



Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme

Filière nationale de santé

Observatoire des traitements et registres pilotes G2M

Assemblée Générale G2M - 31.03.2022

Jean-Meidi ALILI, pharmacien équipe d'animation Filière G2M
jean-meidi.alili@aphp.fr



Cahier des charges commun aux FSMR

PNMR3 – Axe 4 : PROMOUVOIR L'ACCES AUX TRAITEMENTS DANS LES MALADIES RARES

- **Action 4.2 : créer un observatoire des traitements au sein des filières de santé maladies rares**
 - Objectifs
 - disposer d'un état des lieux des traitements utilisés dans les maladies rares
 - identifier des candidats aux dispositifs d'accès compassionnel et précoce
 - réaliser une veille prospective → anticiper l'impact des traitements en développement
 - Officialisation par note d'information ministérielle adressée aux ARS, CRMR/CCMR et coordinateurs de filières : n° DGS/PP2/DGOS/2021/106 du 20 mai 2021
 - Rôle des CRMR/CCMR ++ car données issues du terrain
 - **Base de données (tableau Excel), modèle transmis par DGS/DGOS**

Annexe 2 de la note DGS/PP2/DGOS/2021/106 :
tableau de recensement des pratiques de prescription hors AMM d'intérêt

CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS										
Substance active (nom commercial du médicament, dosage, voie d'administration)	Situation clinique hors AMM	Code de la pathologie (code ORPHA)	Population concernée (générale/ adultes/ enfants)	Nature du traitement (curatif/ symptomatique)	Existence d'alternative ayant l'AMM dans l'indication considérée (oui/non)	Antériorité de la pratique au sein de la filière (nombre d'années)	Niveau de consensus sur la pratique au sein de la filière (fort, modéré, faible)	Nombre de patients sous traitement hors AMM dans le situation clinique	Suivi de cohorte ou registre en cours (ou/non)	Références des données disponibles étayant le recours au médicament (lit. scientifique, reco. de sociétés savantes ou de la HAS,PNDS,clinicaltrials.gov...) (renvoi à une annexe si nécessaire)

PISTES A EXPLORER EN VUE DE REGULARISER LA PRATIQUE OU D'ENRICHIR LES DONNEES DISPONIBLES SUR L'EFFICACITE ET LA SECURITE DU TRAITEMENT			
Recherche d'un opérateur pour porter le médicament à l'AMM dans l'indication considérée (repositionnement) (oui/non)	Constitution d'un dossier de signalement de la pratique à l'ANSM en vue de l'établissement d'un cadre de prescription compassionnelle (ex RTU) (oui/non)	Mise en place d'un suivi de cohorte ou d'un registre (oui/non)	Autre option (à préciser)

- **Etat d'avancement : réunion DGOS/FSMR le 07.12.2021**

- Environ la moitié des 23 FSMR a débuté le projet
- Différentes stratégies selon les filières :
 - initiation du travail par une personne dédiée
 - aide initiale par les médecins de la filière
 - création d'une partie de la base de données avec l'équipe de Thériaque
 - mise en oeuvre d'un groupe de travail dédié
- Pour G2M

- **Chronologie des évènements**

Octobre
20

DGS et DGOS :
« les FSMR devront
se doter d'un
observatoire des
traitements en 2021 »

Déc. 20
-Jan. 21

Réunions
DGS/DGOS/CNAM/ANSM/
FSMR
pour discussion des
aspects pratiques

Mai 21

Note DGS/DGOS
présentant le
modèle de tableau
à utiliser

Mai 21-
Fév 22

Remplissage de la
base de données
par le pharmacien
de l'équipe
d'animation G2M

T2-T3
2022

Relecture de la
base par les
cliniciens G2M

- **Méthodologie de constitution de la base**
 - Définition des besoins
 - > modification de certaines colonnes p/r au modèle DGS/DGOS
 - Utilisation de libellés homogènes pour les pathologies
 - Collection des informations à partir :
 - référentiels AAC (ex ATUn) et CPC (ex RTU) de l'ANSM
 - répertoire des spécialités ANSM (RCP)
 - documents d'information médicale de l'EMA (EPAR/RCP)
 - **PNDS**, littérature scientifique, base Thériaque
 - **comparaison avec la base de données créée par le Pr Feillet**

CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS						
Substance active (DCI)	Voie d'administration (orale, injectable)	Nom commercial/dosage (princeps ± exemples de génériques)	Statut (AMM, hors AMM, AAC [ex-ATUn], AAP [ex-ATUc], CPC [ex-RTU], préparation magistrale, préparation hospitalière)	Situation clinique hors AMM = groupes de pathologie (pathologie)	Code de la pathologie (code ORPHA)	Disponibilité en pharmacie (hôpital, ville, hôpital + ville)
acide carginique = carbamyl glutamate = N-acétylglutamate	orale	CARBAGLU 200 mg, comprimé dispersible UCEDANE 200 mg, comprimé dispersible	AMM : 2,4 Hors AMM : 1,3	1.Toute hyperammoniémie d'étiologie inconnue 2.Hyperammoniémie des anomalies du cycle de l'urée Acidurie arginino-succinique= déficit en ASL; Argininémie = déficit en arginase; Citrullinémie = déficit en ASS; Déficit en ornithine transcarbamylase; Déficit en carbamyl phosphate synthétase; Déficit en N-acétyl glutamate synthétase [NAGA-synthétase]; Syndrome tripe H = hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinémie; Autres déficits du cycle de l'urée 3.Hyperammoniémies des déficits en beta oxydation mitochondriale des acides gras 4.Hyperammoniémies des aciduries organiques Acidémies méthylmaloniques, acidémie propionique, acidémie isovalérique	2. 79167 4. 927	hôpital
vitamine B1 (thiamine)	injectable	BENERVA 500 mg/5 mL, solution injectable BEVITINE 100 mg/2 mL, solution injectable BEVITINE 500 mg/10 mL, solution injectable	hors AMM	1.Leucinoze Forme thiamine-sensible uniquement 2.Déficit en pyruvate déshydrogénase 3.Déficit du cycle des acides tricarboxyliques (cycle Krebs) 4.Déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale Déficits enzymatiques du complexe I, II, III, IV, V Déficits enzymatiques multiples : syndrome de MELAS, Leigh, etc. Anomalies du génome mitochondrial : mutation de l'ADN mitochondrial, chondrial, cardiomyopathies, etc.	1.268184 2.765 3.254749	hôpital

CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS						
Population concernée (enfant, adulte, enfant et adulte)	Nature du traitement (préventif, curatif, symptomatique)	Existence d'alternative ayant l'AMM dans l'indication considérée (oui, non, sans objet)	Antériorité de la pratique au sein de la FSMR (<10 ans ; ≥ 10 ans)	Niveau de consensus sur la pratique au sein de la FSMR (fort, modéré, faible) (existence d'un PNDS → consensus considéré comme fort)	Nombre de patients sous traitement hors AMM dans la situation clinique : À voir avec CNAM	Références des données disponibles étayant le recours au médicament (littérature scientifique, recommandations de sociétés savantes ou de la HAS, PNDS, clinicaltrials.gov...)
enfant et adulte	symptomatique	oui	≥ 10 ans	fort	à déterminer	<p>1,2.PNDS UCD (2021) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds_ucd_vf.pdf</p> <p>3.PNDS Déficits de la β-oxydation mitochondriale des acides gras (2021) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/pnds_faod_texte_vf11-07-21.pdf</p>
enfant et adulte	curatif	non	≥ 10 ans	1.fort	à déterminer	1.PNDS Leucinose (2021) https://www.has-sante.fr/upload/

PISTES A EXPLORER EN VUE DE REGULARISER LA PRATIQUE OU D'ENRICHIR LES DONNEES DISPONIBLES SUR L'EFFICACITE ET LA SECURITE DU TRAITEMENT					
Recherche d'un opérateur pour porter le médicament à l'AMM dans l'indication considérée (repositionnement) (oui/non)	Constitution d'un dossier de signalement de la pratique à l'ANSM en vue de l'établissement d'un cadre de prescription compassionnelle (ex RTU) (oui/non)	Mise en place d'un suivi de cohorte ou d'un registre (oui/non)	Autre option (à préciser)	Commentaires	Référent clinicien des pathologies concernées (d'après tableau Pr Feillet)
non	non	non	S.O.	ces 3 spécialités sont-elles utilisées dans d'autres déficits du cycle de l'urée que le déficit en N-acétyl glutamate synthétase ?	2. Dries Dobbelaere 3. François Labarthe 4. Guy Touati
non	non	non	S.O.	S.O.	1. Karine Mention 2,3. Guy Touati 4. Pascale de Lonlay/Manuel Schiff 5. Aline Cano

• Perspectives

- Transmission à Cnam, DGS/DGOS, ANSM, HAS : quelles données ? modalités réglementaires ?
- Utilisation en interne, par prof. de santé (internes) et patients : diffusion site internet G2M
- Importance des PNDS
 - disposer d'un référentiel français
 - cf. AAP HAS en cours

Registres pilotes G2M

PNMR3 – Axe 4 : PROMOUVOIR L'ACCES AUX TRAITEMENTS DANS LES MALADIES RARES

- **Action 4.3 : Générer des connaissances en vie réelle pour renforcer la connaissance des médicaments**
 - Cinq filières pilotes, dont G2M, en vue de la mise en place de registres
 - Utilisation hors AMM d'un médicament insuffisamment étayée pour encadrement en l'état par RTU/ATU
 - But : accumuler données efficacité/sécurité
 - favoriser l'accès/remboursement à ces médicaments
 - Registre dédié à une maladie et non à un médicament
 - Collaboration avec un prestataire de services
 - T1 2022 : abandon projet collaboration avec fédération des spécialités médicales
 - Devis en cours avec 3 sociétés
 - Informations régulières au groupe médicament G2M
 - Validation cliniciens G2M des items constitutifs des registres
 - T2 ou T3 2022 (selon réponse prestataire)
 - GT Médicament G2M + groupes PNDS concernés + ARCs

Merci pour votre attention
Avez-vous des questions ?