites par les deux dispositifs. Ces données ont montré notamment que certains patients étaient traités dans des établissements qui n'étaient pas des centres de référence pour les déficits immunitaires. Une recherche des malades non recensés a alors été lancée. Un nombre conséquent de patients ont ainsi été retrouvés et réorientés dans les bons circuits.

Les sites utilisent la substitution par immunoglobulines, qui constitue l'un des traitements de certains déficits immunitaires. Ces traitements très coûteux sont reconductibles sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Le travail réalisé a permis de montrer que l'utilisation de l'immunoglobuline dans un centre en particulier dépassait largement l'utilisation moyenne sur le territoire. Après analyse, il est apparu que cette sur-utilisation était liée à la méconnaissance des bonnes indications de ce traitement.

La deuxième illustration exposée au cours de l'atelier a été présentée par le Pr Anne-Catherine Bachoud-Lévi, qui coordonne le centre de référence sur la maladie de Huntington. Elle nous a expliqué comment elle réalisait sa collecte de données et comment elle assurait son information. Elle a structuré le centre de référence d'une manière assez rigoureuse. Le maillage de son territoire s'appuie sur des centres de compétences, qui sont orientés sur les registres ou sur la génétique.

En outre, son territoire compte neuf maisons d'accueil spécialisées et six établissements de soins de suite et de rééducation/soins de longue durée. Cette filière de soins est complétée par cinq établissements psychiatriques, 19 associations de patients et neuf laboratoires de recherche.

Par ailleurs, le Pr Anne-Catherine Bachoud-Lévi a créé une Journée Huntington de langue française à laquelle participe l'ensemble des collaborateurs français. Elle travaille beaucoup avec les Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH). Les réunions organisées avec ces établissements ont notamment permis d'améliorer sensiblement la prise en compte de ces soins pour les patients. Le délai de traitement des dossiers ayant tendance à s'allonger, elle prévoit la tenue de nouvelles réunions avec les MDPH et les associations. En outre, une journée de recherche participative avec les patients experts sera organisée prochainement.

Le Pr Anne-Catherine Bachoud-Lévi nous a ensuite décrit les collectes de données qu'elle réalise, tant en termes de phénotypes qu'en termes thérapeutiques. Le rôle de ce centre à l'échelle internationale est manifeste. Le rôle de la France est important dans ce registre européen qui inclut plus de 10 000 patients et 400 contrôles. Cette filière regroupe l'ensemble des acteurs. En outre, elle sera dotée d'un site Intranet et d'un site Extranet, et elle mettra en place un lien avec la BNDMR et RaDiCo.

Le Pr Anne-Catherine Bachoud-Lévi nous a en fait dressé le profil idéal d'un centre de référence qui organise sa filière de soins. L'ensemble des travaux qu'elle a menés avec ses collaborateurs français a fait l'objet d'un livre de questions-réponses sur la maladie de Huntington. Édité par la Fondation Denise Picard, cet ouvrage est distribué à chaque consultation. À ce jour, 6 253 livres ont été diffusés, alors que la France compte 6 000 patients atteints de la maladie de Huntington ; une réédition est prévue en 2014. Aucun média ne doit être négligé ; l'information continue passe donc par les livres, la télévision et Internet (et notamment YouTube).

Lorsqu'on cherche une information sur les maladies, on consulte généralement Google. Très souvent, les résultats obtenus sont décevants pour les centres de référence, car ils ne figurent pas sur la première page. Ainsi le Pr Anne-Catherine Bachoud-Lévi s'interroge sur l'intérêt pour les centres de référence d'acheter leur place sur la première page des résultats de recherche sur Google.

Cet atelier a permis, d'une part, d'apporter un éclaircissement sur les différents types de collecte de données, et, d'autre part, de présenter des exemples très pratiques de recueil de données et de ce que celui-ci peut représenter en termes d'amélioration de la qualité des soins et de diffusion de l'information.

Dr Henri Becker, Médecin neurologue à Cannes

Je suis très admiratif du travail réalisé par cette femme exceptionnelle qu'est le Pr Anne-Catherine Bachoud-Lévi. Son petit livre de questions-réponses est remarquablement fait. Si elle avait été parmi nous aujourd'hui, je lui aurais demandé ce qu'elle pense du Rilutek dans la maladie de Huntington. Pour ma part, je considère que ce médicament ne sert malheureusement à rien dans la mesure où il ne servait déjà à rien dans la maladie de Charcot.

Atelier A5 : L'utilisation des données, avant et après AMM

Martine Zimmermann (Alexion Pharma International)

Anne d'Andon de la HAS, Joseph Emmerich de l'ANSM, Ségolène Aymé de l'EUCERD et moi-même avons participé à cet atelier, au cours duquel nous avons discuté de l'utilisation des données avant et après l'Autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour introduire l'atelier, nous avons rapidement présenté les quatre évaluations (qualité, efficacité, sécurité, définition du prix/prise en charge) par lesquelles un médicament doit passer pour obtenir son AMM, puis ses conditions de commercialisation. Dans le cadre des médicaments orphelins, l'évaluation réglementaire est centralisée au niveau de l'Agence européenne du médicament (*European Medicines Agency - EMA*) et une AMM européenne est obtenue. Ensuite, une évaluation médico-économique est réalisée au niveau national, et aboutit à la définition du prix et de la prise en charge.

Nous nous sommes ensuite interrogés sur la question suivante : peut-on envisager que les études d'histoire naturelle de la maladie – études en vie réelle – soient poursuivies une fois les traitements disponibles et que le niveau de preuve des données relatives aux bénéfices des traitements qui y sont collectées soit reconnu pour une évaluation médicale et médico-économique séquentielle ?

Les raisons qui poussent à la nécessité de disposer de données sont de plus en plus nombreuses. La première est liée à l'avancée des connaissances. Tous les intervenants sont conscients que le moment de l'AMM n'était pas une finalité en termes de connaissances, qu'il ne correspondait pas à une « *magic bullet* », puisque toutes les connaissances ne sont alors pas disponibles ; une décision doit néanmoins être prise pour qu'une AMM soit délivrée et permette aux patients d'être traités.

La deuxième raison a trait à la nécessité d'aller vers l'*Adaptive licensing*. Une AMM peut être accordée, mais de nouvelles données peuvent remettre en cause cette décision. L'évidence s'inscrit donc dans un processus sans fin.

Enfin, la troisième raison est la nécessité de justifier des prix et de prévoir les budgets. Les données de vie réelle sont importantes. La démonstration de l'efficacité des produits est également un processus sans fin. Les informations dont nous avons besoin sont de plusieurs types :

• L'information pour une décision clinique

La décision clinique est prise très en amont lorsque des protocoles sont élaborés pour démontrer l'efficacité et

le bénéfice-risque des médicaments ; par la suite, les informations sur l'évolution de la maladie et l'évolution du bénéfice du médicament sont au fil du temps toujours nécessaires pour l'évaluation médico-économique.

• L'information pour évaluer l'efficacité et la sécurité

Les agences réglementaires, les cliniciens, l'industrie et les patients ont tous besoin d'informations relatives à l'utilisation du médicament en vie réelle.

• L'information coût/efficacité

Les évaluateurs et les autorités médico-économiques ont eux aussi besoin d'informations sur les coûts directs et indirects, les économies et l'amélioration de l'état clinique des patients traités.

À tout moment de la vie du médicament, celles-ci peuvent faire l'objet d'une réévaluation, qui implique une lecture critique des données (niveau de preuve, biais, transposabilité, pertinence clinique, niveau d'incertitude). La HAS peut demander la réalisation de recueils de données et d'études *ad hoc* indispensables à l'évaluation à venir et *a priori* réalisables. Ces données en vie réelle peuvent avoir un impact sur l'évaluation initiale, la réévaluation quinquennale (effectuée par la HAS), et la réévaluation à tout moment de la vie du médicament sur la base de données substantielles, à l'initiative du laboratoire, de la Commission de la transparence ou des ministères. Cette réévaluation peut conduire à une modification du remboursement du médicament. Dans ce processus dynamique, l'acquisition de nouvelles données sous différentes formes (études cliniques, registres, etc.) est importante.

Lors de l'atelier, le sujet des registres a beaucoup été discuté, en nous interrogeant notamment sur la collecte des données pour que celles-ci soient robustes. En juin 2013, le Comité européen d'experts sur les maladies rares (EUCERD - *European Union Committee of Experts on Rare Diseases*) a adopté un ensemble de recommandations essentielles sur les registres de maladies rares et le recueil de données. Ce document, qui répond à un besoin de lignes directrices écrites, formule les recommandations suivantes :

- les registres de patients atteints de maladies rares et les collectes de données doivent, à l'échelle internationale, être aussi interopérables que possible et les procédures pour la collecte et l'échange de données doivent être harmonisées et cohérentes ;
- toutes les sources de données doivent être considérées comme des sources d'information pour les registres maladies rares et la collecte de données, afin d'accélérer l'acquisition des connaissances et le développement de la recherche clinique ;
- les données recueillies doivent être utilisées à des fins de santé publique et de recherche ;
- les registres de patients et les collectes de données doivent se conformer aux directives de bonnes pratiques dans le domaine ;
- les registres et collectes de données existants et futurs devraient être adaptables afin de servir, le cas échéant, à des fins réglementaires ;
- les registres de patients et les collectes de données doivent être durables pour la durée prévisible d'utilité des registres.

L'*Adaptive licensing* a fait l'objet de nombreux débats durant l'atelier. Ce dispositif permet aux autorités de santé de délivrer une AMM sur le

bénéfice-risque à un temps T. Par la suite, cette AMM pourra être réévaluée en fonction de la collecte de données complémentaires. Le représentant de l'ANSM a expliqué qu'un certain nombre de possibilités de mise à disposition d'un médicament existent d'ores et déjà. Parmi celles-ci figurent l'AMM conditionnelle. Le laboratoire concerné continue à réaliser des études après avoir obtenu cette AMM et en fournit les résultats aux autorités de santé pour une réévaluation du bénéfice/risque.

Le statut de médicament orphelin comporte quelques mesures incitatives. Des programmes d'usage compassionnel peuvent être réalisés. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) ont également été discutées lors de l'atelier. L'*Adaptive licensing* présente un certain nombre de risques. En effet, une autorisation peut être accordée, mais des données obtenues par la suite peuvent démontrer que le médicament ne remplit peut-être pas toutes les conditions de bénéfice-risque positif. Le retrait de ce médicament sera délicat si un certain nombre de patients utilisateurs se portent très bien. Pour les autorités de santé, des questions restent ouvertes sur ce dispositif.

En conclusion de l'atelier, il a été souligné que l'utilité des registres dans le pré- et le post-AMM est reconvenue de tous. L'adéquation des données générées pour répondre aux questions posées doit être facilitée. La collecte des données dans les registres doit être faite dans un but d'utilisation – ce point a été souligné comme extrêmement important. En outre, la fragmentation des données doit être évitée. Un travail commun doit être mené pour garantir la cohérence des données tout au long du cycle de vie du médicament. Par ailleurs, il est nécessaire de disposer d'un support technique et réglementaire, définissant notamment des modèles de règles de gouvernance. La constitution de partenariats public-privé (PPP) peut aider à la mise en place de registres et d'études de bonne qualité.

Cet atelier a réuni 40 participants qui ont témoigné de leur volonté et de la nécessité de travailler ensemble en impliquant l'ensemble des parties prenantes.

De la salle

Le groupe « RARE 2013 » a été constitué sur le réseau social professionnel LinkedIn. Vous êtes invités à rejoindre les réseaux sociaux pour partager des informations et poser vos questions.

LIENS D'INTÉRÊT

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

