



Diplôme InterUniversitaire

Maladies rares - Comprendre les particularités de la conception et de la conduite d'un essai thérapeutique

**ANNÉE UNIVERSITAIRE 2023/24 |
PRE - PROGRAMME |**

L'objectif de ce DIU est de former les experts des centres de référence, les pharmaciens et autres professionnels aux spécificités des essais thérapeutiques inhérentes aux maladies rares et ultra-rares, dans le but de pouvoir participer, concevoir et conduire un essai thérapeutique dans le domaine des maladies rares.

Coordonnateurs du diplôme

Pr Laurence FAIVRE - UFR des Sciences de Santé Dijon
(laurence.faivre@chu-dijon.fr)

Pr Marc BARDOU - UFR des Sciences de Santé Dijon
(marc.bardou@u-bourgogne.fr)

Pr Eric HACHULLA - Faculté de médecine de Lille
(eric.hachulla@chru-lille.fr)

Pr Alexandre BELOT - Université Lyon1-Sud
(alexandre.belot@chu-lyon.fr)

Dr Sébastien Viel – Université Lyon 1-Sud
(sebastien.viel@chu-lyon.fr)

Pr Olivier BLIN – Université Aix-Marseille
(olivier.blin@ap-hm.fr)

Comité scientifique

Laurence Faivre, Marc Bardou, Eric Hachulla, Alexandre Belot, Salma Kotti, Olivier Blin, Anne-Catherine Perroy, Bertrand Fontaine, Pierre Levy, Jean-Hugues Trouvin

Représentant des entreprises du médicament (LEEM) : Antoine Ferry, Nathalie Schimdely

Représentant des instances réglementaires : Alban Dhanani

Représentants des associations de patients (Hélène Berrue-Gaillard, Alliance Maladies Rares, Serge Braun, AFM)

Autres représentants de filières de Santé Maladies rares (FSMR) : Geneviève Baujat, Massimiliano Rossi, Justine Bacchetta, Frédéric Gottrand, Olivier Sitbon, Marc Michel, Maxime Luu, Jean-Marie Jouannic



Autres partenaires :





Module e-learning 1 - Les bases avant de commencer

Coord. : Salma Kotti

Lieu : distanciel

8 heures

Disponible à partir du 01 octobre 2023

- Différentes approches thérapeutiques dans les maladies rares - (3h)
 - Approches pharmacologiques pour la thérapie des maladies rares d'origine génétique - **Joelle Micaleff**
 - La thérapie génique : notions générales, état des lieux actuel et grands modèles - **Sébastien Viel**
 - La thérapie cellulaire : notions générales, état des lieux actuel et exemple d'une pathologie - **Sébastien Viel**
- Les phases de développement en recherche biomédicale - (1h) **Jean-Hugues Trouvin**
- Les maladies rares (**filières AnDDI-Rares et FAI2R**) - (4h)
 - Données générales sur les maladies rares – **Eric Hachulla**
 - Organisation de la prise en charge des maladies rares en France et en Europe (dont ressources disponibles et associations de patients) – **Eric Hachulla**
 - Maladies rares d'origine génétique et non génétique – **Alexandre Belot**
 - Les attentes des familles – **Laurence Faivre**



Séminaire présentiel 1 - Concept de l'essai thérapeutique en maladies rares

Coord. : Alexandre Belot, Sébastien Viel

Lieu : Lyon

2 jours

14 et 15 novembre 2023

□ Journée 1

- **10h** – accueil pour faire connaissance et pour donner le temps d'arriver et interview interactif sur les acquis sur les maladies rares – (1h)
Pr Alexandre Belot – Rhumatologue pédiatrique, coordonnateur du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant (RAISE) à l'hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon
- **11h** - Un essai clinique : pour qui ? pour quoi ? – (1h)
Pr Alexandre Belot
Mme Nathalie Schmidely – Responsable Production de preuves, épidémiologie et économie de la santé chez Takeda



- **12h** – pause déjeuner libre
- **13h** - Comment construire un essai clinique ? – (2h)
Mme Salma Kotti – Directrice de la transformation stratégique et opérationnelle chez ARTIC
- **15h** – pause
- **15h15** - Le repositionnement de molécules dans les maladies rares – (2h)
Dr Antoine Ferry – Pharmacologue clinicien, Président Directeur Général de CTRS
- **17h15** - Connaissance sur l’histoire naturelle des maladies rares – (1h)
Dr Geneviève Baujat – Généticienne clinique, Centre de Référence Maladies Rares MOC à l’hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Dr Massimiliano Rossi – Généticien clinique, coordonnateur du Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Est à l’hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon

19h Soirée conférence-dîner – L'aventure des essais thérapeutiques dans l'achondroplasie.

Dr Geneviève Baujat – Généticienne clinique, Centre de Référence Maladies Rares MOC à l’hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

☐ Journée 2

- **8h30** - Introduction à l’intégrité scientifique et les pratiques questionnables de la recherche (1h)
Pr Behrouz Kassai-Koupai – Coordonnateur Scientifique du Centre d’Investigation Clinique des HCL de Lyon
- **9h30** - Approche méthodologique pour l’évaluation de l’efficacité des médicaments lorsque les effectifs sont faibles – (1h)
Pr Behrouz Kassai-Koupai
- **10h30** – pause
- **10h45** - Les éléments clés pour la conception d’un essai thérapeutique : définition d’un critère de jugement, démonstration de la pertinence clinique, amplitude de l’effet, principe de la comparaison – (2h)
Pr Marc Bardou – Hépatologue et professeur de pharmacologie médicale au CHU de Dijon
- **12h45** – pause déjeuner libre
- **13h45** - **Table ronde** : Comment faire financer un projet thérapeutique, le point de vue de l’académique et de l’industriel - Comment présenter un essai thérapeutique à un industriel ? Comment établir budgets et contrats pour des essais industriels ? – (2h)
M. Philippe Roussel – Chargé de valorisation de la Recherche aux HCL
Mme Mirelle Caralp – Directrice Données de Santé et Recherche Clinique, Inserm Transfert
Dr Franck Mouthon – Président de France-Biotech
- **15h45** – conclusion du module





Module e-learning 2 - Recherche translationnelle : du développement pré-clinique aux essais thérapeutiques

Coord. : Bertrand Fontaine

Lieu : distanciel

10 heures

Disponible à partir du 01 novembre 2023

- Du mécanisme moléculaire à la preuve de concept - (1h) **Bertrand Fontaine**
- Modèles précliniques - (1h) **Laure Stochlic**
- Evaluation d'un candidat médicament dans les maladies rares - (1h) **Cécile Martinat**
- Stratégies thérapeutiques basées sur l'ARN pour le traitement des maladies neuro-musculaires - (1h) **Capucine Trollet**
- Exemple translationnel 1 : Histoire du concept du traitement dans la SMA - (1h) **Serge Braun**
- Intelligence artificielle et maladies rares (Maladie de Huntington, cognition et langage) - (1h) **Anne Catherine Bachoud-Levi**
- Essais thérapeutiques et maladies rares : l'exemple des maladies neuromusculaires - (1h) **Giorgia Querin**
- Exemple translationnel 2 : mexiletine et myotonies non-dystrophiques - (1h) **Savine Vicart**
- **Séance interactive en visioconférence pour répondre aux questions - (2h) Bertrand Fontaine (Participation OBLIGATOIRE)**



Module e-learning 3 - Bases réglementaires spécifiques aux essais thérapeutiques MR

Coord. : Anne-Catherine Perroy, Jean Hugues Trouvin, Alban Dhanani

Lieu : distanciel

9 heures

Du 15 décembre 2023 au 15 janvier 2024

- Introduction générale aux systèmes d'autorisation et de « surveillance » des produits de santé : Essais cliniques, AMM, ATU, RTU, pharmacovigilance - (2h) **Anne-Catherine Perroy** –
- Contexte réglementaire des essais cliniques dans les maladies rares, incluant les spécificités pédiatriques et la question de la propriété intellectuelle - (2h) **Alban Dhanani**
- Spécificités réglementaires pour l'enregistrement d'un médicament orphelin - (1h) **Alban Dhanani**
- Examens des spécificités du développement et du dossier des médicaments destinés à la prise en charge des maladies rares - (2h) **Jean Hugues Trouvin**
- **Séance interactive en visioconférence pour répondre aux questions - (2h) Anne-Catherine Perroy, Antoine Ferry, Jean Hugues Trouvin (Participation OBLIGATOIRE)**





Module e-learning 4 - Evaluation de la viabilité clinique et économique d'un projet médicament

Coord. : Olivier Blin et Pierre Lévy

Lieu : distanciel

9,5 heures

Disponible à partir du 01 février 2024

- Les outils de l'évaluation économique – (2h) **Pierre Levy**
 - Les méthodes de l'évaluation économique des stratégies médicales
 - Principes généraux et application de ces méthodes dans l'industrie pharmaceutiques
 - Le cas des maladies rares
 - Modélisation et techniques statistiques de l'évaluation économique
 - Arbres de décisions et modèles de Markov
 - Traitement de l'incertitude
- Les aspects règlementaires – (1h30) **Olivier Blin**
- L'accès au marché des produits de santé et les décisions de remboursement et prix – (1h) **Nathalie Schmidely**
- Données de vie réelle et impact sur le prix – (1h) **Nathalie Schmidely**
- Mise en perspective internationale – (1h) **François Houÿez**
- La doctrine de la HAS - (1h) **Carine Busin**
- **Séance interactive en visioconférence pour répondre aux questions - (2h) Pierre Levy et François Houÿez (Participation OBLIGATOIRE)**



Séminaire présentiel 2 - Cycle de vie de l'essai thérapeutique en maladies rares

Coord. : Eric Hachulla

Lieu : Lille

3 jours

13 au 15 mars 2024

☐ Journée 1 matin : Le développement clinique dans les maladies rares (9h-12h15) (Coord. Antoine Ferry)

- **9h** - Plan de développement clinique et Protocole Assistance/PRIME - (1h)
Dr Antoine Ferry (Pharmacologue clinicien, Président Directeur Général de CTRS)
Mme Marie Fey (CTRS)
- **10h** - Planification, déroulement des essais cliniques et recrutement - (1h)
Dr Salma Kotti (Directrice de la transformation stratégique et opérationnelle chez ARTIC)
- **11h** - Pause
- **11h15** - Essai thérapeutique innovant dans les maladies rares : comment conduire les essais cliniques et comment rassembler les données en vie réelle – (1h)
Dr Kelly Brown-Plueschke (Scientific Administrator at European Medicines Agency)



☐ **Journée 1 après-midi : De la conception à la mise sur le marché d'un médicament (13h15 – 18h30)**
(Coord. Eric Hachulla, Olivier Blin)

- **13h15** - Principes réglementaires et stratégiques dans le développement pour les médicaments Maladies Rares - (2h) **Pr Olivier Blin** (*OrphanDev*)
- **15h15** - pause
- **15h30** - Situation pratique à partir d'un dossier de la DRCI - (1h)
M. Laurent Schwarb (*Coordonnateur recherche clinique au CHU de Lille*)
- **16h30** – Mises en situation (travail en petit groupe) - (2h)
M. Laurent Schwarb

☐ **Journée 2 : De la conception à la mise sur le marché d'un médicament : valorisation d'expériences des filières (8h30 – 18h15)**
(Coord. Eric Hachulla, Sébastien Viel)

8 interventions d'1h de 8h30 à 18h15 avec pauses de 15 minutes à 10h30 et 16h et pause déjeuner libre 12h45 -14h

19h - 23h - Soirée conférence-dîner : La position de l'HAS dans le développement des maladies rares.

Pr Pierre Cochat (*HAS*)



□ **Journée 3 : Le rôle de chaque acteur dans la construction et le suivi d'un essai thérapeutique**
(Eric Hachulla, Marc Bardou)

- **8h30** - La place des représentants de patients dans la co-construction d'un essai - (1h)
M. Alexandre Méjat (AFM-Téléthon)
- **9h30** - Retour d'expérience du LEEM (avec notion de ne pas négliger le cout réglementaire dans les ultra rares) - (1h)
Dr Antoine Ferry (Pharmacologue clinicien, Président Directeur Général de CTRS)
Mme Catherine Raynaud (Comité Maladies Rares LEEM)
- **10h30** - pause
- **10h45** - Retour d'expérience de Kids France sur la participation des jeunes patients et adolescents avec maladies rares à la réflexion et promotion des essais cliniques - (1h)
Mme Ségolène Gaillard (CIC HCL)
- **11h45** - La problématique pour faire financer un essai thérapeutique au niveau européen - (1h)
Daria Julkowska (Scientific coordinator of the European Programme on Rare Diseases at INSERM)
- **12h45** - Pause déjeuner libre
- **14h** - Le point de vue industriel, présentations de cas pratiques
Mme Nathalie Schmidely (Responsable Production de preuves, épidémiologie et économie de la santé chez Takeda)
- **15h - Table ronde** : Le rôle de chaque acteur (médecin, CIC, DRCI, industriels, patients...)
Animateur Pr Marc Bardou (Hépatologue et professeur de pharmacologie médicale au CHU de Dijon)





Séminaire présentiel 3 - Enjeux éthiques et sociétaux

Coord. : Laurence Faivre, Marc Bardou

Lieu : Dijon

3 jours

13 au 15 mai 2024

Faculté de Médecine de Dijon – 7 Bd Jeanne d’Arc – 21 000 Dijon

Salle learning lab (+ salles annexes pour les travaux pratiques) – Bâtiment Médecine B1

□ Journée 1

- **11h** - Les discussions éthiques au sein des essais thérapeutiques et enregistrement des médicaments - (1h30) **Jean-Pierre Quenot** (Président CPP)

Déjeuner libre

- **14h** - Discussions éthiques autour du cout du médicament - (1h30) **Jean-Claude Dupont** (Institut Pasteur)
- **15h30** - Gestion de la communication autour des essais thérapeutiques - (1h30) **Serge Braun** (AFM)
- **17h** - Sensibilisation sur la data privacy - (1h) **Hélène Truchot** (DPO)

□ Journée 2 : Travaux pratiques – Learning lab et salles annexes (Marc Bardou, Antoine Ferry, Nathalie Schmidely, Salma Kotti)

- **9h - 11h00** : Présentations des 4 cas (30 min/ cas) + objectifs attendus
- **11h30 - 12h30** - Répartition en 4 groupes, faire le plan d’un protocole ciblé

Déjeuner libre

- **14h00 - 18h00** - Faire le plan d’un protocole ciblé (suite)

Soirée conférence diner – L’impact des avancées du dépistage néonatal sur les thérapeutiques des patients atteints de maladies rares (2h) **Frédéric Huet** (CHU Dijon)

□ Journée 3 : Travaux pratiques - suite - Learning lab et salles annexes (Coord. Marc Bardou, Antoine Ferry, Nathalie Schmidely, Salma Kotti)

- **9h - 13h** - Présentations des groupes : 45 min par groupe (30 min exposé + 15 min de questions/discussion), puis clôture sur une discussion générale.





Séminaire présentiel 4 - Analyse de cas pratiques et validation des acquis

Coord. : Olivier Blin, Marc Bardou, Antoine Ferry, Salma Kotti, Nathalie Schimdely

Lieu : Marseille

1 jour

Juin 2024 (date à venir)

Travail en groupe en amont pour préparer le séminaire 4 (temps estimé : 3h): Analyse de cas concrets d'essais thérapeutiques maladies rares passés en enregistrement à partir de publications et/ou avis de transparence

- **9h-12h** - réponses aux questions & fin de préparation en groupe

Déjeuner commun

- **13h-17h** - présentation des groupes (30 min présentation + 15 min discussion par groupe)

