

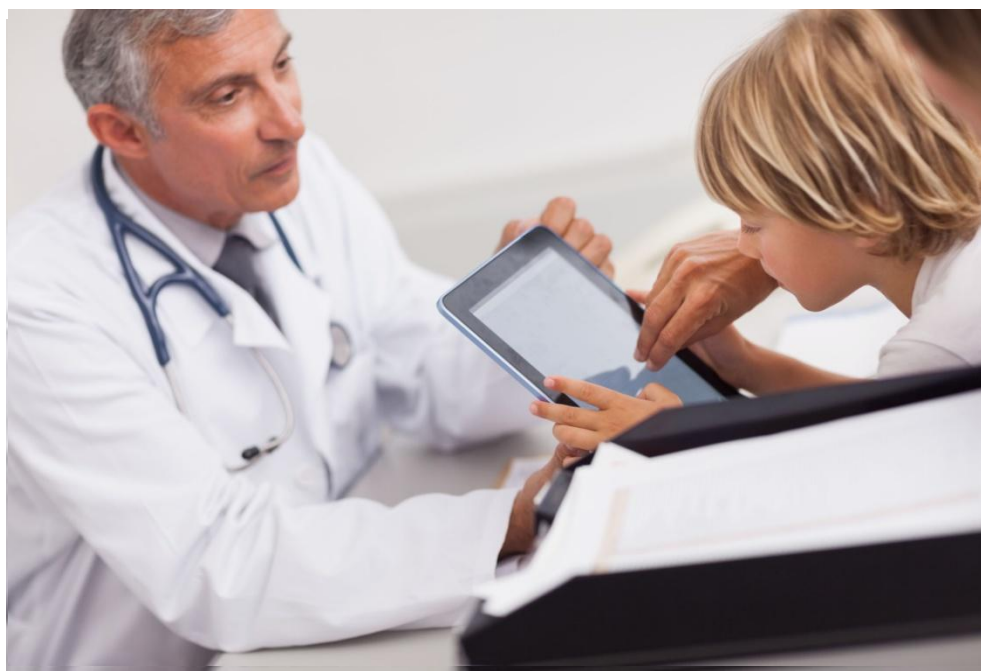
Programme National Cohortes Maladies Rares (MR)

ANR-IO-COHO-03-01

**Guide de candidature 2014
pour une cohorte MR RaDiCo**

Etape 1

Appel à Lettre d'Intention



Partenaires



Objectifs généraux et champ d'application

RaDiCo (cf. Annexe 1) lance à destination de la communauté scientifique des maladies rares (MR) son premier appel à projets "**Cohorte**", qui sera reconduit périodiquement. L'objectif de cet appel est de sélectionner en deux étapes (étape 1 : lettre d'intention, puis étape 2 : dossier complet) une première série de projets pilotes que RaDiCo accompagnera pour le développement de cohortes MR qui soutiendront les objectifs du Plan National Maladies Rares (PNMR2).

Le champ d'application concerne les **questions de santé d'ordre scientifique, social** (ex : qualité de vie) ou **médico-économique**. Une cohorte se définit comme un ensemble de sujets partageant un certain nombre de caractéristiques communes et suivis dans le temps, dans le but d'identifier la survenue d'évènements de santé d'intérêt. Le recrutement des patients se fera au sein des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR).

Comme mentionné dans l'Annexe 1 de ce document, le financement de RaDiCo par les Investissements d'Avenir est dédié au fonctionnement de la plateforme RaDiCo (personnel et équipement informatique) et à la mise à disposition de cette plateforme pour les projets de cohorte retenus. **Selon les règles de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), le financement de RaDiCo ne peut être transféré aux CRMR impliqués dans les projets soutenus.** RaDiCo, dont la coordination institutionnelle est assurée par l'Inserm, établira un contrat avec le promoteur de la recherche lorsque celui-ci ne sera pas l'Inserm.

Pour répondre à l'objectif de développement de cohortes, l'équipe RaDiCo propose aux porteurs de projet **son aide** et son **expertise** sur les points suivants :

- Volet recherche clinique :
 - Aide à la conception et à la méthodologie de l'étude
 - Evaluation budgétaire
 - Elaboration du « Case Report Form » (CRF) et sélection des données à colliger
 - Elaboration des procédures et du circuit des données
 - Préparation des dossiers réglementaires
 - Organisation du recueil des données
 - Gestion des données : "data monitoring" et "data management"
- Volet systèmes d'information :
 - Analyse des bases de données et outils existants (référentiels de codage, technologies utilisées, échange de données)
 - Elaboration de l'e-CRF selon les standards en vigueur (thésaurus, ontologie, etc.)

- Identification des connecteurs nécessaires et étude de faisabilité
 - Développement de connecteurs
 - Applications nomades pour permettre la saisie en mode non connecté ou pour favoriser le développement d'outils d'interface pour la saisie par le patient lui-même (ex : échelles de qualité de vie,...)
 - Hébergement agréé et sécurisation des données
 - Exploitation des données, outils de "data mining"
- Activités support pour la cohorte RaDiCo constituée :
 - Positionnement européen et international (montage de projets H2020, etc.)
 - Dissémination et communication autour de la cohorte et de la connaissance générée
 - Stratégies de valorisation et d'exploitation, partenariats industriels
 - Conseil réglementaire, juridique
 - Contrats types pour les partenariats de valorisation avec le privé

L'équipe RaDiCo s'assurera que les informations recueillies dans le cadre de la cohorte s'interfacent avec le set minimal de données (SMD) de BaMaRa (Base de Données Maladies Rares, cf. Annexe 1) pour l'identification des patients atteints de MR sur le territoire ; les données collectées doivent en effet nourrir la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR). Les données recueillies devront respecter les recommandations et les standards attendus par l'Europe, notamment ceux émis par le *European Union Committee of Experts on Rare Diseases* (EUCERD) et l'*International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC) et leurs évolutions (standards ontologiques, techniques, éthiques et réglementaires, interopérabilité, etc.).

Candidatures et conditions d'éligibilité

Pour être éligibles, les dossiers Cohorte soumis à RaDiCo doivent remplir les conditions suivantes :

- La constitution de la cohorte doit répondre à une question médico-scientifique, médico-sociale ou médico-économique, clairement formulée et argumentée.
- Les équipes impliquées dans le projet acceptent une mutualisation et une exploitation partagée des données selon des conditions qui feront l'objet d'un accord écrit (convention, charte, contrat, accord de consortium, ou équivalent).
- Les candidats et leurs institutions acceptent le principe d'une collaboration avec RaDiCo et son coordinateur institutionnel, l'Inserm, et l'affichage de cette collaboration dans leurs communications et publications autour du programme de cohorte.

- Le promoteur de l'étude proposée doit être pré-identifié parmi les institutions partenaires.
- Les ressources disponibles pour la génération des données (cliniques, biologiques, imagerie, génétiques, etc.) doivent être identifiées.
- Les données colligées et analysées seront mises à disposition de la communauté scientifique **selon des modalités d'accès définies avec l'établissement promoteur** et les investigateurs. Ce mode de dissémination de l'information scientifique a été pré-spécifié par le législateur pour les projets de cohorte des Investissements d'Avenir.

Afin de soutenir la dynamique d'intégration des données MR générée par la communauté MR en France et les objectifs du Plan National Maladies Rares (PNMR2), RaDiCo encourage les porteurs de projets à soumettre leur dossier de candidature via les Filières de Santé identifiées début 2014 ; la thématique proposée pour ces cohortes aura donc été collégalement discutée et validée au sein de la filière entre ses différents acteurs (en particulier CRMR/CCMR et laboratoires impliqués dans le diagnostic). Les CRMR doivent identifier les laboratoires **impliqués dans le diagnostic** et les intégrer dans la structuration de la cohorte proposée.

Il est possible d'inclure des CRMR partenaires de différentes filières de santé, en particulier lorsqu'il s'agit de proposer des cohortes sur des thématiques trans-filières.

Processus de sélection

Les lettres d'intention reçues seront analysées par le Conseil Scientifique (CS) de RaDiCo (liste des membres en Annexe 2) qui pourra faire appel à des experts extérieurs indépendants. En fonction des recommandations émises, les porteurs des projets présélectionnés seront invités à soumettre un dossier complet.

Le **dossier complet (étape 2)** sera à **rédiger en anglais** afin d'ouvrir l'évaluation aux analyses d'experts étrangers. Chaque dossier complet sera analysé par deux experts extérieurs indépendants puis par le CS de RaDiCo formant le Comité de Sélection en charge de proposer un interclassement final des dossiers. Les projets ainsi classés seront évalués en intégrant les besoins formulés par les candidats pour la mise en place de leur cohorte ainsi que les ressources disponibles de RaDiCo. La combinaison de ces deux facteurs déterminera le nombre final de dossiers Cohorte retenus.

Chacun des membres du Comité de Sélection aura signé une déclaration portant sur le respect de la confidentialité sur les informations reçues, ainsi que sur l'absence de conflit d'intérêt quant aux dossiers qu'il examine.

Dossier de candidature pour répondre à l'appel à lettre d'intention

Le modèle de Lettre d'Intention Cohorte annexé en format pdf à ce guide est téléchargeable en version Word à partir du site Internet de RaDiCo (www.radico.fr/appels-a-projets-cohortes-et-offres-radico). Une fois complétée, la Lettre d'Intention ne doit pas dépasser **5 pages** et comprend les informations suivantes :

- Une fiche d'identité pour le projet présentant notamment :
 - La question scientifique motivant la constitution de la cohorte
 - Le partenaire assurant la promotion (institution promouvant l'étude, le coordinateur-investigateur principal du projet, équipe et ressources), les sites d'inclusion et autres partenaires prévus
- La description synthétique du projet de cohorte comportant les items suivants :
 - Les concepts et objectifs : le contexte, les objectifs de la cohorte et la justification du projet de recherche, son positionnement national et international
 - La description des ressources préexistantes: sites impliqués et nombre de patients éligibles ou file active; les systèmes d'information et bases de données préexistants
- Des éléments préliminaires de méthodologie: type de cohorte envisagée, puissance nécessaire, recours à des biobanques ou collections d'échantillons, calendrier et durée souhaités
- La sélection des actions support souhaitées de la part de RaDiCo parmi la liste proposée
- La coordination et gouvernance envisagées
- L'implication des patients et le cas échéant des associations de patients dans le projet
- Une sélection de 10 publications émanant du consortium
- Le cas échéant, l'identification d'industriels intéressés par les résultats de la cohorte
- L'impact attendu et la stratégie pour la dissémination et l'exploitation de la connaissance générée

Adresse d'envoi et date limite d'envoi

La Lettre d'Intention est à adresser dans un format électronique word à l'adresse suivante: cohorte@radico.fr au plus tard le vendredi **28 février 2014 à 17 heures**. La soumission fera l'objet d'un accusé de réception faisant foi. Aucune lettre reçue au-delà de cette date ne sera examinée. Les instructions concernant le dossier complet seront également disponibles sur le site internet de RaDiCo www.radico.fr.

Critères de sélection

Les critères utilisés pour évaluer et interclasser les lettres puis les dossiers reçus seront les suivants :

- Qualité de la question médico-scientifique, médico-sociale ou médico-économique motivant la constitution d'une cohorte MR
- Publications des équipes participantes
- Qualité du plan de management, de coordination et de promotion de l'étude
- Faisabilité du projet et adéquation avec les objectifs de RaDiCo
- Impact potentiel et stratégie de valorisation.
- Intégration des patients¹ et des associations de patients et leur rôle dans le projet.

Calendrier prévisionnel de mise en oeuvre

Date de publication et diffusion de l'Appel à Lettre d'Intention :	15 janvier 2014
Date limite de dépôt des lettres d'intention	28 février 2014 à 17h00
Date d'invitation des candidatures présélectionnées au dépôt du projet complet	1^{er} avril 2014
Date limite de dépôt des dossiers de candidature	31 mai 2014 à 17h00
Date de publication des résultats	15 juillet 2014
Date de première réunion de travail avec RaDiCo	Juillet 2014
Date de signature de l'accord de consortium Cohorte	Automne 2014

Engagement de l'Investigateur Principal

Dans le but de garantir le bon déroulement du projet, il est indispensable que l'investigateur principal du projet Cohorte confirme l'engagement de ses partenaires à ses

¹ En conformité avec la Déclaration conjointe EURORDIS-NORD-CORD (<http://www.eurordis.org/content/eurordis-nord-cord-release-joint-declaration-10-key-principles-rare-disease-patient-registries>) présentant les dix principes clef pour l'établissement de registres de patients MR, les projets Cohorte MR de RaDiCo doivent inclure dans la mesure du possible les patients dans la gouvernance de la cohorte, mais aussi en leur donnant un rôle actif, aux côtés des professionnels de santé, pour l'entrée des données dans la base de la cohorte.

côtés. Il devra également assurer qu'il consacra le temps nécessaire au suivi des travaux requis dans le cadre du projet, à la communication entre les partenaires et aux échanges avec l'équipe de RaDiCo. A ce titre, l'investigateur principal signera lors du dépôt du dossier complet (étape 2) un formulaire d'engagement du consortium qu'il annexera au dossier de candidature.

Contact

Pour toute information complémentaire concernant le dépôt d'une lettre d'intention, vous pouvez adresser un message à l'adresse suivante : cohorte@radico.fr

Annexe 1

Fiche d'information sur RaDiCo

RaDiCo (*Rare Disease Cohorts*) est financé par le Ministère de la Recherche jusqu'à décembre 2019 à hauteur de 10 072 118 € dans le cadre du programme « Cohortes » des investissements d'avenir géré par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR). Ce programme vise à doter la France de grands instruments épidémiologiques pour mieux comprendre des déterminants de santé, optimiser les pratiques médicales et les politiques de santé publique.

L'objectif principal de RaDiCo est le recueil prospectif, dans le domaine des maladies rares (MR), de **données phénotypiques extensives** à des fins de recherche clinique et épidémiologique en lien avec la recherche translationnelle et fondamentale. Ces données peuvent être diverses : anatomiques (imagerie médicale), biochimiques, moléculaires, etc.

Pour répondre à son objectif, RaDiCo s'appuie sur le réseau des 131 centres de référence maladies rares (CRM) et des 501 centres de compétence (CCMR) couvrant l'ensemble des filières identifiées de santé MR, sur 54 laboratoires hospitalo-universitaires de diagnostic moléculaire, sur des centres de ressources biologiques, des laboratoires de recherche et des registres de MR, ainsi que sur les associations de patients.

Les défis à relever pour mettre en place des programmes de cohortes sur les MR sont liés à la dispersion des très nombreuses équipes concernées (soins et recherche, organismes de tutelle nombreux), à l'hétérogénéité des moyens alloués selon les MR, et à l'hétérogénéité des systèmes d'information et bases de données existants (dans les domaines de la clinique, de l'imagerie, de la biologie,..).

Les données à traiter dans le cadre du programme RaDiCo sont très diverses et dépendent des spécificités de chaque cohorte suivie. Elles nécessiteront de nouvelles approches de traitement de l'information biomédicale. Les informations collectées seront utilisées pour établir des corrélations phénotype/génotype, pour progresser dans la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie, des mécanismes physiopathologiques associés, et pour identifier/valider de nouvelles pistes thérapeutiques en lien avec les partenaires industriels. Les analyses des données recueillies seront menées en concertation avec tous les acteurs impliqués. Elles seront traitées conformément au protocole défini pour chaque cohorte. Elles permettront selon les cas et de façon non exhaustive de :

- Valider et formuler des recommandations pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients
- Fournir des indicateurs de santé publique : facteurs de risque, incidence des maladies (nouveaux cas), degré de sévérité, de handicap, mortalité
- Contribuer à des programmes de recherche destinés à améliorer les connaissances sur les MR en lien avec les équipes de recherche fondamentale

- Orienter le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques en lien avec les partenaires industriels ou valider des approches existantes
- Améliorer les connaissances dans le domaine socioéconomique pour une meilleure organisation de l'offre de soins.

L'équipe opérationnelle de RaDiCo est organisée en une plateforme centralisée d'expertises, de services et d'outils permettant d'assurer le montage et le suivi de cohortes sur les MR en France. Ces projets de cohortes sont sélectionnés suite à des appels à projets périodiques à destination notamment des filières de santé MR. La plateforme RaDiCo est localisée à Paris, à l'hôpital Trousseau et son équipe est mobile pour assurer la mise en place de ces outils et procédures de suivi de cohortes sur les sites cliniques d'inclusion des patients.

Le pôle Recherche Clinique de RaDiCo a pour mission d'assurer la mise en place des études cliniques de cohortes selon les standards de bonnes pratiques cliniques et éthiques dans le domaine concerné, et d'optimiser les délais d'obtention des autorisations réglementaires nécessaires (CNIL², CCTIRS³, CPP⁴). Il contribue au contrôle qualité et au management des données grâce aux systèmes d'information proposés ainsi qu'à la formation du personnel impliqué sur les sites participant à un projet de cohorte retenu dans le cadre des appels à projets de RaDiCo.

Le pôle Recherche en Systèmes d'Information (SI) de RaDiCo, composé d'experts en informatique médicale, architecture système et en sémantique, a la charge de développer les méthodes et les outils facilitant la collecte, la gestion et le traitement des données et des connaissances au sein des cohortes soutenues ; il travaille en collaboration étroite avec l'équipe de la BNDMR (Banque Nationale de Données Maladies Rares). Les actions développées par le pôle SI portent sur :

- Les outils de gestion de catalogues de métadonnées facilitant la mise en œuvre d'e-CRF (bordereaux électroniques de recueil d'information)
- La recherche de solutions d'interopérabilité avec et entre les bases de données existantes (cliniques, génétiques, imagerie...) par la mise en œuvre de nouveaux modes de traitement de l'information (webservices, RFD, opendata)
- Les modèles d'ontologies facilitant la contextualisation de l'information traitée suivant les spécialités médicales en s'appuyant sur les ressources terminologiques et ontologiques disponibles
- L'utilisation de nouvelles approches d'alignement d'ontologies

² CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés.

³ CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé.

⁴ CPP : Comité de protection des personnes

- La prise en compte des évolutions dans le domaine des nouvelles technologies de l'information appliquées à la recherche médicale (applications smartphones, réseaux sociaux, outils d'e-santé, etc.).

Fiche d'information sur BNDMR et BaMaRa

Le projet BNDMR est étroitement lié au programme RaDiCo. Il vise à mettre en œuvre une Banque Nationale de Données Maladies Rares pour colliger les données des patients atteints de MR pour préciser les connaissances épidémiologiques et en santé publique sur ces maladies en France. Le Plan National Maladies Rares 2 (PNMR2) a défini les grands objectifs de ce projet. Un groupe de travail BNDMR piloté par Paul Landais, également co-coordonateur scientifique de RaDiCo, a été constitué par le ministère de la santé. Il a pour mission le recueil et l'analyse de l'existant des données recueillies par les CRMR et de leur support ; la définition d'un set minimal de données (SMD) national MR ; et la définition de la politique de recueil des données.

Le développement de la BNDMR s'appuie sur le réseau des CRMR. Le SMD vise à minimiser le nombre de données collectées par centre ; il est applicable à tous les patients reçus dans les CRMR. Il favorise la communication avec les systèmes informatiques de soins hospitaliers ; il utilise un identifiant national anonyme compatible, techniquement et juridiquement, avec les autres bases nationales. Il répond à une première série d'objectifs nationaux : l'adéquation de l'offre à la demande de soins MR, et l'aide à l'inclusion de patients pour des cohortes ou des essais cliniques.

Le recueil des données privilégie l'interopérabilité des systèmes d'information. Il repose sur un langage commun réduit et consensuel, le SMD national MR facilitant l'identification des patients MR ainsi que le suivi d'activité de consultation.

BaMaRa, une application communicante avec les dossiers patients, les applications industrielles, les registres ou les bases nationales, est en cours d'élaboration. Elle utilisera un cadre juridique simplifié (non-opposition et déclaration) et une charte proposée à tous les acteurs.

Annexe 2

Le Conseil Scientifique de RaDiCo est composé de 16 membres:

- 9 représentants de Centres de Références Maladies Rares (coordinateurs) :
 - **Christine Bodemer** (Centre de Référence MAGEC sur les maladies génétiques à expression cutanée. Hôpital Necker - Université Paris Descartes, Paris)
 - **Annick Clement** (Centre de Référence RespiRare les maladies respiratoires rares de l'enfant. Hôpital Trousseau - Université Pierre et Marie Curie, Paris)
 - **Pascale De Lonlay** (Centre de Référence MaMEA sur les maladies héréditaires du métabolisme. Hôpital Necker - Université Paris Descartes, Paris)
 - **Hélène Dollfus** (Centre de Référence CARGO pour les affections rares en génétique ophtalmologique. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg – Université de Strasbourg)
 - **Gilles Grateau** (Centre de Référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale. Hôpital Tenon - Université Pierre et Marie Curie, Paris)
 - **Bruno Eymard** (Centre de Référence sur les maladies neuromusculaires de l'Est de Paris. Hôpital Pitié-Salpêtrière - Université Pierre et Marie Curie, Paris)
 - **Sylvie Odent** (Centre de Référence pour les anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique. Centre Hospitalier Universitaire de Rennes – Université de Rennes I, Rennes)
 - **Elisabeth Tournier Lasserre** (Centre de Référence CERVCO sur les maladies rares des vaisseaux du cerveau et de l'œil. Hôpital Lariboisière - Université Paris Diderot, Paris)
 - **Pierre Wolkenstein** (Centre de Référence pour les neurofibromatoses. Hôpital Henri Mondor - Université Paris-Est Créteil, Créteil)
- 2 représentants des activités de génétique moléculaire :
 - **Serge Amselem** (Génétique. Hôpital Trousseau - Université Pierre et Marie Curie, Paris)
 - **Catherine Boileau** (Génétique. Hôpital Bichat, Université Denis Diderot, Paris)
- 2 représentants d'infrastructures technologiques :
 - **Marc Peschanski** (Inserm U829 / I-Stem – Université d'Evry-Val-d'Essonne, Evry)
 - **Safa Saker** (Généthon / Centre de Ressources Biologiques, Evry)
- 2 représentants de l'informatique médicale :
 - **Marie-Christine Jaulent** (Ingénierie de la Connaissance en Sciences de la Santé. Inserm U872, Paris),
 - **Paul Landais** (Biostatistique, Epidémiologie clinique, Santé Publique, Informatique Médicale. Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, Université Montpellier 1)
- **Jérôme Weinbach**, Directeur Scientifique et Opérationnel de la plateforme RaDiCo