



Ministère des Solidarités et de la Santé
Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation

Personne(s) chargée(s) du dossier

Anne CHEVRIER

Cheffe de projet du Plan national Maladies rares
Direction générale de l'offre de soins
Ministère des Solidarités et de la Santé
Tél. 01 40 56 80 27
Mél. : anne.chevrier@sante.gouv.fr

Patrice DOSQUET

Chargé de mission Maladies rares
Direction générale de la santé
Ministère des Solidarités et de la Santé
Tél. : 01 40 56 42 21
Mél. : patrice.dosquet@sante.gouv.fr

Jean-Michel HEARD

Directeur scientifique, secteur biologie santé
Direction générale pour la recherche et l'innovation
Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
Tél: 01 55 55 90 30
Mél. : jean-michel.heard@recherche.gouv.fr

La Ministre des Solidarités et de la Santé

Le Ministre de l'Enseignement Supérieur, de la
Recherche et de l'Innovation

à

Mesdames et Messieurs les directeurs
généraux des agences régionales de santé

INSTRUCTION INTERMINISTERIELLE N° DGOS/DGS/DGRI/2017/204 du 15 juin 2017
relative à l'appel à projets national pour la labellisation des centres de référence maladies
rares (CRMR) dédiés aux maladies hémorragiques constitutionnelles, à la mucoviscidose et
à la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du neurone moteur

NOR : SSAH1717778J

Classement thématique : établissement de santé

Validée par le CNP le 9 juin 2017 - Visa CNP 2017- 74

Publiée au JO oui

Déposée sur le site circulaire.legifrance.gouv.fr : oui

Catégorie : Directives adressées par le ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles.
Résumé : Appel à projets national pour la labellisation des centres de référence maladies rares (CRMR) dédiés aux maladies hémorragiques constitutionnelles, à la mucoviscidose et à la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du neurone moteur.
Mots-clés : labellisation ; maladies rares ; établissement de santé ; centre de référence ; filière de santé ; centre de ressources et de compétences ; maladies hémorragiques constitutionnelles ; SLA ; mucoviscidose
Textes de référence : <ul style="list-style-type: none"> - Code de la sécurité sociale, Article L. 162-22-13 - Circulaire DGS/DH/DSS n°097-142 du 24 février 1997 relative à l'organisation des soins aux hémophiles et aux patients atteints d'autres troubles héréditaires de la coagulation. - Circulaire DGS/DHOS n°2001 relative au suivi national des personnes atteintes de maladies hémorragique dues à des déficits héréditaires en protéines coagulantes et à l'organisation des centres de traitement de l'hémophilie. - Circulaire DHOS/O/DGS/SD5/2001 n° 502 du 22 octobre 2001 relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose - Circulaire DHOS/O/DGS/SD5/DGAS n°2002-229 du 17 avril 2002 relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients souffrant de sclérose latérale amyotrophique. - 2^{ème} Plan national maladies rares (2011-2016) - Instruction n° DGOS/PF2/2013/306 du 29 juillet 2013 relative à la structuration des filières de santé maladies rares - Rapport d'évaluation du volet recherche, 2^{ème} Plan national maladies rares 2011-2014, Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur, décembre 2015 - Instruction n° DGOS/PF4/11 du 11 janvier 2016 relative aux missions et périmètres des centres de référence maladies rares, centres de compétences et filières de santé dans le domaine des maladies rares ; - Rapport d'évaluation du 2^{ème} Plan national maladies rares, Haut conseil de la santé publique, mai 2016.
Diffusion : les établissements de santé doivent être destinataires de cette instruction, par l'intermédiaire des agences régionales de santé (ARS)

I- INTRODUCTION

Une maladie rare touche un nombre restreint de personnes, à savoir moins d'une personne sur 2 000 en population générale selon la définition retenue en Europe dans le cadre de la législation sur le médicament orphelin¹.

La clarification de la structuration de la prise en charge des maladies rares en France constitue un enjeu majeur du 2^{ème} Plan national maladies rares (PNMR), contribuant à la pérennisation de l'excellence française dans ce domaine, et sert de socle au 3^{ème} PNMR en cours d'élaboration.

La labellisation tend à actualiser la liste de ces CRMR. Elle vise à reconnaître leurs sites coordonnateurs et leurs sites constitutifs. Elle est étendue aux centres de ressources et de

¹ Règlement (CE) no 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins

compétences (CRC), qui se trouveront ainsi identifiés en lien avec leur CRMR de rattachement. Dans le cas des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHC), ces derniers se substituent aux centres régionaux de traitement de l'hémophilie (CRTH) qui doivent être compétents pour chacune des trois pathologies identifiées.

Ainsi, un CRMR est ici défini comme un « réseau », comprenant un site coordonnateur, un ou plusieurs site(s) constitutif(s) le cas échéant, et un ou plusieurs CRC.

La présente procédure vise à labelliser 5 CRMR :

- **1 CRMR Mucoviscidose**
- **1 CRMR Sclérose latérale amyotrophique (SLA)** et autres maladies du neurone moteur
- **3 CRMR Maladies hémorragiques constitutionnelles (MHC)** : 1 CRMR Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation, 1 CRMR Maladie de Willebrand, 1 CRMR Pathologies plaquettaires constitutionnelles.

Au moment de la candidature, les qualifications et équipements requis par le présent appel à projets doivent exister.

Au terme de l'appel à projets, tout établissement de santé prétendant être éligible à un financement au titre des missions d'intérêt général (MIG) dédiées devra être le siège d'un site coordonnateur ou constitutif ou CRC d'un CRMR.

Pour chacun des CRMR, la filière de santé maladie rare (FSMR) concernée contribue à garantir un continuum entre les différents acteurs qui y sont impliqués, à échanger, mutualiser et fédérer toutes les actions qui contribuent à une meilleure prise en charge des personnes malades. Le dossier de candidature du CRMR doit comporter l'avis de la FSMR de rattachement, c'est-à-dire la FSMR recouvrant la maladie rare ou le groupe de maladies rares du CRMR candidat. Cet avis a un caractère consultatif.

II- MODALITES DE SOUMISSION DES DOSSIERS ET SELECTION DES CANDIDATURES

A. Modalités de soumission des dossiers

Tous les établissements de santé sont concernés par le présent appel à projets.

Un seul dossier de candidature par projet de CRMR doit être constitué. Il doit être composé comme suit :

- Un volet de présentation générale du CRMR ;
- Un volet pour le site coordonnateur ;
- Un volet pour chaque site constitutif ;
- Un volet pour chaque CRC.

Pour chaque candidature de CRMR, l'établissement siège du site coordonnateur candidat pilote l'ensemble de la réponse du CRMR et transmet par voie électronique uniquement le dossier complet de candidature de ce réseau à la direction générale de l'offre de soins (DGOS) ainsi qu'à l'agence régionale de santé (ARS) dont il dépend.

Les pièces suivantes doivent être jointes au dossier :

- Le dossier de candidature sous format Excel, à télécharger à l'adresse : <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/appel-a-projets-labellisation-crmr>
- Une cartographie du CRMR ;
- Un courrier co-signé médecin responsable– directeur d'établissement **pour chaque site** coordonnateur, site constitutif et CRC ;
- Le CV au format court de chaque responsable de site (site coordonnateur, site(s) constitutif(s), CRC) ;
- La déclaration publique d'intérêt dûment complétée de chaque responsable de site coordonnateur ou constitutif ;
- Le cas échéant, les lettres de soutien des associations de personnes malades ;
- L'avis consultatif de la FSMR concernée.

Les dossiers de candidatures sont à transmettre à la DGOS impérativement sous forme électronique, avant le :

14 septembre 2017, 23h59 à l'adresse DGOS-labellisation-CRMR@sante.gouv.fr

B. Conditions de recevabilité des candidatures

- Le respect des modalités de soumission des dossiers.
- Un CRMR candidat a nécessairement un et un seul site coordonnateur.
- Pour les maladies hémorragiques constitutionnelles, le site coordonnateur d'un CRMR ne peut être site constitutif d'un autre CRMR. De la même façon, un site ne peut pas être constitutif pour deux pathologies. Un site candidat pour devenir coordonnateur ou constitutif de l'un des trois CRMR peut également candidater comme CRC-MHC, s'il est compétent dans les deux autres pathologies. En effet, un CRC-MHC est obligatoirement rattaché aux 3 CRMR MHC et prend en charge les patients pour 3 groupes de pathologies concernés.
- Un CRMR doit assurer l'ensemble des 5 missions des centres de référence, rappelées dans l'instruction ministérielle en date du 11 janvier 2016, et plus largement répondre aux critères définis dans cette instruction².
- Chacun des sites (site coordonnateur, site(s) constitutifs, CRC) d'un CRMR candidat a obligatoirement une activité clinique³, et doit être identifié comme unité fonctionnelle ou de gestion.

² Chacun des sites d'un CRMR (site coordonnateur, site(s) constitutif(s), CRC) assure les missions qui lui incombent selon les termes de l'instruction du 11 janvier 2016

³ On entend par « activité clinique » la prise en charge des patients et le suivi tout au long de leur maladie.

- Chacun des sites (site coordonnateur, site(s) constitutifs, CRC) d'un CRMR candidat doit comprendre une équipe hospitalière assurant une prise en charge pluridisciplinaire et pluri professionnelle.
- Tous les sites du CRMR, dont les CRC, s'organisent pour permettre une réponse appropriée aux problèmes médicaux des patients 24h/24h, 7j/7j.
- Tous les sites du CRMR Mucoviscidose doivent renseigner le registre français de la mucoviscidose. Tous les sites du CRMR MHC, dont les CRC-MHC, s'engagent à renseigner le registre France Coag.
- Le CRMR s'appuie sur une organisation assurant une couverture nationale.

C. Conditions d'éligibilité des candidatures.

C.1. Organisation d'un CRMR

Si la candidature comprend un site constitutif en complément du site coordonnateur, il convient de justifier son existence :

- Soit, il apporte une complémentarité d'expertise, de recours, de recherche ou de formation pour une ou des maladie(s) rare(s) ou une forme phénotypique particulière dans le périmètre du CRMR ;
- Soit, il permet d'assurer la prise en charge pédiatrique ou adulte complémentaire de celle du site coordonnateur et de structurer ainsi la liaison pédiatrie-adulte ;
- Soit, il a les mêmes activités d'expertise, de recours, de recherche ou de formation que le site coordonnateur mais la prévalence légitime son existence et l'organisation territoriale proposée.

C.2. Seuils d'activité

Pour garantir un haut niveau d'expertise et d'excellence dans la prise en charge des patients atteints de maladies rares en France, des seuils minimaux d'activité sont requis. Pour les missions de recours et de recherche, ils sont à considérer pour chaque pathologie concernée par la candidature (mucoviscidose ou SLA ou hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation ou maladie de Willebrand ou pathologies plaquettaires constitutionnelles). Chacun des sites composant un CRMR doit respecter les seuils d'activité qui lui sont applicables.

La mission de recours est valorisée par les consultations et/ou hospitalisations de jour (HDJ), la file active, les programmes d'éducation thérapeutiques (ETP) autorisés par l'ARS et par les partenariats avec l'Outre-mer. Des seuils minimum sont fixés pour cette mission.

- Pour les candidatures concernant la ***mucoviscidose*** :

Des seuils minimum sont fixés pour cette mission : un site coordonnateur doit comptabiliser au minimum 300 consultations médicales et/ou hospitalisations de jour (HDJ) par an concernant directement la mucoviscidose ET avoir une file active⁴ de 150 patients au minimum. Un site constitutif doit comptabiliser au minimum 150 consultations médicales et/ou HDJ ET avoir une file active de 75 patients minimum concernant directement la mucoviscidose.

- Pour les candidatures concernant la ***SLA et autres maladies du neurone moteur*** :

Des seuils minimum sont fixés pour cette mission : un site coordonnateur doit comptabiliser au minimum 400 consultations médicales et/ou hospitalisations de jour (HDJ) par an concernant directement la SLA ET avoir une file active⁴ de 200 patients au minimum. Les mêmes seuils s'appliquent à un site constitutif.

- Pour les candidatures concernant l'***hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation*** ou de la ***maladie de Willebrand*** :

Un site coordonnateur doit comptabiliser au minimum 600 consultations médicales et/ou hospitalisations de jour (HDJ) par an, ET avoir une file active⁴ de 400 patients au minimum, ET avoir effectué au moins 200 visites dans le registre France Coag sur l'année 2015.

Un site constitutif doit comptabiliser au minimum 450 consultations médicales et/ou HDJ, ET avoir une file active de 300 patients minimum, ET avoir effectué au moins 150 visites dans le registre France Coag sur l'année 2015.

- Pour les candidatures concernant les ***pathologies plaquettaires constitutionnelles*** :

Un site coordonnateur doit comptabiliser au minimum 400 consultations médicales et/ou hospitalisations de jour (HDJ) par an, ET avoir une file active⁴ de 200 patients au minimum.

Un site constitutif doit comptabiliser au minimum 150 consultations médicales et/ou HDJ, ET avoir une file active de 100 patients minimum.

La **mission de recherche** est valorisée au travers des activités d'investigation (en tant qu'investigateur coordonnateur et/ou de participation à des projets de recherche (en lien direct avec le domaine d'expertise du CRMR concerné), de publications (liées aux projets de recherche en lien direct avec le domaine d'expertise du CRMR concerné).

Des seuils minimum sont fixés pour cette mission : un site coordonnateur doit être investigateur principal pour, au minimum, deux projets de recherche clinique ou fondamentale financés au cours des 5 dernières années, en lien direct avec le domaine

⁴ La file active correspond au nombre de patients vus en consultation ou en hospitalisation de jour au moins une fois dans l'année

d'expertise du CRMR concerné. Un site constitutif doit être investigateur principal pour, au minimum, un projet de recherche clinique ou fondamentale financé au cours des 5 dernières années, en lien direct avec le domaine d'expertise du CRMR concerné.

La **mission d'expertise** n'est pas soumise à des seuils minimaux. Elle est valorisée par l'élaboration et/ou contribution à l'élaboration de guides de bonnes pratiques, protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS), l'implication dans des groupes de travail nationaux, européens ou internationaux (guidelines, bases de données, etc.), la participation à la mise en place de la banque nationale de données maladies rares (BNDMR).

La **mission d'enseignement et de formation** n'est pas soumise à des seuils minimaux. Elle est notamment valorisée par les enseignements dans le cadre de diplômes universitaires (DU) ou interuniversitaires (DIU).

La **mission de coordination** n'est pas soumise à des seuils minimaux. Elle est valorisée par la mise en place et l'animation d'un réseau de soins et l'organisation de la prise en charge médico-sociale par le site coordonnateur (notamment, la communication, l'élaboration et la mise en œuvre d'un plan d'actions et les liens avec la FSMR) ; les sites constitutifs participent à cette mission. Cette mission est également valorisée par les actions réalisées avec les associations de personnes malades qui doivent être décrites.

C.3. Centres de ressources et de compétences (CRC)

- Pour la ***mucoviscidose*** :

Un CRCM rattaché au CRMR doit avoir une file active d'au moins 50 patients et une expertise reconnue par le coordonnateur. Les CRCM participent à la mission de coordination du CRMR, ceci relativement aux réseaux de soins, formalisés ou non, qu'ils animent. Ils ont pour but l'amélioration du pronostic et de la qualité de vie des malades en privilégiant le maintien à domicile et en organisant la continuité de soins de qualité de l'hôpital à la ville.

- Pour la ***SLA et autres maladies du neurone moteur*** :

Un CRC rattaché au CRMR doit avoir une file active d'au moins 50 patients et une expertise reconnue par le coordonnateur. Les CRC participent à la mission de coordination du CRMR. Ils ont pour but l'amélioration du pronostic et de la qualité de vie des malades en privilégiant le maintien à domicile et en organisant la continuité de soins de qualité de l'hôpital à la ville.

- Pour les ***maladies hémorragiques constitutionnelles*** :

Un CRC rattaché à un CRMR doit comptabiliser au minimum 150 consultations et/ou hospitalisations de jour (HDJ) par an, ET avoir une file active d'au moins 100 patients sur les 3 pathologies prises en charge, ET avoir effectué au moins 50 visites dans le registre France Coag sur l'année 2015. Leur expertise reconnue par les coordonnateurs des CRMR de rattachement.

Néanmoins, par exception, la candidature d'un CRC n'atteignant pas les seuils définis ci-dessus pourra être examinée s'il justifie de la nécessité motivée d'un maillage territorial spécifique.

Pour les 3 CRMR, dans le cadre d'un maillage territorial adéquat, les CRC participent à la mission de coordination des structures d'appui et de proximité – et notamment des centres de traitement des MHC - qu'ils devront décrire dans le dossier de candidature.

D. Evaluation des candidatures

L'évaluation des candidatures sera appréciée dans un premier temps par un groupe d'experts composés de 3 membres. Elle sera effectuée à l'aide d'une grille d'évaluation portant sur les différentes missions des CRMR et des CRC qui leur sont rattachés.

Chaque groupe d'experts sera composé de (I) un clinicien dans le domaine des maladies rares, (II) un chercheur ou enseignant-chercheur et (III) un référent dans l'organisation des parcours de soins.

La DGOS, la DGS et la DGRI réuniront ensuite un jury composé de 10 membres : un président et un vice-président, lesquels sont à la fois cliniciens et enseignants-chercheurs, un directeur d'hôpital, un représentant des ARS, un doyen de faculté de médecine, un membre du Haut conseil de la santé publique (HCSP), un membre du Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES), un représentant d'association de personnes malades et deux animateurs de FSMR.

Les membres du jury concernés par une candidature de CRMR ou impliqués dans la FSMR concernée ne participeront pas aux délibérations et ne se prononceront sur aucune candidature rattachée à la FSMR.

Chaque expert ou membre du jury remettra à la DGOS sa déclaration publique d'intérêts dûment complétée avant de participer aux réunions.

La DGOS assurera le secrétariat de ce jury.

Le jury pourra ne pas retenir en l'état une candidature de CRMR et formuler une proposition de réorganisation à la DGOS.

E. Décision de labellisation, de suivi et de renouvellement

La décision de labellisation des CRMR sera prise par la DGOS, en accord avec la DGS et la DGRI. La labellisation sera valable **5 ans**.

L'instruction n° DGOS/PF4/11 du 11 janvier 2016 relative aux missions et périmètres des CRMR, CCMR et FSMR détaille certaines procédures en vigueur quant au suivi des modifications pouvant intervenir durant cette période.

Des modalités de suivi seront mises en place.

Le non-respect de ces modalités de suivi par le CRMR labellisé ou, par l'un de ses sites, pourra entraîner la suspension provisoire ou définitive de tout ou partie du financement, voire le retrait de la labellisation.

F. Notification, publication et diffusion

Les décisions seront notifiées aux établissements sièges des différents sites du CRMR (site coordonnateur, site constitutif(s), CRC).

Un arrêté détaillant la liste des sites reconnus sera publié.

G. Modalités de financement

Les établissements sièges des sites coordonnateur et constitutif(s) des CRMR et des CRC labellisés sont éligibles à une mission d'intérêt général (MIG) dédiée.

Pour la ministre et par délégation

signé

Cécile COURREGES
Directrice générale de l'offre de soins

Pour la ministre et par délégation

signé

Pierre RICORDEAU
Secrétaire général
des ministères chargés des affaires sociales

Pour la ministre et par délégation

signé

Benoît VALLET
Directeur général de la santé

Pour la ministre et par délégation

signé

Alain BERETZ
Directeur général
de la recherche et de l'innovation