

ACTES DU 1^{er} CONGRÈS DE L'ALLIANCE

Atelier Rare 2030

Quelle feuille de route européenne pour 2030 ?



Introduction

Nathalie Triclin-Conseil, présidente de l'Alliance maladies rares - France

Le projet « Rare 2030 »

Yann Le Cam, Chief Executive Officer of EURORDIS-Rare Diseases Europe

1ère table ronde : Freins et leviers des politiques de lutte contre les maladies rares – Regards croisés de la Belgique, de la France et du Luxembourg

Participants :

- Nathalie Triclin-Conseil, Présidente, Alliance maladies rares et Anne-Sophie Lapointe, Chef de projet adjoint, Mission maladies rares, Direction Générale de l'offre de soins (DGOS) - France
- Joseph Even, Vice-président, ALAN et Antoni Montserrat, membre du comité national maladies rares - Luxembourg
- Jonathan Ventura, Project manager, RaDiOrg - Belgique

2ème table ronde : Qu'attendre de l'Europe ? Quelle feuille de route pour 2030 ?

Participants :

- Nathalie Triclin-Conseil, Présidente, Alliance maladies rares et Anne-Sophie Lapointe, Chef de projet adjoint, Mission maladies rares, Direction Générale de l'offre de soins (DGOS) – France
- Ana Rath, Directrice, Orphanet - France
- Joseph Even, Vice-président, ALAN et Antoni Montserrat, membre du comité national maladies rares - Luxembourg
- Jonathan Ventura, Project manager, RaDiOrg – Belgique

Propos prospectifs :

Comment renforcer les réseaux européens de référence maladies rares ?

- Ariane Weinman, Public affairs senior manager, EURORDIS

Comment défendre et renforcer le dispositif des médicaments orphelins ?

- Virginie Hivert, Therapeutic development director, EURORDIS

Introduction

Nathalie Triclin-Conseil, Présidente, Alliance maladies rares - France

Nathalie Triclin-Conseil se réjouit d'accueillir l'ensemble des participants (plus de 60) à cet atelier européen essentiellement dédié à la feuille de route de Rare 2030.

Elle rappelle que l'un des enjeux de cet atelier est d'ouvrir à la discussion, avec les Alliances luxembourgeoise et belge, un sujet comme celui de l'Europe, où il est important que chacun puisse s'exprimer sur les enjeux européens.

La première table ronde permettra de partager et de croiser les différentes stratégies pour lutter contre les maladies rares entre la Belgique, le Luxembourg et la France. La deuxième table ronde sera principalement dédiée aux grands enjeux de Rare 2030.

Présentation du Projet Rare 2030

Intervention de Yann Le Cam, Chief Executive Officer, EURORDIS-Rare Diseases Europe

Je voudrais revenir sur les enjeux politiques européens, rendus plus difficile dans le contexte actuel liés au COVID :

- les enjeux pour que les maladies rares demeurent et restent dans l'agenda politique européen ;
- le besoin de se saisir de la Présidence Française Européenne de 2022 : l'historique de la France dans l'initiation et le soutien aux législations orphelines et pédiatriques, puis cadre politique européen maladies rares et soins transfrontaliers, associé à l'expertise solide « maladies rares » française notamment grâce aux trois plans nationaux, fait que la France est attendue par les présidences de la République Tchèque et de la Suède, du trio de présidence de l'Union Européenne.

La France est très légitime pour reprendre l'initiative dans ce domaine. Les besoins sont encore immenses, non seulement en thérapie, mais aussi en termes d'accès au diagnostic, de parcours du patient dans le système de santé ou d'intégration entre le médical et le social, et d'intégration dans la société.

L'objectif est de ne pas en rester à la recommandation de 2009 mais de réinventer le combat des maladies rares, notamment en préparant Rare 2030. Dans la première phase, on a mis en place des moyens et on a ouvert des champs des possibles, avec des cadres réglementaires pharmaceutiques (1999 Médicaments Orphelins, 2006 Pédiatrique, 2007 Thérapies avancées, à présent HTA) et politiques maladies rares (Communication de la Commission en 2008 qui promeut les maladies rares en priorité dans les programmes de la Commission, Recommandation du Conseil en 2009 par lequel les États Membres s'engagent dans des plans et stratégies nationales coordonnés, la Directive Soins Transfrontaliers en 2011 qui permet le lancement des 24 Réseaux Européens de Soins en 2017). Ces lois européennes permettent d'attirer l'investissement dans ce type de thérapies, d'impulser des politiques coordonnées entre États Membres – notamment les centres d'expertise, les registres, les infrastructures de recherche. On est donc surtout dans le champ des moyens.

Les champs du possibles – les ambitions

La mise en place de ces moyens nous permet de viser une ambition plus qualitative en termes d'objectifs de santé publique mesurables, notamment d'avoir un accès au diagnostic en moins

d'1 an, de 6 mois ou même 3 mois. On peut donc décider de l'ambition que l'on veut se donner. Aujourd'hui, il est possible d'avoir un accès au diagnostic pour un plus grand nombre de maladies dans un délai très court, quel que soit l'âge (au moment de la naissance ou au cours de sa vie), mais aussi d'avoir l'accès à des centres spécialisés pour permettre à chacun d'accéder aux compétences multiples, nécessaires à la prise en charge de sa maladie.

On peut aussi avoir des ambitions en termes de délai d'accès aux médicaments après leurs approbations. Malgré le règlement de transparence européen, on constate malheureusement que dans le cas des maladies rares, les délais ne sont pas respectés pour l'accès à la plupart des médicaments et que cela a un impact sur la survie des malades.

On pourrait se donner des objectifs en termes de survie et chercher à mesurer sur 10 - 20 ans, à augmenter la durée de vie des personnes atteintes de maladies rares grâce à des parcours du patient dans le système sanitaire et social, une approche plus holistique de réponse aux besoins de la personne, la multidisciplinarité, la promotion des bonnes pratiques, le rapprochement recherche et soin, avec au cœur les nouvelles technologies digitales et la puissance des données. Ce qui n'est pas inatteignable, particulièrement quand on pense au travail fait par Orphanet en matière de prévalence ; on pourrait prendre 400 maladies, ou même moins de 200 maladies qui représentent déjà 80 % de la population atteinte de maladies rares. On peut se fixer des objectifs, avoir de nouvelles ambitions et laisser beaucoup de souplesse aux états membres sur comment y arriver et être dans des échanges de bonnes pratiques, de collaboration sans être trop prescriptifs et trop rechercher une harmonisation, notamment en matière de système de santé.

Le projet Rare 2030 a pour approche une étude prospective construite sur une base de connaissances actuelles et une anticipation des enjeux par 250 experts qui ont identifié 12 grandes tendances au regard des perspectives 2030 – 2040. A partir de là, 4 scénarios pour le futur ont été présentés et discutés à la Conférence Européenne Maladies Rares. 800 participants ont voté pour leur préférence pour le scénario « Investir pour plus de justice sociale ». Après cette consultation, beaucoup d'éléments de consultations se sont engagés avec un panel de 200 experts de toutes les parties prenantes qui travaillent par sous-groupes thématiques.

On a aussi eu une série très intense de réunions européennes, de workshops autour des ERN et filières nationales de soin dans lesquels étaient des leaders et d'autres partenaires européens des ERN, des représentants de patients, de la Commission Européenne, des états membres, d'Orphanet et EJP.

A partir de ce qui a été élaboré comme options politiques d'ici 2030 pour les réseaux, il y a maintenant une consultation beaucoup plus large de tous les membres du réseau (environ 960 centres).

Par ailleurs, une Conférence Européenne de Jeunes Citoyens a été organisée avec 27 européens de moins de 30 ans, eux-mêmes atteints ou proches, soignants ou chercheurs, jeunes élus ou experts, qui ont élaboré leurs propres recommandations pour un meilleur futur pour leur génération.

Enfin, une consultation est partie vers les patients via le Rare Barometer pour leur demander leurs préférences pour certains choix essentiels qui les concernent directement ; des réunions régionales se tiennent, comme celle d'aujourd'hui avec un pays centre, et des pays qui sont associés à cette réflexion.

Tous ces éléments vont converger vers les recommandations qui seront présentées dans une conférence assez courte (une demi-journée) le 23 février 2021, sous les auspices du

Parlement Européen qui est à l'initiative de cette étude prospective, en demandant à la Commission Européenne de mener cette action avec le budget qu'il a apporté. La Commission Européenne a organisé un appel d'offre et a sélectionné un consortium de partenaires dont nous faisons partie – EURORDIS en leader, Orphanet, Université de Newcastle, Imperial College London, les ERNs, et un institut spécialisé en études prospectives. La commission régit donc l'ensemble de ce projet, mais pour autant, les conclusions n'engagent pas sa responsabilité. Ceci concernera l'étape suivante que l'on prépare avec les parlementaires européens qui envisagent, avec notre soutien, de développer et d'adopter une résolution au Parlement européen, appelant la commission à développer un nouveau cadre politique.

Puis-je rappeler que la Cour des auditeurs européens a fait des conclusions dans son rapport sur la mise en œuvre de la directive sur les soins transfrontaliers, conclusions négociées et acceptées par la Commission Européenne au plus haut niveau en 2019 pour dire que oui, ils évalueront, apprécieront et adapteront le cadre politique maladies rares avant 2023. Ce qui n'engage pas, encore une fois, à adopter une recommandation à un nouveau cadre politique. Ceci sera l'étape suivante à partir de février 2021. Pour aujourd'hui, l'exercice est, dans les domaines qui ont été identifiés par l'Alliance maladies rares et les organisateurs du programme, de discuter des ERN et du médicament dans ce contexte, avec un enjeu fort de collaboration européenne. On voit bien que la problématique du « diagnostic » apparaît très fortement dans notre travail et qu'il s'agit d'un domaine où on peut vraiment changer les choses au cours des 10 prochaines années. C'est le point de départ de tout le parcours d'un malade mais aussi le point de départ de beaucoup de souffrances dues à de mauvais diagnostics ou de sans diagnostic, avec beaucoup d'interventions mal adaptées, mais aussi, la dimension d'une approche plus globale entre le médical et le social. La France a été un peu plus en avant sur ces sujets avec son dernier plan national maladies rares (PNMR) mais au niveau européen, il y a encore du chemin à parcourir.

L'important pour nous en termes d'échéance, ce sont les recommandations au mois de février 2021 et c'est ensuite une mobilisation du Parlement et des présidents de l'Union Européenne, de la France, de la République Tchèque, de la Suède qui forment le trio de présidence de l'Union Européenne 2022-2023, certainement d'autres états membres en collaboration avec les alliances nationales. Vraisemblablement, on craint devoir organiser une mobilisation beaucoup plus forte des associations de patients, des cliniciens et on l'espère, de nombreux acteurs pour attirer l'attention et dire que le « *job is not done* » et qu'il faut poursuivre l'action sur les maladies rares avec un nouveau cadre politique européen. En effet le cadre actuel est trop séquentiel et fractionne les Plans dans le temps (Plan cancer, Plan Alzheimer puis Plan maladies rares). Ce fonctionnement ne peut plus durer face aux vulnérabilités qui s'accumulent. Le COVID n'a pas non plus arrangé la situation des personnes atteintes de maladies rares, ça les a plutôt aggravées et surement durablement.

1^{ère} table ronde : Freins et leviers des politiques de lutte contre les maladies rares – Regards croisés de la Belgique, de la France et du Luxembourg

Intervention de Joseph Even, Vice-président, ALAN - Luxembourg

Dans un premier temps, je voudrais vous présenter le Luxembourg dans le contexte européen. En 2019, le Luxembourg avait 614 000 habitants, la Belgique 11,46 millions et la France 67 millions. Ainsi pour 1 Luxembourgeois, il y avait 19 Belges et 110 Français. Autrement dit, on ne boxe pas exactement dans la même catégorie. Au Luxembourg 30 000 personnes sont

concernées par les maladies rares. La visibilité n'est malheureusement pas extraordinaire, il reste beaucoup de travail à faire à ce niveau-là et, comme vous le savez, ce n'est pas facile.

La France est un grand pays qui a des structures hospitalières universitaires, des centres de référence, des centres d'expertises en maladies rares. Il y a une recherche de pointe et il y a aussi une Alliance et d'autres associations dynamiques.

La Belgique est certainement moins bien lotie que la France mais il y a quand même des structures universitaires, des experts, des centres de référence et le Luxembourg en profite régulièrement.

Le Luxembourg est un petit pays. Il n'y a pas de structure médicale universitaire ni de centre d'expertise. Les spécialistes sont isolés et ils se débrouillent comme ils peuvent. Il y a très peu de recherche. Le diagnostic et le traitement sont très dépendants des pays voisins. Il y a donc une errance diagnostique importante.

Je prends l'exemple de la génétique pour vous montrer les moyens dont on dispose. Pendant de longues années, le seul laboratoire du Luxembourg était un laboratoire de cytogénétique classique avec une seule généticienne responsable. Le laboratoire manquait de moyens et pour les maladies rares et d'autres maladies génétiques, on dépendait de deux médecins belges qui venaient consulter régulièrement au Luxembourg, mais beaucoup de patients se faisaient diagnostiquer et traiter dans les pays voisins.

Avec le plan national cancer, mis en place en 2014, on s'est rendu compte qu'il fallait vraiment investir et mettre en place des structures de génétique modernes. Ainsi en 2016 on a créé un centre national de génétique humaine et on dispose maintenant d'un laboratoire qui peut assurer une grande partie des diagnostics.

Je souhaiterais faire une remarque sur la COVID. Au ministère de la santé, on n'a que peu de personnes avec lesquelles on peut interagir pour mettre en place notre premier plan national maladies rares. Bien pire qu'ailleurs, la COVID n'a pas seulement freiné l'avancée de nos travaux mais elle a aussi phagocyté une partie des moyens dont nous disposions car nos correspondants ont été recrutés pour travailler sur COVID.

L'ALAN Maladies Rares que je représente est une association sans but lucratif fondée en 1998 et reconnue d'utilité publique en 2000. L'ALAN a un agrément de santé, ce qui veut dire que l'association peut accueillir des consultations. Au début, l'ALAN était surtout consacrée aux maladies neuromusculaires, mais depuis 2007 l'ALAN est ouverte à toutes les maladies rares.

L'ALAN représente le Luxembourg dans le Conseil des alliances nationales (CNA) d'EURORDIS et joue le rôle d'Alliance au Luxembourg. Elle fonctionne grâce à des dons, des conventions avec le ministère de la santé et un soutien du Téléthon. Il s'agit d'une structure classique avec une assemblée générale, un conseil d'administration de 11 membres bénévoles, une équipe professionnelle de 9 salariés, 37 bénévoles et plus de 400 membres affiliés.

Le service de consultations est assuré par des assistants sociaux, des psychologues qui accompagnent les personnes vivant avec des maladies rares depuis le début de leurs parcours. En 2019, on a vu 209 maladies de différentes origines (27 % de maladies neurologiques, 11 % de maladies neuromusculaires et 11 % de maladies auto-immunes). Le service de consultation a un grand succès. Au cours des 3 dernières années, le nombre de demandes de consultations a doublé.

Nous espérons améliorer la prise en charge des patients grâce à notre 1er Plan National Maladies Rares (2018 – 2022) structuré en 5 axes stratégiques :

- un axe général,
- l'axe A vise à améliorer le système de soin et la prise en charge,
- l'axe B vise à faciliter l'information sur les maladies rares à travers la création d'une plateforme nationale,
- l'axe C vise à mieux faire connaître la spécificité des maladies et en promouvoir la recherche,
- l'axe D vise à répondre aux besoins d'accompagnement psychologique des patients et de leurs familles.

Ces axes sont divisés en différentes sections auxquelles correspondent des groupes de travail. On est pour l'instant au milieu du PNMR. On a tendance à résumer les objectifs les plus importants du PNMR tels que nous le voyons aujourd'hui sous forme d'une « Maison maladies rares » virtuelle. Il y a une porte d'entrée avec un accueil qui est assuré par l'ALAN. Nous avons maintenant une info-line qui malheureusement n'est pas encore assez bien utilisée. La pièce maîtresse est une cellule d'orientation et de coordination avec un axe psychosocial et un axe médical. L'axe psychosocial (avec un coordinateur psychosocial) correspond aux fonctions de l'ALAN renforcées grâce à un investissement du ministère de la santé. Le coordinateur médical travaillera en étroite collaboration avec la consultation psychosociale et aussi en étroite interaction avec le hub ERN du Luxembourg pris en charge par le centre hospitalier de Luxembourg. Pour un petit pays comme le Luxembourg, il est essentiel d'avoir des relations optimales avec les ERN. La plateforme « conseil génétique » est assurée par le Centre National de Génétique Humaine du Laboratoire National de Santé.

Ces trois entités, ensemble avec les médecins traitants et avec l'accès aux experts des ERN formeront une structure qui permettra aux personnes vivant avec une maladie rare d'avoir accès à un traitement beaucoup plus efficace et de meilleur niveau qu'actuellement.

On voudrait mettre en place aussi un registre national maladies rares. Ici nous sommes en contact avec Orphanet pour améliorer l'encodage.

L'ALAN est reconnue par EURORDIS comme Alliance nationale. A l'intérieur du PNMR, on aimerait avoir plus de moyens et une ou deux personnes pour assurer l'interaction avec l'Alliance au niveau national et international.

Quels sont les freins et les leviers pour améliorer la prise en charge des patients ?

Freins : au niveau luxembourgeois le frein majeur est la masse critique.

Leviers : on espère qu'avec le PNMR, on va pouvoir faire avancer les choses et surtout mettre en place notre interaction avec les ERN qui est absolument cruciale pour un petit pays comme le Luxembourg.

Intervention de Jonathan Ventura, Project manager, RaDiOrg - Belgique

Pour faire écho à ce que Yann Le Cam disait, le rôle d'impulsion de l'Europe sur la Belgique a été important puisque c'est autour de 2008 – 2009, avec les 2 grandes recommandations européennes, que sont nées l'organisation RaDiOrg et le début de l'histoire de la stratégie sur les maladies rares.

En effet, c'est en 2008 que RaDiOrg a été créé. Auparavant il y avait des associations de patients sur des maladies spécifiques qui existaient et qui collaboraient autour des grands défis communs aux maladies rares qu'elles représentaient. En 2008, anticipant ce qui se

passait au niveau européen, la communauté maladies rares belge s'est structurée et l'Alliance belge est née. Cette étape fut importante puisque la création de cette organisation nationale pour les maladies rares a permis d'initier des réflexions visant à établir une stratégie pour les maladies rares en Belgique. Dans la foulée, et sous l'impulsion du ministre de la santé de l'époque, il a été créé un groupe multi-parties prenantes incluant RaDiOrg mandaté pour mener ces réflexions.

Au bout de deux ans de travail, le groupe multi-parties prenantes a déposé sur le bureau du ministre un catalogue de 42 recommandations pour un Plan belge en faveur des maladies rares. On pensait à l'époque qu'il allait réagir rapidement puisque toutes les questions avaient été brassées, discutées entre les experts. Mais il a fallu attendre encore deux ans de plus avant que le 1^{er} (et d'ailleurs seul à ce jour) Plan belge pour les maladies rares soit validé et présenté publiquement. Ça eu lieu fin 2013 début 2014, d'ailleurs très limite par rapport au délai demandé par la recommandation du conseil européen du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares, qui demandait des stratégies nationales pour fin 2013. C'est vraiment en 2014 que l'histoire de la stratégie des maladies rares a commencé.

Ce Plan est composé de 20 actions divisées en 4 domaines. Sans rentrer dans le contenu précisément, je vais essayer de tracer les avancées qui ont été engrangées en 4 ans, puisque ce premier et unique Plan belge est considéré par les autorités publiques belges comme étant clôturé alors même que, comme vous allez le voir, même si de gros jalons ont été posés, ils ont été à ce jour sans effets majeurs sur le terrain pour les patients ou même pour les professionnels de la santé.

Je vais reprendre quelques thématiques sur lesquelles il y a eu des réalisations pour montrer aussi qu'elles ont été insuffisantes.

Par exemple, l'amélioration de la prise en charge par la concentration de l'expertise, pierre angulaire d'une stratégie pour les maladies rares, qui doit se concrétiser par la création de centres d'expertises dans le Plan initial, n'a toujours pas été réalisée. Il n'y a aucun centre d'expertise en Belgique. Certains hôpitaux qui concentrent l'expertise maladies rares ont été labellisés « fonctions Maladies Rares », mais il ne s'agit là que d'une reconnaissance administrative sans qu'il y ait des budgets ou des stratégies pour structurer cette fonction dans les hôpitaux où l'on accueille les patients.

Au niveau de l'expertise, nous n'avons à ce jour aucun un mécanisme de validation formelle de l'expertise établie en Belgique. L'expertise existe, c'est ce que montre la présence d'experts belges dans 23 des 24 ERNs, mais elle n'a pas été validée au niveau national, ce qui est pour le patient un peu compliqué pour trouver son chemin. On sait aussi que le grand nombre d'experts et d'hôpitaux membres des ERN s'explique par le fait qu'ils ont cherché une certaine forme de validation au niveau européen puisqu'elle n'existait pas en Belgique.

Au niveau de la création des réseaux : nous avons un réseau national et des réseaux régionaux puisque nous avons un État fédéral où les Régions gagnent de plus en plus de compétences y compris en matière de politique de santé publique. Mais ici encore, nous avons surtout avancé sur les aspects administratifs et organisationnels ; par conséquent, ces réseaux en devenir ne délivrent pas encore tous leurs avantages pour les patients et les professionnels de la santé. On note aussi une grande différence entre le nord et le sud du pays dans l'état d'avancement de création des réseaux régionaux, ce qui suscite des craintes quant à l'égalité d'accès à ceux-ci par les patients selon leur région d'habitation.

Pour ce qui est de l'« amélioration de la connaissance sur les maladies rares » qui était l'un des axes de la stratégie, Orphanet Belgique est disponible en français et néerlandais.

Le registre central des maladies rares a été créé mais il est très peu alimenté. Il y a vraiment un souci d'adhésion de la communauté scientifique et médicale de jouer le jeu par rapport à ce registre. Il y a quelque chose à optimiser en termes d'incitants pour faire en sorte que ce registre soit alimenté de manière adéquate puisque cet outil est une priorité importante pour améliorer la prise en charge et la connaissance des maladies rares.

Au niveau de l'amélioration de l'accès au traitement, la Belgique a adopté des mesures qui permettent d'accélérer l'accès à des médicaments innovants avant même qu'ils ne soient enregistrés par la procédure administrative. En matière d'accès aux médicaments, la Belgique a initié un projet qui regroupe la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, l'Autriche et l'Irlande et dont l'objectif est de coopérer aux différents aspects des politiques de santé nationales avec une collaboration dans les processus mêmes, dans l'évaluation des nouveaux médicaments, des nouveaux traitements, de la fixation d'un prix raisonnable pour l'accès au médicament. Il y a déjà une négociation collective de prix qui a été faite. On souhaiterait voir ce type de coopération se multiplier en Europe.

Au niveau de la Gouvernance du Plan, cela a été assez problématique pour RaDiOrg puisque qu'elle n'a été assurée que par les autorités publiques sans implication des patients. Il y a eu un manque de transparence par rapport à l'implémentation du Plan. Il n'y a pas eu de monitoring officiel, si bien que chaque année, c'est RaDiOrg qui établit l'état d'avancement des 20 mesures du Plan national maladies rares, en partie en collaboration avec les autorités publiques.

Ces quelques exemples montrent que de gros jalons ont été posés. L'intérêt c'est que la machine a été lancée. Toutes les parties prenantes se sont mis à collaborer ensemble mais concrètement sur le terrain, il n'y a malheureusement pas encore grand-chose qui a évolué tant pour les patients que pour les professionnels de la santé.

Alors pour terminer sur RaDiOrg et le contexte belge, nous avons aussi quelques forces et faiblesses qui sont intéressantes à mentionner. D'un côté, grâce à son travail de qualité RaDiOrg est reconnu comme un partenaire de référence par toutes les parties prenantes. Aujourd'hui, nous sommes sollicités plus que de raison pour participer à des discussions officielles. Le seul regret pour nous, c'est de ne pas être associés dans les discussions relatives au « pricing » ou à tout ce qui concerne l'accès au médicament. C'est un objectif que l'on doit encore viser.

Nous devons également renforcer tous les aspects liés à l'inclusion sociale et médico-sociale. C'est un élément que l'on va devoir tenir en tête pour l'avenir, notamment dans le cadre de la préparation à venir du second plan pour les maladies rares.

La régionalisation est aussi un autre point très important pour la Belgique. Le PNMR a été adopté fin 2013, début 2014. Nous avons eu dans les mois qui suivirent une grande vague de régionalisation qui a concerné aussi les politiques de santé. Cela a eu un impact sur la mise en œuvre d'un Plan qui avait été élaboré sur base de compétences santé essentiellement centralisées.

Les différents niveaux de pouvoirs ont eu des difficultés à appréhender ces nouvelles compétences et il a été compliqué pour nous de comprendre la répartition précise des compétences. Pour une mesure du Plan, il y avait parfois 2 ou 3 niveaux de pouvoirs qui devaient collaborer. C'était donc assez compliqué et on sait que pour les maladies rares, c'est une matière qui doit être gérée au niveau fédéral. Nous devons avoir une vision commune sur tout le territoire et avoir une application identique des aspects liés à la prise en charge des maladies rares. La COVID 19 va encore renforcer ce point.

Intervention d'Anne-Sophie Lapointe, Cheffe de projet adjoint, Mission maladies rares, Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) – France

Dans un premier temps, je vais vous présenter une partie dédiée à une lecture très rapide du 1^{er}, 2^e et 3^e PNMR. Dans un second temps, je traiterai la partie « Rare 2030 » qui sera abordée dans la deuxième table ronde ce qui me permettra de répondre à Yann Le Cam sur sa présentation de ce matin et ce qu'il a de nouveau évoqué pour la Présidence Française et ce qu'on appelle tous les deux nos vœux les plus chers, les points sur lesquels on doit insister.

Depuis ce matin, je martèle à chaque fois trois verbes qui sont : **organiser, coordonner et partager**. En réfléchissant sur nos trois Plans maladies rares, ces trois verbes expliquent ce que l'on a fait.

Le premier Plan a permis l'émergence des centres de compétence et des centres de référence maladies rares. Le fait d'avoir depuis 2004, au départ 131 centres de référence maladies rares, et maintenant, depuis la dernière labellisation 2017, un peu moins de 400 centres de référence maladies rares, on voit bien que nous nous sommes appuyés sur ces centres qui avaient passé une validation qui était très structurante et qui s'appliquait sur des champs d'expertise de suivi médical. Nous avons renforcé l'expertise de ces centres avec la deuxième labellisation en 2017 ; c'est un accent sur la recherche qui était également très important.

Je tenais à souligner que si nous avons 3 Plans, c'est grâce aux associations de patients. Nous essayons au maximum d'associer l'Alliance maladies rares et d'autres associations dans nos comités de suivi, dans nos comités stratégiques du PNMR. Je remercie Joseph Even de participer, au nom d'Eurordis, à notre comité stratégique. C'est important de le soussigner. Je trouve que c'est très emblématique que pour notre comité stratégique français de suivi du Plan, nous ayons un représentant luxembourgeois.

Simplement, le 1^{er} PNMR, a permis la mise en place des centres de référence et nous nous sommes aperçus, dans le 2^e Plan, que c'était important d'avoir aussi une coordination de ces centres de référence par groupe de pathologies, par organes. Cela a donné lieu en 2014 à la création de nos Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) et il s'avère que dans le 3^e PNMR, nous nous appuyons énormément sur ces FSMR.

Cette organisation en FSMR éclaire l'ensemble des pays de l'Union Européenne. Les réseaux européens de référence s'en inspirent très fortement.

Notre 3^e PNMR, publié le 4 juillet 2018, ne serait pas là si nous n'avions pas eu la mobilisation de tous et en premier lieu, des associations de patients. On sait bien que c'est dans les années 90, grâce à cette mobilisation autour du règlement du médicament orphelin, autour du parcours de soins, du parcours de diagnostic, lors des états généraux de la santé en 1996, que nous avons porté cette politique maladies rares française.

Cependant, compte-tenu de la complexité de nos maladies rares, je crois que nous devons avoir un PNMR en permanence à affiner en fonction des découvertes, en fonction des projets de la recherche. C'est important d'avoir un PNMR qui a été validé politiquement et se déployant à l'ensemble des directions d'administration centrale des différents ministères.

Nous avons donc un 3^e PNMR afin de porter un effort accru de structuration, tenant compte de la complexité des maladies rares, des défis spécifiques à la recherche, du fait de partager ce mot d'ordre qui est la constitution nécessaire de bases de données nationales en interaction avec l'Europe, le tout en interactions avec les 24 réseaux européens de maladies rares et de cancers rares.

En dernier point, je crois beaucoup à la recherche participative avec le patient au cœur de cette recherche. Elle est à la fois nécessaire pour construire les registres, construire les items de ces registres, pour le design des essais cliniques.

Le 3^e PNMR, c'est partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun avec 5 ambitions :

- un diagnostic rapide,
- innover pour traiter,
- améliorer la qualité de vie et l'autonomie des personnes malades,
- communiquer, former et moderniser les organisations,
- optimiser les financements.

Nous avons la chance d'avoir un Plan maladies rares avec des financements fléchés, dédiés. Ce n'est pas le cas partout. On a également des centres de référence qui sont financés avec près de 130 millions d'euros par an. Cela souligne l'importance de donner les moyens pour plus de visibilité pour les maladies rares. Nous sommes à mi-parcours de ce PNMR. Nous avons encore un peu plus de 2 ans pour pouvoir le poursuivre. Je tiens à continuer à travailler avec vous parce que ce sont les associations de patients et les malades qui donnent du sens et de la cohérence à notre organisation et à notre travail.

Nathalie Triclin-Conseil, Alliance maladies rares : merci Anne-Sophie pour ce rapide balayage. C'est vrai que l'on a de la chance en France de pouvoir bénéficier d'un 3^e PNMR aussi complet et aussi ambitieux.

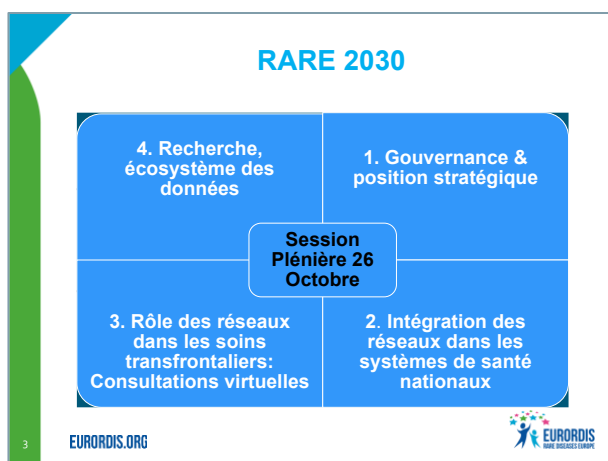
2ème table ronde : Qu'attendre de l'Europe, quelle feuille de route pour 2030 ?

Comment renforcer les réseaux européens de référence ?

Intervention d'Ariane Weinman, Public affairs senior manager, Eurordis

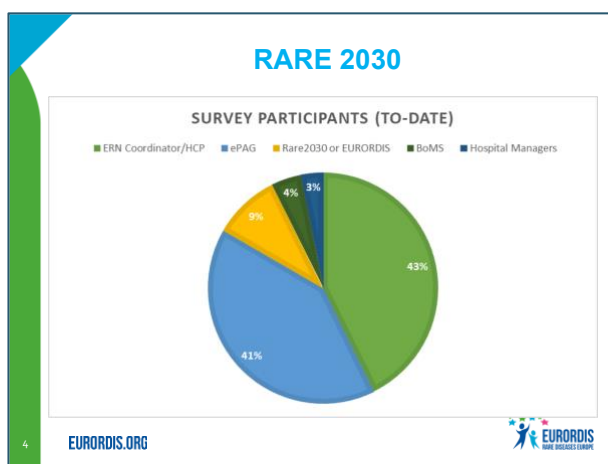
Je vais juste vous donner quelques grands axes. Dans le cadre du projet Rare 2030, 4 ateliers dédiés aux réseaux européens de référence se sont tenus ces derniers mois sur 4 grands thèmes :

1. la gouvernance et la position stratégique des réseaux européens de référence,
2. l'intégration des réseaux dans les systèmes de santé nationaux,
3. le rôle des réseaux dans les soins transfrontaliers,
4. la recherche et l'écosystème des données.



Les différentes parties prenantes qui ont participé à ces ateliers se sont appuyées sur les réflexions déjà menées depuis le début de ce projet en 2019. Ainsi les participants ont discuté d'une trentaine de recommandations qui étaient ressorties lors des discussions préliminaires et ils ont voté sur les quelques recommandations qu'ils pensaient être les plus prioritaires. Cet exercice est difficile du fait du grand nombre de sujets couverts dans chaque thème.

Le 26 octobre 2020 s'est tenue la session plénière résumant les conclusions des ateliers. L'analyse du taux de participation révèle que la moitié des participants était composée de coordinateurs ou cliniciens membres de réseaux et l'autre moitié, de représentants de patients, de quelques représentants du Conseil des États membres pour les réseaux européens de référence (4 %) et de directeurs d'hôpitaux (3 %). Ces derniers devront être mieux ciblés à l'avenir.



Les recommandations prioritaires :

Dans ce qui ressort, ce sont les moyens financiers qui doivent être renforcés. On demande un financement pérenne sur le long terme de ces réseaux pour leur permettre de réaliser leurs objectifs qui sont très ambitieux et de prendre en compte toutes les différentes sortes de financements. Par exemple, le prochain programme de santé de l'Union européenne qui va démarrer en janvier 2021, le programme de recherche de l'Union européenne Horizon Europe, Connecting Europe Facility (c'est un programme qui notamment finance les outils de consultations virtuelles), le Fonds Social Européen, le fonds européen de développement régional, les États membres.

RECOMMANDATIONS PRIORITAIRES

- Financement pérenne sur le long terme des réseaux, prenant en compte toutes les sources de financement, par exemple:
 - EU4Health 2021-2027 (programme santé de l'UE)
 - Horizon Europe (programme recherche de l'UE)
 - Connecting Europe Facility (CEF)
 - Fonds Social Européen
 - Fonds européen de développement régional
 - Etats membres

5

EURORDIS.ORG



Je veux revenir sur le prochain programme de santé de l'Union européenne. Ces derniers mois, on a eu des négociations très tendues pour que nos amendements puissent être pris en compte dans ce prochain programme et notamment faire ressortir les réseaux européens de référence pour les maladies rares et complexes afin de leur permettre d'être mieux fléchés et également mieux financés. La commission santé (ENVI) du Parlement européen a adopté le programme et effectivement, les réseaux européens apparaissent bien dans le texte. C'est très important. Du fait qu'ils ont une forte valeur ajoutée européenne, ils ne devraient pas, en principe, sortir de ce programme, et comme vous le savez, il va y avoir une négociation entre le Parlement européen, la Commission européenne et le Conseil de l'Union européenne pour l'adoption finale de ce grand programme de santé pour les 7 prochaines années à venir.

Pour continuer sur le soutien financier, les participants considèrent que c'est l'Europe qui doit financer ces réseaux et les centres coordinateurs. Les centres coordinateurs doivent être mieux soutenus et avoir des subventions directes ainsi qu'un financement à 100 % et pas à 60 % comme c'est le cas actuellement. Les Etats membres doivent mieux soutenir les centres des unités hospitalières qui sont membres de ces réseaux et/ou les membres affiliés. Il faut également revoir et actualiser l'accréditation des centres de référence au niveau national. Tout ceci est ressorti très fortement et cela reprend ce que Jonathan Ventura disait.

RECOMMANDATIONS PRIORITAIRES

- UE: soutien financier aux réseaux et aux centres coordinateurs
- Etats membres: soutien financier aux centres membres ou affiliés
- Revoir, actualiser accréditation des centres de référence au niveau national
- Développer des réseaux nationaux MR dans les Etats membres
- Etablir des règles claires concernant l'implication des patients/représentants dans les réseaux, compensation à envisager

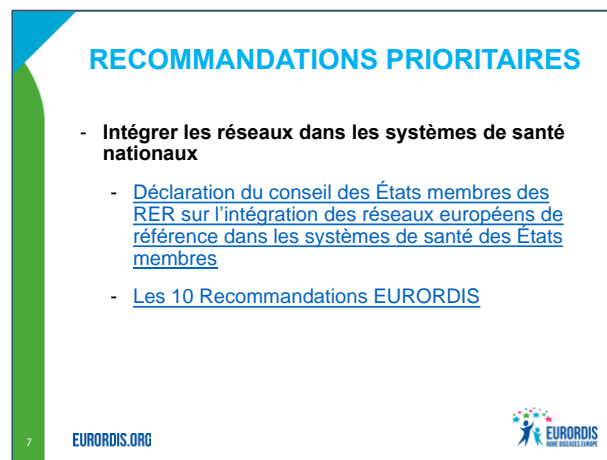
6

EURORDIS.ORG




Il est nécessaire de développer des réseaux nationaux maladies rares dans les Etats membres et là, on peut s'appuyer sur le modèle de la France. Une autre recommandation prioritaire souligne d'établir des règles très claires concernant l'implication des patients et des représentants de patients dans les réseaux, voire envisager aussi des compensations. Comme vous l'avez tous souligné à l'instant, la mobilisation des associations de patients est un moteur. On sait tous qu'il n'y aurait pas de réseaux européens de référence si toutes les parties prenantes, et particulièrement les associations, ne s'étaient pas mobilisées il y a de cela une dizaine d'années, à une époque où même la Commission européenne était assez septique sur la mise en place de ces réseaux. Il a donc fallu beaucoup de temps, beaucoup d'années et beaucoup de ténacité et maintenant, les réseaux européens de référence sont les fers de lance de la Commission européenne. Cependant, les représentants de patients ne sont pas des membres de plein droit des réseaux. Donc il a fallu aussi batailler et c'est ce que l'on continue à faire à Eurordis, en ayant créé des groupes de représentants de patients pour chaque réseau (c'est-à-dire dont les maladies sont couvertes par un réseau donné) et ainsi assurer une voix des patients dans ces réseaux. Cependant, les représentants de patients sont tous des bénévoles et il y aura sans doute des limites au bénévolat. Il faudra y réfléchir.

Une autre recommandation phare est l'intégration des réseaux dans les systèmes de santé nationaux. Pour de nombreux pays, il va falloir revoir ou adapter leur Plan maladies rares. Là encore, je me tourne vers Jonathan parce qu'il y a eu de très gros efforts pour sortir les maladies rares de l'ombre. Toutes les personnes qui sont ici présentes ont œuvré pour cela. Il y a eu l'adoption de Plans mais la deuxième étape, c'est la mise en œuvre avec des financements adéquats.



RECOMMANDATIONS PRIORITAIRES

- **Intégrer les réseaux dans les systèmes de santé nationaux**
 - [Déclaration du conseil des États membres des RER sur l'intégration des réseaux européens de référence dans les systèmes de santé des États membres](#)
 - [Les 10 Recommandations EURORDIS](#)

7 EURORDIS.ORG 

Dans les autres recommandations prioritaires, il y a aussi celle d'allouer un financement pour la recherche dans les réseaux afin de pouvoir lancer plus de projets sur l'histoire naturelle des maladies et plus d'essais cliniques, en incluant aussi des collaborations avec des centres qui ne sont pas forcément dans les réseaux. Il y a de nombreux sujets encore négligés tels que la réhabilitation et des sujets en sciences sociales.

RECOMMANDATIONS PRIORITAIRES

- Allouer un financement pour la recherche:
 - Histoire naturelle des maladies
 - Essais cliniques (en incluant centres hors réseaux)
 - Sujets encore négligés: réhabilitation, sciences sociales


8 EURORDIS.ORG 

Enfin, nous sommes dans l'aire des données. Dans ce domaine, il y a des recommandations prioritaires de grande échelle. La Commission européenne a missionné une compagnie pour développer un outil sécurisé via internet, le CPMS (Clinical Patient Management System), pour les consultations virtuelles, donc pour permettre aux médecins de réseaux de pouvoir partager des cas et en discuter. Aujourd'hui, il est possible pour des médecins hors réseau de contacter un médecin d'un réseau via ce CPMS afin de partager le cas d'un patient et avoir un deuxième avis. Ce CPMS mérite d'être encore plus développé et la recommandation est qu'il puisse être compatible avec le dossier médical partagé du malade et aussi avec les registres. Ce serait l'avenir. L'idée est de rassembler des données, de les centraliser, de pouvoir les exploiter tout en protégeant bien sûr les données personnelles des malades, mais aussi de pouvoir permettre la recherche.

RECOMMANDATIONS PRIORITAIRES

- CPMS – Clinical Patient Management System – outil sécurisé via internet pour les consultations virtuelles, doit être compatible avec le dossier médical partagé du malade et aussi les registres
- Les registres existants devront être compatibles avec les registres qui seront développés par les réseaux et registres maladies rares nationaux
- Les registres doivent être reliés à la plateforme "ERDRI", infrastructure européenne des registres de maladies rares (dont la base de données comprenant les métadonnées utilisées par les registres MR)

https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/erdri_fr

9 EURORDIS.ORG 

Actuellement, les réseaux européens sont tenus de développer des registres cliniques. Ils vont dans un premier temps s'appuyer sur les registres existants et faire en sorte que les données soient compatibles. En Europe, le « Joint Research Centre » (JRC), qui est un centre de la Commission européenne, basé en Italie, héberge la plateforme de registres maladies rares. Le JRC a développé une infrastructure et des outils qui permettent l'anonymisation des données et leur interopérabilité. Les réseaux développant des registres cliniques travaillent avec le JRC. Il faut aussi qu'il y ait une compatibilité avec les registres européens, nationaux.

Voilà les grands axes et recommandations prioritaires pour les réseaux européens de référence. J'ai cependant beaucoup simplifié car on peut en dire beaucoup plus mais ce sont là les grands axes.

Antoni Montserrat, membre du comité national maladies rares du Luxembourg

Tous les plans nationaux des maladies rares ne se sont pas développés en Europe d'une manière très homogène. On a différents groupes et différentes catégories de plans nationaux maladies rares. Nous avons un premier groupe qui est composé uniquement par la France... Il s'agit d'un plan idéal, je n'ai pas besoin de vous l'expliquer, qui est un exemple à suivre pour n'importe quel pays.

Nous avons un deuxième groupe de pays qui a fait des plans nationaux maladies rares en créant certainement des nouvelles ressources pour investir dans les maladies rares, comme la Bulgarie ou d'autres encore. On ne s'attendait pas à le retrouver là.

Nous avons un 3^e groupe de pays qui ont créé pour la première fois la structure pour les personnes souffrant de maladies rares en développant tout ce qui n'existait pas ; un centre national de génétique qui a été créé au Luxembourg.

Nous avons un 4^e groupe de pays qui ont utilisé seulement le plan national maladies rares pour résoudre leurs problèmes territoriaux et de coordination entre différents niveaux ; c'est le cas de l'Espagne et de l'Allemagne.

Enfin, nous avons aussi un 5^e groupe de pays, est malheureusement plus nombreux, où les plans nationaux maladies rares sont restés des lettres mortes. Il ne faut pas oublier qu'il y a trois pays, la Pologne, la Suède et Malte, où il n'y a pas de plan national maladies rares, malgré tous les efforts faits. Il y en a encore 3 membres de l'union européenne sans PNMR et sans stratégie nationale maladies rares.

Il y a un bilan à faire pour pérenniser ces plans nationaux et s'assurer que d'autres plans se développent. Il faut dire que la communication de la commission de la recommandation du Conseil est un outil précieux sans lequel par exemple, le Luxembourg n'aurait pas eu son 1^{er} PNMR. Parmi les grands éléments de cette recommandation européenne, il y avait bien évidemment le réseau européen de référence.

Je voudrais revenir sur l'enjeu des financements des réseaux européens de référence.

Jusqu'à présent, on était habitués à des Plans de 300, 400 millions d'euros (dans les budgets européens, ils représentaient une partie minimale). Maintenant on parle d'un Plan de plus de 9 000 000 d'euros, mais qui présente un petit problème : 1 700 000 euros viennent du budget normal et 7 700 000 euros viendraient de l'endettement. Bien évidemment la position du conseil a été claire : les 1 700 000 qui viennent des ressources normales sont acceptables mais les 7 700 000 euros pour lesquels il faut faire recours à l'endettement déclenchent à cet instant la polémique au sein du Conseil, une polémique qui va au-delà de la santé.

L'Union Européenne doit s'endetter pour faire face aux enjeux majeurs des maladies rares et on lui demande en plus un plan national de la santé... c'est une discussion politique. Je ne vais pas entrer dans des détails mais je crois qu'il est de notre obligation, dans tous les pays, de défendre cette proposition de la commission. N'oubliez pas que la Commission Européenne doit l'initiative dans les affaires budgétaires mais que l'autorité budgétaire relève du Parlement et le Conseil.

Nous devons à notre niveau d'association nationale faire le lobbying avec nos parlementaires et avec nos autorités nationales, parce que, pour la première fois, les réseaux européens de la santé seront financés comme ils le méritent et comme il se doit. De même que la plateforme européenne de registres qui est une décision qui a été prise à un moment donné par la commission mais qui ne figure dans aucun texte.

Bien évidemment et pour conclure, je dirais que toute l'expérience du Luxembourg et de la Belgique que nous avons maintenant est là pour renforcer cette proposition avec la France, la République Tchèque, la Suède pour avoir un nouveau texte sur la politique des maladies rares en Europe, parce que les textes de 2008 ou 2009, 12 années plus tard, ne servent pas à grand-chose. Il nous faut un document stratégique pour les années à venir.

Il s'agit aussi de profiter de la vague énergétique de la COVID (où les mots comme tests, screening... ne voulaient rien dire dans les oreilles des personnes). C'est un grand moment pour imposer si possible la proposition d'Eurordis et une manière aussi d'épargner de l'argent. Il faut profiter de l'impulsion malheureuse que l'on est en train de vivre pour avoir de nouvelles idées, de nouvelles perspectives et surtout pour partager les connaissances et tout ce qui peut nous aider à améliorer la situation des personnes atteintes de maladies rares.

Débat avec les participants

Jonathan Ventura, Project manager, RaDiOrg - Belgique

Oui de notre point de vue, les réseaux européens de référence sont un merveilleux outil mais nos politiques générales n'ont pas les mêmes ambitions au niveau financier ou humain mais aussi au niveau de l'ambition même des états membres. On s'aperçoit qu'il n'y a pas toujours le bon soutien. Ariane a brossé rapidement les différents axes sur lesquels ils travaillent mais pour que cela puisse vraiment vivre et pour qu'il puisse aussi y avoir une répercussion au niveau national, ce qui est important c'est que ce qui est brassé au niveau européen, notamment dans les guidelines, les traductions, etc... puisse aussi avoir un écho dans chaque pays. Il faut qu'il y ait une volonté derrière et qu'il y ait un financement.

Anne-Sophie Lapointe, Chef de projet adjoint, Mission maladies rares, DGOS - France

Antoni Montserrat a très bien résumé et fait une synthèse des enjeux. Le nerf de la guerre c'est effectivement ce financement. Si on veut l'implication des associations, l'implication des malades, il faut aussi réfléchir à un modèle. En France, il existe un modèle au niveau de la formation avec les étudiants dans une université sur Lille où les patients experts ont une rétribution, un dédommagement lors de leur venue pour témoigner, lors de leur participation à la formation. Là aussi on rentre peut-être dans un autre détail mais il faut savoir que trop d'associations vont s'essouffler parce qu'elles dépensent beaucoup d'énergie et beaucoup de moyens. Finalement on ne laisse les clés qu'à ceux qui ont les moyens de participer alors qu'il y a beaucoup d'énergie et de moyens humains qui seraient intéressants à catalyser, mais comme on ne peut pas les aider financièrement, c'est compliqué. Je crois qu'il faut réfléchir aussi à un modèle qui permette une juste rétribution des associations pour leurs actions, leur travail.

Jonathan Ventura, Project manager, RaDiOrg - Belgique

Je voulais ajouter un élément par rapport à l'engagement des patients, ça a du mal à être mis en route et il y a beaucoup d'administratif et effectivement on risque de les perdre parce qu'ils ne sont pas là pour ça. Ils sont là pour être patients experts et contribuer à des choses très concrètes et certains ont l'impression qu'on tourne un peu en rond. Effectivement, c'est une question de moyens aussi et si on pouvait investir des moyens pour réduire le plus possible les frais administratifs pour décharger les patients, ce serait l'idéal. Il y a un moment donné, on risque de perdre l'engagement des patients par manque de financements.

Ana Rath, Directrice, Orphanet

Il me semble nécessaire aussi de poser la question des réseaux européens de référence qui est un grand titre dans l'histoire des maladies rares avec qui on peut faire le parallèle avec les FSMR en France.

Comme je l'ai mentionné dans la dernière réunion de Rare 2030 avec les ERN, aujourd'hui, chaque partie de l'écosystème a besoin des autres pour bien fonctionner et sans l'une des parties, l'écosystème ne peut pas fonctionner de façon optimale. L'écosystème des maladies rares consiste bien entendu en les associations de patients, les réseaux européens de référence et Orphanet pour la codification et pour l'information à l'échelle européenne, et à l'EJP pour la recherche.

Cet écosystème est majeur. Si on ne renforce pas ces interdépendances de manière intelligente, on risque de retomber dans une situation de 10, 20 ans en arrière, c'est à dire dans la fragmentation, où chacun réinvente des choses de son côté en réinvestissant de l'argent alors qu'il y a eu beaucoup d'investissements ces 20 dernières années pour en arriver là. La question des données est évidemment majeure et elle est source d'innovation pour les malades et les familles. La COVID a été un levier sur cette question.

Jonathan Ventura, Project manager, RaDiOrg - Belgique

Je voulais juste rebondir sur l'un des derniers points qui a été abordé, sur le fait d'une collaboration d'écosystème au niveau de l'Europe qui se répercute au niveau national. Encore une fois peut-être que la France est une bonne élève, mais en Belgique il faut observer que les membres belges d'un réseau collaborant au niveau européen ne collaborent pas forcément au niveau national.

Ana Rath, Directrice, Orphanet

Juste pour rebondir sur ce point et je pense qu'Anne-Sophie Lapointe pourrait en dire beaucoup : il y a une question de volonté politique que la France a su faire aussi pour soutenir les centres et faire en sorte qu'ils participent aux réseaux européens de référence et je pense que sans cette volonté politique au niveau national, l'ancrage national au niveau européen n'aurait pas fonctionné.

Question de Jean Philippe Plançon, Association française contre les neuropathies périphériques : Comment mobiliser une synergie européenne réellement influente auprès des institutions européennes pour aller plus loin sur l'implémentation des ERNs sur l'ensemble de l'Union Européenne et pas seulement dans l'Ouest Européen ?

Ariane Weinman, Public affairs senior manager, Eurordis

C'est difficile de répondre à cette question. Il est vrai que l'expertise médicale se trouve plus concentrée sur les pays d'Europe de l'Ouest et du Nord. On a effectivement un déséquilibre très clair dans les réseaux européens de référence avec un nombre important de centres dans cette région de l'Europe. Les critères de sélection des centres sont très sélectifs et il y a certains centres en Europe de l'Est qui ont plus de mal à répondre aux critères. Il y a aussi les membres affiliés où les critères sont un petit peu plus souples donc cela permet petit à petit d'intégrer plus de centres. Jean-Philippe Plançon a raison de poser cette question. Je réponds un peu personnellement mais je pense qu'il n'y a pas que les institutions européennes qui sont en cause, il y a aussi la volonté politique nationale.

Anne-Sophie Lapointe, chef de projet adjoint, Mission maladies rares, DGOS - France

Je voudrais compléter. Je crois qu'il y a une volonté politique nationale et je crois surtout que ce sera le premier indicateur de réussite de nos ERN. Ça va être toute la partie formation, training et le fait de pouvoir former des collègues dans d'autres pays qui n'ont pas encore de centres. Je pense que ça va être l'enjeu de nos ERN qui est très important sur ce volet-là. Il faut le voir aussi comme ça. C'est au-delà des états membres, au-delà de la Commission Européenne. C'est beaucoup une question d'influence et de partage des connaissances avec d'autres pays pour pouvoir soutenir les malades. On a parlé de la Bulgarie mais j'ai aussi vu

des choses magnifiques en Roumanie. Il y a des choses extraordinaires qui se passent dans ces pays-là et qui sont pour nous très enseignants. On a beaucoup à apprendre.

Antoni Montserrat, membre du comité national maladies rares du Luxembourg

Un des problèmes que je vois, c'est un peu dans la genèse des ERN, c'était qu'on voulait s'appuyer au début sur une accréditation au niveau national comme centre de référence, comme centre de compétences. On a probablement négligé que cette accréditation au niveau national comme centre de référence ou centre de compétences n'existait pas au niveau des états membres. Ce que l'on constatait c'était une sorte d'auto-proclamation ou d'auto-détermination sans que cela ne soit vraiment approuvé par les instances nationales.

Il y a un effort à faire et probablement à partir d'une recommandation européenne qu'on pourrait « imposer » aux états membres, avoir un système national d'accréditation. Je pense qu'il s'agit là d'une des clés du succès. L'autre clé du succès viendra bien évidemment de leviers financiers ou de dispositifs incitatifs qui permettraient que tous les hôpitaux qui existent dans certains pays rentrent dans la dynamique des ERN.

Comment défendre et renforcer le dispositif des médicaments orphelins ?

Intervention de Virginie Hivert, Therapeutic development director, Eurordis

Je suis très contente d'être là et nous allons maintenant entrer dans le domaine des médicaments orphelins. On verra à la fin de ma présentation que ce sujet est très intégré à toutes les problématiques qui ont été discutées par rapport aux ERN, par rapport à la collecte des données, de la recherche, etc.

Je voudrais commencer par dire que nous sommes à un moment assez crucial pour tout ce qui concerne le règlement « orphelin » et tout ce qui concerne les maladies rares, et le règlement pédiatrique. En termes de dates, nous avons un recul d'environ 20 ans pour le règlement orphelin en Europe puisqu'il a été mis en application en l'an 2000. Le règlement pédiatrique a quant à lui eu une application en 2007.

A l'heure actuelle, il y a une évaluation conjointe, en parallèle, des deux règlements, de leur impact au niveau européen. Cette évaluation se place dans une approche plus large qui concerne toute la stratégie pharmaceutique pour l'Europe.

A EURORDIS, nous avons commencé à réfléchir en amont à ce qui pouvait être nécessaire comme évolution sur le côté réglementaire « maladies rares et pédiatriques » pour se préparer à cette révision du cadre pharmaceutique global. Ce que j'ai listé ici, c'est ce qui, en parallèle de cette évaluation du règlement orphelin et du règlement pédiatrique, est aussi en discussion et en consultation au niveau européen. En particulier, il y a ce qui concerne la rupture de stock de médicaments. On en a aussi beaucoup entendu parler avec la COVID. Ce n'est pas un sujet qui ne concerne que les maladies rares mais à considérer malgré tout, i.e. la rupture d'approvisionnement en matières premières avec cette idée de nécessité ou pas de relocaliser une partie de la manufacture dans les pays européens, l'accès au médicament (j'y reviendrai en ce qui concerne les maladies rares). Comment tout cela se passe dans la politique de santé publique, comment l'innovation et les besoins des patients peuvent être réconciliés et dans cette analyse pharmaceutique globale, il y a aussi une prise en compte des risques environnementaux. Je ne vais pas développer ces derniers points mais je voulais tout de même les lister pour qu'on les ait en tête.

Réglement Orphelin & Règlement Pédiatrique

- ✓ Bilan globalement positif
- ✓ Orphelin:
 - ✓ Amélioration de la Qualité de vie des patients
 - ✓ Impact sur le développement thérapeutique per se
 - ✓ Selon les études:
 - ✓ 50% des produits n'auraient pas été développés sinon
 - ✓ 20 – 30% des produits ont été développés grâce à lui
- ✓ Pédiatrique:
 - ✓ Réduction de l'usage hors indication

3 EURORDIS.ORG



Je voulais revenir sur cette analyse du médicament orphelin et du règlement pédiatrique. La commission a publié un rapport en août 2020 et bien sûr le processus est toujours en cours. Il y aura probablement plusieurs étapes avec la publication d'une roadmap fin novembre et ensuite différents points de consultation. C'est vraiment le moment pour nous d'être prêts et de poser les challenges qui vont apparaître, les décisions qui vont devoir être prises. Par rapport à notre action à EURORDIS, c'est aussi le moment de savoir ce que pensent nos membres, ce que pensent les différentes organisations de patients à travers l'Europe.

Pour revenir au règlement orphelin et au règlement pédiatrique : pour ces deux règlements, ce qui ressort du rapport, c'est que le bilan est globalement positif. C'est aussi la position d'EURORDIS, que d'une façon générale, on a un bilan très positif de ces réglementations, même s'il existe des points d'amélioration. Ce qui est dit dans le rapport, en particulier pour le règlement orphelin, c'est qu'il a vraiment contribué à améliorer la qualité de vie des patients atteints de maladies rares.

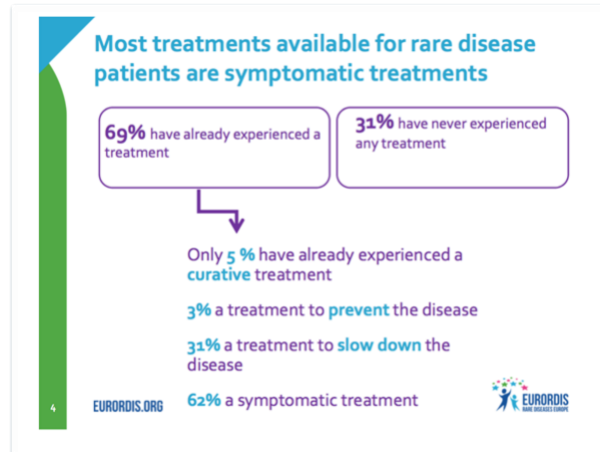
On a maintenant quelques chiffres sur l'impact sur le développement thérapeutique, c'est-à-dire quels sont les médicaments qui auraient été développés ou non si on n'avait pas eu ce règlement orphelin pendant les 20 dernières années. Plusieurs études ont été effectuées. Une étude très récente indique que la moitié des produits n'auraient pas été développés s'il n'y avait pas eu de règlement orphelin en Europe. En revanche, les chiffres qui émanent du rapport de la commission donnent une interprétation différente : entre 20 % et 30 % des produits qui ont été développés l'ont été avec un impact du règlement orphelin. Je pense que le résultat dépend de la méthodologie qui a été utilisée. On constate donc qu'il y a un fort impact de ce règlement.

En ce qui concerne le règlement pédiatrique (je vais beaucoup moins m'attarder car je voulais me concentrer sur le règlement orphelin). Il y a eu aussi un effet positif, en particulier avec la réduction de l'usage hors-AMM de certains médicaments et du développement de nouvelles options thérapeutiques pour les enfants.

Il est rare et intéressant de regarder ces deux règlements en parallèle. On sait bien que dans les maladies rares, on a beaucoup de maladies qui touchent les enfants. Donc c'est aussi quelque chose à garder en tête.

Je voulais aussi contrebalancer un peu le côté positif, en mentionnant des résultats que l'on a obtenus avec une enquête de notre programme « Rare Barometer » qui a été conduite à travers le monde auprès de plus de 7 000 patients et familles atteintes de maladies rares.

On constate que nous n'avons « que 70 % » des personnes qui ont répondu avoir reçu un traitement pour leur maladie. Je dis « seulement 70 % » parce qu'il faut mettre en regard de ce chiffre que seulement 5 % des patients qui ont répondu ont reçu un traitement curatif. Ce qui signifie que, d'une part, la plupart des traitements sont symptomatiques (62 %), et que dans certains cas, on a des traitements qui sont accessibles uniquement « hors- indication », ce qui ajoute à la difficulté d'accès dans certains pays.



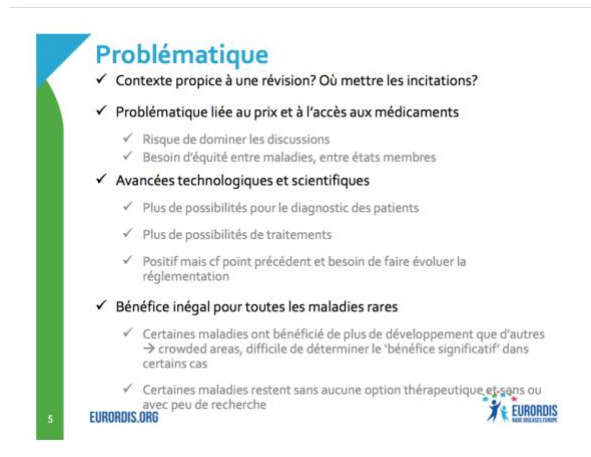
Je vais vous montrer quelques diapositives avant de lancer la discussion avec vous pour resituer où nous en sommes dans cette problématique. Qu'est ce qui va se passer ? Là, on est dans la phase de l'évaluation, du règlement. Il y a eu ce rapport qui a été publié. Maintenant, qu'est-ce qu'on fait ?

Une des premières questions que l'on peut se poser c'est : « est-ce que vraiment le contexte actuel est le moment propice à une révision complète du règlement orphelin ? ». Il y a une nécessité d'ajustement, de voir où mettre les incitations. Cependant le contexte n'est pas forcément très propice, en raison de la problématique liée à la COVID mais pas uniquement. Il y a aussi toutes les problématiques liées aux maladies rares (prix et accès aux médicaments). Le risque de rouvrir le débat au niveau réglementaire, c'est que la discussion soit vraiment dominée par les discussions liées au prix et accès aux médicaments. Je pense qu'il faut séparer les deux conversations pour s'attacher à résoudre les deux problématiques de façon optimale. Par rapport à ces problématiques d'accès, ce que l'on voit clairement, c'est que l'on a besoin de travailler sur l'équité entre les maladies et l'équité entre les états membres.

Pour revenir aux autres problématiques ou autres opportunités, on peut dire qu'en 20 ans, le monde a beaucoup changé, comme cela a été dit dans les discussions précédentes. On a de plus en plus de possibilités de réaliser des diagnostics et donc de développer des traitements, ce qui entraîne plus de possibilités d'avoir des patients traités. C'est un aspect très positif mais il y a aussi le risque de discussions liées au prix et à l'accès comme mentionné plus tôt. Par ailleurs les avancées technologiques et scientifiques d'un point de vue développement thérapeutique amènent aussi de nouvelles manières de développer les médicaments qui elles-mêmes amènent à réfléchir à la nécessité de faire évoluer la réglementation. Le règlement orphelin, tel qu'il est à l'heure actuelle, n'est pas forcément adapté à tous les types de développements. Donc, ces avancées technologiques et scientifiques peuvent être un des points à considérer pour un ajustement des réglementations.

Une 3^e problématique qui pour moi est l'un des points cruciaux à l'heure actuelle, c'est que l'on voit après 20 ans que oui, il y a eu un très fort bénéfice pour les maladies rares en générale

et sur le règlement orphelin, mais néanmoins, le bénéfice a été inégal si on observe certaines maladies rares par rapport à d'autres. Donc nous avons certaines maladies qui ont bénéficié d'un certain nombre de développements, ce que l'on appelle maintenant « les crowded areas » où il y a eu une telle quantité de développements que par moment, au niveau de l'évaluation réglementaire, il est assez difficile de déterminer le bénéfice significatif d'un médicament par rapport à un autre dans la même indication. Ceci est une partie du spectre et à l'autre bout du spectre, on n'a des maladies qui restent sans aucune option thérapeutique à l'heure actuelle. Une large majorité des maladies sont sans ou avec très peu de recherche. Elles ne bénéficient que de très peu de connaissances préliminaires de la maladie. On est donc très loin au niveau de la possibilité de commencer à penser à un développement thérapeutique.



Problématique

- ✓ Contexte propice à une révision? Où mettre les incitations?
- ✓ Problématique liée au prix et à l'accès aux médicaments
 - ✓ Risque de dominer les discussions
 - ✓ Besoin d'équité entre maladies, entre états membres
- ✓ Avancées technologiques et scientifiques
 - ✓ Plus de possibilités pour le diagnostic des patients
 - ✓ Plus de possibilités de traitements
 - ✓ Positif mais cf point précédent et besoin de faire évoluer la réglementation
- ✓ Bénéfice inégal pour toutes les maladies rares
 - ✓ Certaines maladies ont bénéficié de plus de développement que d'autres
→ crowded areas, difficile de déterminer le 'bénéfice significatif' dans certains cas
 - ✓ Certaines maladies restent sans aucune option thérapeutique et sans ou avec peu de recherche

5 EURORDIS.ORG EURORDIS

L'une des questions cruciales va être, si on doit adapter le règlement ou si on doit penser à des nouveaux types d'incitations, et où placer ces incitations. On n'est pas obligé d'avoir des incitations qui demandent une réouverture du règlement orphelin. On peut aussi avoir des incitations qui touchent à la recherche et à d'autres aspects du développement de médicaments. Comme je le disais, certains points sont en cours de discussions et d'autres sont à discuter parce que l'on n'est plus dans la même situation que l'on avait lorsque l'on a pensé le règlement orphelin dans les années antérieures à 2000.

On a donc cette problématique de cluster, de « crowded areas ». Cela pose les questions : doit-on conserver le même seuil de prévalence pour le règlement orphelin ? Est-ce qu'on doit conserver la même définition de ce qu'est une maladie rare, de ce qu'est une condition. Pour l'instant, je ne veux pas donner de réponse mais juste dire que ces deux paramètres sont très importants dans le règlement orphelin, dans la manière dont les produits, les outils vont être évalués. Ça va vraiment être une question clé pour les prochaines consultations avec la Commission Européenne.

Où mettre les incitations? Points à considérer 20 ans après

- ✓ Prevalence & définition d'une condition
 - ✓ Garder la même définition de la rareté?
- ✓ Désignation de produits pour le traitement de nouvelles maladies
 - ✓ 15% - 18% chaque année
- ✓ Nouveaux types de produits
 - ✓ Thérapies géniques, thérapies cellulaires
- ✓ Nouveaux types de développeurs
 - ✓ Académiques, plateformes pour ultra-rare, patient-led
- ✓ COVID
 - ✓ Essais cliniques avec collecte de données @home; interactions entre Agences du médicaments à l'international

6

EURORDIS.ORG



Par ailleurs, je vais aussi vous donner un chiffre pour vous donner une idée de l'effet pionnier dans le mécanisme de désignation des produits orphelins. Chaque année, on a environ 15 à 18 % de désignations qui sont données pour des médicaments qui vont être utilisés pour des maladies qui jusqu'à présent n'avaient pas bénéficié de désignations. Si je reviens sur ces maladies qui n'ont jusqu'à présent aucune option thérapeutique, c'est vraiment pour dire que c'est sur ce chiffre qu'il faudrait que l'on puisse avoir un impact, c'est-à-dire augmenter le nombre de désignations pour des produits qui vont être potentiellement développés pour le traitement de ces maladies qui n'ont pas d'alternatives thérapeutiques actuellement.

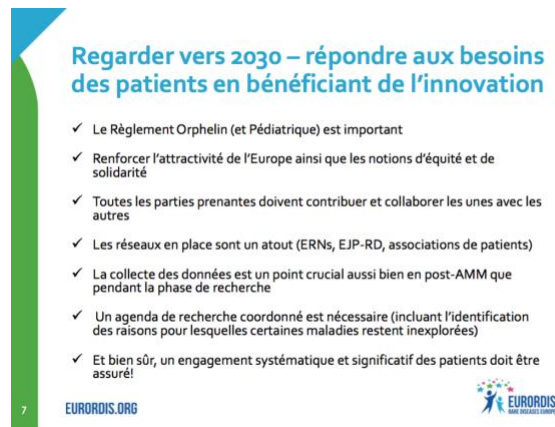
En 20 ans, le type de médicament développés a changé. Le règlement orphelin a vu dans les 10 premières années des nouvelles molécules et pas mal de repositionnements de molécules anciennes. C'est dans les dernières années que les thérapies géniques, les thérapies cellulaires prennent de plus d'ampleur. On constate que certaines maladies commencent à avoir des médicaments à visée curative. C'est donc un énorme changement. On voit aussi de nouveaux types de développeurs. On a probablement beaucoup plus de diversité dans les développeurs qu'il y a 20 ans. On n'a pas uniquement que des big-pharma ou des petites ou moyennes entreprises ou des start-up. On a aussi de plus en plus de développements qui sont faits au niveau académique. On voit se développer sur les dernières années, tant en Europe qu'aux États-Unis des initiatives pour essayer d'étudier des maladies très rares, en adressant la question sous forme de plateformes et on voit aussi des développements qui sont de plus en plus initiés voire menés par des patients. C'est aussi à prendre en compte dans cette considération sur où mettre les incitations.

Et enfin, je voulais aussi faire un point sur le COVID. C'est quelque chose qui a beaucoup d'effets néfastes sur l'accès au médicament pour les patients atteints de maladies rares, l'accès aux hôpitaux, etc...

Il y a néanmoins quelques points positifs qu'on peut voir émerger. On peut voir que la nécessité de rester chez soi a conduit au développement de solutions alternatives pour ne pas arrêter les essais cliniques. On a vraiment maintenant un effort de réflexion sur comment mieux collecter les données des patients, même s'ils ne peuvent pas se rendre à l'hôpital. Je pense que cela va vraiment ouvrir des perspectives énormes sur la collecte des données. On constate aussi une interaction entre les différentes agences du médicament au niveau international et au-delà des agences du médicament, de différents types d'acteurs. Ce sont donc aussi des éléments à mettre du côté positif.

Pour resituer tout ce que j'ai essayé de vous communiquer dans la réflexion autour des recommandations, ce qu'il faut garder comme cap, c'est de répondre aux besoins des patients

(c'est ce qui ressort de tout notre travail et de tous les scénarios que l'on a élaborés), tout en maintenant l'accès à l'innovation.



Regarder vers 2030 – répondre aux besoins des patients en bénéficiant de l'innovation

- ✓ Le Règlement Orphelin (et Pédiatrique) est important
- ✓ Renforcer l'attractivité de l'Europe ainsi que les notions d'équité et de solidarité
- ✓ Toutes les parties prenantes doivent contribuer et collaborer les unes avec les autres
- ✓ Les réseaux en place sont un atout (ERNs, EJP-RD, associations de patients)
- ✓ La collecte des données est un point crucial aussi bien en post-AMM que pendant la phase de recherche
- ✓ Un agenda de recherche coordonné est nécessaire (incluant l'identification des raisons pour lesquelles certaines maladies restent inexplorées)
- ✓ Et bien sûr, un engagement systématique et significatif des patients doit être assuré!

7 EURORDIS.ORG

En conclusion, les règlements orphelins et pédiatriques sont très importants. Ce ne sont pas des options. Il faut vraiment que l'on se batte, quelles que soient les décisions qui sont prises pour que l'on ait un règlement fort. Il faut vraiment travailler à renforcer l'attractivité de l'Europe d'un point de vue de recherche, investissement et aussi sur les notions d'équité et de solidarité par rapport à l'accès au médicament.

Cela a été dit par les intervenants et toutes les parties prenantes doivent contribuer les unes avec les autres. Cela se passe dans le développement de médicaments par des partenariats publics ou privés en particulier. Les réseaux en place sont clairement un atout. On a tendance à considérer les ERN comme des réseaux de soins, mais en ce moment, il y a toute une démarche pour augmenter les capacités de recherche clinique dans ces réseaux. C'est vraiment très important pour le futur. J'ai aussi listé l'EJP (European Joint Programme) qui a été mentionné précédemment et dans les réseaux qui sont des atouts et très importants, il y a bien sûr les associations de patients. Dans les maladies rares, le maillage européen des associations de patients est une véritable force et nous devons absolument le cultiver.

La collecte des données est un point crucial aussi bien en post-Autorisation de Mise sur le Marché, ce qui peut permettre de donner plus d'informations sur les médicaments et de aussi de moduler les prix et d'améliorer l'accès pour les patients, et bien sûr pendant la phase de recherche clinique mais aussi avant. C'est tout cela qui va aider à ce que l'on puisse commencer à développer des médicaments aussi dans les maladies pour lesquelles il n'y a aucune alternative thérapeutique.

Ce qui m'amène à un dernier point pour dire que l'on a vraiment besoin d'un agenda de recherche qui soit coordonné et qui explore pourquoi certaines maladies sont restées inexplorées jusqu'à présent (il y a des leçons à tirer). Et dernier point, on a absolument besoin d'un engagement systématique et significatif des patients pour exprimer les besoins auxquels les traitements doivent répondre.

Débat avec les participants

Antoni Montserrat, membre du comité national maladies rares du Luxembourg

Je voudrais d'abord féliciter Virginie Hivert pour l'excellent exposé synthétique qu'elle vient de nous faire.

J'ai quelques petites remarques. On ne sait jamais si c'est le bon moment pour ouvrir la boîte de pandore à la Commission Européenne sur le règlement des médicaments orphelins. En effet, il y a des années, la commission disait que ce n'était pas le moment. 10 années plus tard, ce n'est toujours pas le moment. Finalement, je ne sais pas quand ce sera le moment. C'est vrai qu'il y a un risque, en effet, que certains pays membres vont remettre en question certaines incitations existantes. Personnellement, mon expérience quand j'étais à la Commission Européenne, je me rappelle avoir rencontré des économistes de la santé où il y avait une discussion sur les médicaments orphelins.

Il y a une chose que l'on prévoit maintenant, c'est que le futur règlement orphelin, si jamais il est fait, ce serait presque un règlement fait conjointement avec les États-Unis et avec la FDA (l'équivalent de l'EMA aux États-Unis) de façon qu'on évite la situation actuelle dans laquelle un médicament peut être considéré orphelin aux États-Unis et pas en Europe. Ce ne serait pas une mauvaise chose pour les compagnies pharmaceutiques si les deux marchés (américain et européen) pouvaient se combiner dans l'incitation.

La deuxième chose qui a été aussi rappelée par Virginie Hivert, c'est que l'on a 14 médicaments pour les maladies lysosomales et 14 médicaments pour les cancers rares et rien ou presque pour d'autres maladies. Il devrait y avoir un système d'incitations qui soit un peu segmenté par catégorie de maladies ou par catégorie de médicaments. Maintenant, chacun peut faire ce qu'il veut du point de vue de la liberté de recherche mais franchement, on est arrivé à une situation de « crowded areas » parce qu'il y a des domaines où même les concepts qui ont produit des règlements de médicaments orphelins, comme dit la supériorité clinique, il arrive un point où il est impossible de définir si tel médicament a une supériorité par rapport à un autre médicament. Mais la révision du règlement, si on suit tous les processus, va porter sur 5 années. Cela nous donne le temps pour beaucoup réfléchir et pour beaucoup influencer car c'est certainement un chapitre fondamental pour l'intérêt de maladies rares.

Anne-Sophie Lapointe, Chef de projet adjoint, Mission maladies rares, DGOS - France

Je voulais juste faire une petite remarque par rapport aux traitements existants. Il existe un peu plus de 50 maladies lysosomales, il est donc normal qu'il y ait plusieurs traitements mais ce que l'on peut voir dans ces traitements, c'est que l'efficacité n'est pas toujours au rendez-vous. Il y a besoin quand même de travailler sur ces traitements qui sont déjà existants pour les rendre plus efficaces et c'est là où je reviens toujours sur mon mantra du 3^e plan maladies rares qui va bien au-delà de la France. C'est toujours la question des données et la question de comment on construit le développement de thérapeutiques qui soient vraiment « design » et qui correspondent à une efficacité pour le malade, qui lui rapportent directement un bénéfice. Je crois que c'est grâce aux registres et grâce à la collecte des données des patients, directement avec les patients, qu'on pourra avoir cette 3^e dimension, pour pouvoir avoir des médicaments qui existent mais qui soient aussi plus efficaces.

Question de Christophe Duquet, AFM-Téléthon - France : Quelles sont les positions des principaux États membres sur le principe de la révision de ces deux règlements ?

Virginie Hivert, Therapeutic development director, Eurordis

Je vais être bien en peine de répondre car je ne suis pas impliquée dans les discussions avec les états membres. Ce qui est sûr c'est que l'on va continuer à travailler du côté d'EURORDIS et voir quelles sont les positions de nos membres dans les différents états membres. Je ne peux pas répondre sur les aspects politiques des choix nationaux.

Post-meeting note: <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12767-Revision-of-the-EU-legislation-on-medicines-for-children-and-rare-diseases>

Question de Eva Schoeters, RaDiOrg - Belgique : Pourriez-vous donner plus d'exemples de « crowded areas » ?

Virginie Hivert, Therapeutic development director, Eurordis

Je n'ai pas toute la liste en tête. Il faudrait faire une recherche par Orphanet pour sortir précisément la liste. Mais typiquement, les maladies où on a eu beaucoup de désignations, ce sont par exemple les myélomes multiples. Ce qui devient problématique par rapport au règlement orphelin, c'est que dans des produits qui vont traiter par exemple le myélome multiple, le problème c'est la démonstration du « significant benefit » qui est demandé pour avoir le statut orphelin en Europe. On est sur des écarts qui sont vraiment faibles, c'est-à-dire, comment est-ce qu'on évalue un produit, une combinaison de produits par rapport à une autre combinaison de produits ou sur une augmentation par exemple du nombre de mois ou de semaines de survie ? C'est pour cela que je dis que cela pose aussi des problèmes. Je ne veux pas minimiser le besoin médical parce que je pense qu'il y a toujours un besoin du côté des patients, mais en termes de règlement, purement et simplement, c'est assez difficile d'avoir différentes statistiques significatives dans certaines maladies.

Autre question des participants : Est-ce que vous pourriez donner plus d'exemples ?
Considérez-vous la mucoviscidose, la fibrose pulmonaire ou la drépanocytose comme une « crowded area » ?

Virginie Hivert, Therapeutic development director, Eurordis

Encore une fois, pour le moment, je ne voudrais pas m'avancer sur ce sujet. Je ne voudrais pas nommer des maladies. Je n'ai pas les chiffres en tête pour tout mais comme je disais, là où on commence à parler de « crowded areas », c'est quand vraiment on atteint les limites qui permettent de déterminer ces critères qui sont nécessaires pour le règlement orphelin. Je rappelle les critères pour la désignation et l'obtention du statut orphelin qui sont basés sur une prévalence < 5/10 000 et cette fameuse définition du « significant benefit » par rapport aux autres produits existants pour une même pathologie. Ce « significant benefit », qui n'existe pas par exemple dans la législation américaine, est une spécificité européenne. Le bénéfice, c'est ce qui déclenche les incitations pour les développeurs. C'est aussi un aspect réglementaire dans le sens où l'obtention de ce statut orphelin va permettre que le développeur obtienne les bénéfices associés au statut orphelin, qui sont par exemple, une réduction du coût pour demander une assistance au protocole de la part de l'Agence du médicament européenne ou l'exclusivité de marché, ce que l'on appelle la « market exclusivity », pour une période de 10 ans après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

La pérennité d'ORPHANET

Anne-Sophie Lapointe, Chef de projet adjoint, Mission maladies rares, DGOS – France

La France a eu beaucoup de chance dans le milieu des années 90 d'avoir Ségolène Aymé qui a créé Orphanet et on voit le bénéfice constant d'Orphanet et l'implémentation au niveau européen et international. C'est une vraie réalité.

Dans le 3^e PNMR, la problématique de la pérennité d'Orphanet, fait partie de l'une de nos mesures. C'est quelque chose sur laquelle on s'appuie beaucoup et j'ai eu la chance de pouvoir travailler à la construction du 3^e Plan avec Ana Rath. Nous avons énormément échangé et je sais l'importance du codage et toute l'importance d'Orphanet pour pouvoir justement recueillir des données, partager et pour savoir de quoi on parle. Je dirais que Orphanet est vraiment notre pépite à tous, notre bien commun.

Il y a une initiative au ministère de la santé, avec un soutien de la Direction générale de la santé (DGS), avec la mission des affaires européennes et internationales. Nous avons un

travail étroit qui est fait avec un groupe de promotion et prévention, au sein duquel la DGS représente la France. L'objectif est de mobiliser les états membres au niveau politique afin de soutenir les travaux d'Orphanet, et justement, partager notre pépite et s'investir avec les autres pays auprès d'Orphanet.

Dans notre board des États membres, nous savons qu'Orphanet et Ana Rath ont des soutiens très importants auprès de beaucoup de membres de ce board. C'est quelque chose qu'il faut vraiment appuyer et pérenniser.

J'ai fait pu faire une note sur trois thématiques : soins, ERN, et accessibilité avec la visibilité des centres référents afin de porter l'intégration des ERN dans les systèmes de soin (1ère partie). Mais le deuxième champ, qui est vraiment vital, concerne la question du partage des données, des registres et ça ne peut pas passer sans tout ce qui est autour de l'homogénéisation du codage et de la nomenclature des maladies rares.

Le 3^e point, qui mérite l'attention, concerne l'EJP RD. A chaque fois, Orphanet est transversale au sein des ERN. Orphanet devrait vraiment pouvoir accompagner chaque ERN par sa spécificité. C'est tout le travail qu'Ana Rath fait au niveau européen pour que soit construite une codification adéquate à l'échelle européenne et déclinée ensuite au niveau des états membres. C'est un enjeu très important. Il est clair qu'Ana Rath a tout notre soutien pour travailler sur cette pérennité indispensable.

Ana Rath, Directrice, Orphanet

Je te remercie énormément Anne-Sophie. C'est aussi très agréable d'être soutenu dans le pays où l'initiative a été créée, même si maintenant c'est un réseau qui couvre une quarantaine de pays, mais elle reste fondamentalement européenne et fondamentalement française.

J'aimerais juste dire que dans ce genre d'initiative créée il y a plus de 20 ans et qui a vu évoluer le monde des politiques et la situation autour des maladies rares, évidemment cette structure qu'est Orphanet évolue et doit encore évoluer. Il faut rappeler qu'Orphanet a trois missions :

La mission centrale est de donner de la visibilité aux malades et aux personnes atteintes de maladies rares dans les différents systèmes d'informations. Parce que si on ne peut pas nommer une maladie, si on ne peut pas l'identifier nommément, cette maladie a moins d'existence et beaucoup de conséquences découlent de cette non visibilité. Donc la nomenclature Orphanet, le fameux Orphacode est un outil pour le malade pour se faire voir et c'est un outil aussi pour faire émerger des données qui sont dans les dossiers Patients et qui sont dans les différents supports et systèmes d'informations. Mais si on ne peut pas les échanger, si on ne peut pas les nommer, si on ne peut pas avoir un langage commun à l'intérieur d'un pays et entre pays surtout, on ne peut rien en faire. On ne peut pas exploiter ses données, on ne peut pas produire ses connaissances.

La deuxième mission d'Orphanet est de disséminer de l'information. L'information n'est pas produite par Orphanet seulement. Au contraire, de plus en plus, on est plus un passeur de l'information sur les maladies rares, en ajoutant une dimension de qualité, de qualification et de sélection parce que contrairement à il y a 20 ans, où il n'y avait rien, aujourd'hui, il y a beaucoup d'informations. Donc il faut faire le tri pour que la bonne information arrive aux malades et surtout aux médecins.

Troisièmement, la génération de connaissances. Au fil des années, Orphanet est devenu une très grande base de connaissances que l'on peut mettre en rapport avec d'autres connaissances pour générer encore de la connaissance.

Sur ces trois missions là, qu'est-ce qui se passe actuellement ? Orphanet est une structure qui est regardée comme une institution sauf qu'elle repose sur des bases qui sont fragiles parce qu'elle repose sur des financements à court terme ; on est loin d'être une exception à la règle parce que c'est l'histoire de toutes les bases de connaissances. Donc, il y a ce travail auquel Anne-Sophie Lapointe fait référence qui a commencé à l'initiative de la France au sein du groupe de pilotage, de prévention et promotion de la santé, à la Commission, auxquels siègent des représentants des états membres dont la DGS pour la France.

Ce groupe a donné naissance à un groupe focus, un groupe spécifique qui a planché sur la question du modèle d'Orphanet du futur et de la feuille de route pour y arriver. Ce modèle est toujours en discussion. Il doit être discuté avec la Commission Européenne et avec les états membres. Il est en discussion au sein de l'Inserm, parce que je le rappelle, Orphanet a été créée par le ministère de la santé et par l'Inserm et que l'Inserm détient la base en France.

La transformation qu'Orphanet doit opérer et qu'on opère en ce moment, c'est d'être financé ou pérennisé pour se maintenir en tant que tel et pour servir des utilisateurs dans des contextes particuliers. La principale utilisation, ou la plus immédiate, est comment Orphanet a porté les intérêts des malades pour leur donner de la visibilité et générer des données.

J'aimerais vous montrer une diapositive pour illustrer la question de l'importance des données. Cette diapositive est faite dans le contexte français. Tout ce qu'il y a à l'intérieur d'Orphanet repose sur sa nomenclature.

Orphanet, en France, mais aussi dans tous les pays du réseau, fait un travail considérable de promotion de sa nomenclature de manière à ce qu'elle soit vraiment implémentée et que les données puissent être collectées.

Il se passe actuellement quelque chose en Europe et je pense que cela va être accéléré par cette pandémie, qui est que l'on a besoin de partager des données et on a besoin donc de structurer des données, de manière qu'on puisse les capturer là où elles se trouvent (dans le dossier patient, ou par le patient lui-même), dans les registres, et puis les mettre ensemble avec d'autres données et les données d'autres pays pour avoir des masses critiques et générer de la connaissance. Donc, dans le dossier patient français, grâce à une action politique forte du 3^e plan maladies rares, les maladies rares sont en cours de déploiement dans les DPI (dossier patient informatisé), de manière à pouvoir capturer les données des hôpitaux. Ils sont dans la BNDMR (Banque Nationale de Données Maladies Rares), ils seront dans l'espace de données pour la recherche en France (HealthDataHub). Toutes ces choses-là sont connectées pour les maladies rares et travaillent sur la base du langage commun que sont les Orphacodes.

Grâce à l'EJP un travail de fond se fait sur les données pour la recherche. Dans un monde idéal, ce que l'on doit viser pour Rare 2030, c'est que tout ceci soit vraiment interopérable pour les maladies rares, et toutes ces choses-là sont en train de se mettre en place : les formats d'échange des dossiers patients, l'espace des données de santé européenne qui fait maintenant l'objet d'une action conjointe des états membres. Je me suis personnellement beaucoup battue pour qu'il y ait un cas d'usage « maladies rares » dans ces deux projets. C'est le cas maintenant, c'est gagné. Il y a peu de moyens mais les maladies rares sont là.

A l'avenir, il faudrait que tout cet écosystème de données de santé, de données de recherche, des données de santé pour la recherche, soit presque automatiquement échangeable, que l'on puisse faire transiter les données par des solutions techniques de l'une à l'autre.

Il émerge maintenant et de plus en plus, la question du diagnostic. Comment on fait usage des nouvelles technologies (de l'intelligence artificielle, du « machine-learning ») sur les données

brutes et comment on les structure, comment on les fait parler pour améliorer et pour faire du diagnostic plus précoce pour d'autres maladies. C'est le cas pour tout le domaine de la santé mais surtout pour les maladies rares.

Les données des maladies rares ne sont pas isolées mais font partie d'un ensemble plus grand et plus générique des données de santé. Si on pense à tout ce qu'il faut mettre en place pour échanger des données de maladies rares, on aura repensé tout le système des échanges de données de santé en général.

C'est pour cela qu'Orphanet est une pièce du puzzle, elle n'est pas la seule bien évidemment, mais Orphanet doit être un instrument des ERN, des filières, un instrument du partage des données, un instrument de l'information et de l'encrage des ERN dans les contextes nationaux, en renforçant les Orphanet dans les différents pays. Avec ces transformations dans lesquelles on soutient tous les états membres, la commission et d'autres secteurs, une infrastructure de services autour des données et des informations, qu'on va réussir à pérenniser cette belle structure que Ségolène Aymé a créé et que j'ai l'honneur et la responsabilité d'essayer de transformer.

Je remercie énormément le soutien du ministère. La pérennisation en France n'est pas encore gagnée mais elle s'inscrit dans le mouvement d'ensemble.

Remarque de Jean-Philippe Plançon, Association française contre les neuropathies périphériques : La dimension « langage commun » est fondamentale à la fois lorsqu'on évolue en contexte interculturel. Tout comme la question linguistique nous semble un frein majeur au sein de l'Union Européenne, Orphanet est un modèle unique qu'il faut adapter et pérenniser.

Antoni Montserrat, membre du comité national maladies rares du Luxembourg

Nous avons pris très au sérieux Orphanet dès le début du Plan national maladies rares. Nous avons fait 3 démarches. La première a été la création d'Orphanet Luxembourg qui n'existait pas. Dommage que la personne que l'on avait désignée comme responsable d'Orphanet Luxembourg a été nommée sous-chef du « tracing » (elle a suivi le cas de la COVID). Elle ne peut donc pas vraiment s'occuper d'Orphanet. Mais la création d'Orphanet Luxembourg était déjà active.

La deuxième chose qu'on a fait, et Jonathan pourra en dire plus que moi, ça a été proposé dans le 1er comité national maladies rares, un plan du budget qu'il nous reste (un montant qui était destiné à Orphanet), mais je ne sais pas très bien où en est la question avec le ministère de la santé.

Et la troisième chose a été de s'associer étroitement à la création du registre national maladies rares au Luxembourg.

Jonathan Ventura, Project manager, RaDiOrg - Belgique

Au niveau belge, Orphanet était une des mesures qui a été comprise dans le 1^{er} Plan belge. Donc il avait son importance. On partage aussi les ambitions pour Orphanet. En tant que plateforme nationale, on en fait la promotion dans le prochain Plan.

Ana Rath, Directrice, Orphanet

Ce qui est aussi très important pour nous, c'est de donner plus de moyens dans le prochain cycle de financements aux Orphanet pays parce que justement, il est extrêmement important qu'ils soient les ambassadeurs et les supports locaux de l'implémentation des Orphacodes dans les systèmes de santé et dans les registres nationaux. Pour cela on est en train de mettre en place la formation des formateurs pour que chaque Orphanet pays puisse former et puisse

être un soutien des codeurs, des implémenteurs techniques et des registres dans l'utilisation de ces nomenclatures, de manière à assurer une génération de données qui soient qualitatives et à augmenter très vite la qualité des données pour que l'on puisse en faire une utilisation secondaire. Donc nous sommes dans ce processus-là grâce aux différents financements européens.

Conclusion

Nathalie Triclin-Conseil, Présidente, Alliance maladies rares - France

Un grand merci à Ana pour ces éclairages et ces précisions. On est tous solidaires et on ne peut surtout pas prévoir l'avenir sans Orphanet.

Aucun autre sujet n'étant mis à la discussion, nous allons donc conclure cet atelier. Un grand merci à nos amis belges, à nos amis luxembourgeois, à tous les intervenants de cette session, à tous les participants (63 au total).

Même si nous sommes dans une période COVID très difficile, le futur des combats des maladies rares passera aussi par un combat au niveau européen.

Eurordis va porter ce projet lourd et compliqué et qui est aussi dans une période qui dure.

Nous rédigerons un rapport de cet atelier Rare 2030 qui sera rendu avec tous les échanges que nous avons eus pour alimenter aussi les travaux d'Eurordis.

Nous poursuivrons nos rencontres avec nos amis belges et luxembourgeois pour continuer les discussions.

Vous trouverez aussi la vidéo de cet atelier prochainement sur le site de l'Alliance maladies rares.

Portez-vous bien après cette longue journée qui était vraiment très riche et très précieuse pour toute la communauté maladies rares.

Encore un grand merci à vous,

A bientôt.

Alliance maladies rares

Collectif de plus de 230 associations de personnes concernées par les maladies rares, créé en 2000, l'Alliance maladies rares contribue à garantir aux personnes malades une meilleure qualité de vie et une participation citoyenne dans une société inclusive.

+ d'infos : Hélène Thiollet
hthiollet@maladiesrares.org

Plateforme Maladies Rares
96 rue Didot 75014 Paris

T. 01 56 53 53 40
F. 01 56 53 53 44

Association reconnue d'utilité publique
SIRET : 432 502 839 000 33 | APE : 9499Z

alliance-maladies-rares.org

Abonnez-vous à notre newsletter mensuelle et à notre magazine semestriel

 @AllianceMR

 [linkedin.com/company/alliance-maladies-rares](https://www.linkedin.com/company/alliance-maladies-rares)

 @AllianceMaladiesRares



L'Alliance maladies rares bénéficie du soutien déterminant de

et de

