

## Programme d'Investissements d'Avenir

### Appel à manifestations d'intérêt

#### « ACCELERER LA RECHERCHE ET L'INNOVATION SUR LES MALADIES RARES GRACE AUX BASES DE DONNEES »

#### Sélection 2021

#### Compte-rendu des 3 sessions de travail du jury

7 mai 2021 – 14 & 15 juin 2021 – 5 au 7 juillet 2021

### 1. Participants aux réunions

La liste des membres du jury est donnée en Annexe 1.

Étaient présents pour l'ANR, dans leur fonction d'assistance au jury : Virginie Joulin en tant que responsable scientifique, Federica De Marco en tant que chargée de projets scientifiques.

### 2. Dossiers reçus et recevabilité

Après examen des 49 projets déposés, 48 ont été confirmés recevables pour une évaluation.

Les 48 projets ont répondu aux critères de recevabilité définis dans le texte de l'appel et ont poursuivi le processus d'évaluation.

### 3. Composition du jury

Le jury était composé de 23 membres étrangers, choisis pour leur expérience dans le domaine des Maladies Rares, avec des compétences et expertises allant de la recherche académique à la recherche clinique, et dans tous les domaines qui caractérisaient l'AMI Maladies Rares (ex. cliniciens, généticiens, biologistes, épidémiologiste, bio-informaticiens, statisticiens, chercheurs, scientifiques des données, etc.).

La présidence et les deux vice-présidences (VP) ont été assurées par Mme la Pr. Clara van Karnebeek (*Departments of Pediatrics and Clinical Genetics, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands*), Mme la Dr. Annick Raas-Rothschild (*Institute for Rare Diseases, Sackler School of Medicine & Tel Aviv University, Israel*) et M. le Pr. Klaus Berger (*Institute of Epidemiology and Social Medicine, University of Münster, Germany*). A noter que tous les membres du comité de sélection ayant accepté de participer à l'évaluation des projets ont signé un Accord de Confidentialité et qu'aucun d'entre eux ne présentait un conflit d'intérêt avec des équipes de recherche françaises au moment de la constitution du comité. Cependant un potentiel conflit d'intérêt a été déclaré au cours de la première réunion du jury. Ainsi, selon les règles d'usage à l'ANR, la personne concernée n'a pas eu accès au dossier et était absente au moment des discussions portant sur le projet avec risque de conflit d'intérêt.

Pour quelques projets il a été proposé de solliciter un ou plusieurs experts externes, afin d'apporter un avis complémentaire, jugé nécessaire par les membres du jury.

Les experts externes ont été choisis pour leur spécialisation thématique par rapport aux projets attendus. Tout comme les membres du jury, les experts externes ont signé un Accord de

Confidentialité. Aucun des experts externes ne présentaient de risque de conflit d'intérêt pour le projet qui leur était attribué.

#### **4. Documents fournis aux membres du jury et aux évaluateurs externes**

Chaque membre du jury, informé des enjeux de l'AMI, a eu accès : (i) au texte complet de l'appel à projets (version anglaise), (ii) aux dossiers concernant les projets qui lui avaient été attribués, soit : les projets scientifiques, les annexes complémentaires, les listes des publications des partenaires du consortium, les CV des porteurs de projet, les annexes financières et les lettres d'engagement des partenaires, des CRMR (Centre de Référence Maladies Rares), des FSMR (Filière de Santé Maladies Rares) et/ou des ERN (*European Reference Network*) affiliés aux projets. La Présidente et les deux Vice-Présidents avaient accès à l'intégralité des documents déposés sur la plateforme par les porteurs de projet.

Après la 1<sup>ère</sup> réunion, chaque membre du jury a eu accès (i) aux évaluations rendues par les experts externes concernant leurs dossiers, et (ii) lors de la deuxième session du comité, à l'intégralité des dossiers des projets et des rapports des autres membres du jury.

Outre le texte de l'appel à projets lui-même, les experts externes, quant à eux, avaient uniquement accès au projet qu'ils avaient à évaluer.

#### **4. Processus d'évaluation et son déroulement**

##### ***a. Déroulement de la première réunion du jury (7 mai 2021)***

Le jury s'est réuni une 1<sup>ère</sup> fois le 7 mai 2021 pour organiser la répartition des dossiers et fixer les règles de fonctionnement du processus de sélection. En raison de la crise sanitaire liée au Covid-19, le comité s'est déroulé en ligne via l'application Webex.

Précédemment à cette 1<sup>ère</sup> réunion, chaque membre du jury a eu la possibilité de tester l'outil Webex afin de vérifier la connexion et de s'assurer de leur maîtrise de l'outil.

Des représentants du SGPI et du MESRI ont fait, en ouverture de séance, une présentation orale du PIA (Programme d'Investissements d'Avenir) et de l'action Maladies rares aux membres du jury (déjà bien informés des dispositifs grâce à une documentation écrite diffusée préalablement à leur attention), et ont répondu aux questions posées par les membres du jury.

L'ensemble des membres du jury avait pris connaissance de tous les projets au préalable, notamment au travers des résumés fournis par les candidats, et ont pu se positionner sur les projets qu'ils pouvaient évaluer, selon leurs compétences (envoi des résumés à tous les membres le 30 avril, soit 1 jour après la clôture de la soumission de l'AMI et 7 jours avant leur 1<sup>ère</sup> réunion).

Pour chaque projet, un binôme de rapporteurs a été désigné parmi les membres du jury. Le cas échéant, les membres du comité pouvaient également demander une expertise externe au comité. Ainsi, un 3<sup>ème</sup> voire un 4<sup>ème</sup> expert étranger a été désigné pour 9 projets. Il a été convenu que chaque projet bénéficierait d'un minimum de deux pré-rapports écrits réalisés indépendamment par le binôme de rapporteurs. Chaque membre du jury a été amené à évaluer en moyenne cinq projets, permettant ainsi une base de comparaison inter-projets satisfaisante à ce niveau.

##### ***b. Organisation générale du travail***

Chaque membre du comité avait un mois pour analyser les projets qui lui étaient attribués et rédiger un pré-rapport destiné à la séance de délibération (réunion de juin). Ces évaluations devaient se

focaliser sur les 4 points essentiels énoncés dans l'appel à projets, et qui formaient les trames du document de soumission et de la grille d'évaluation.

Pour mémoire :

1) Qualité du projet de recherche : - Pertinence de la proposition au regard du ou des objectifs visés ; - Clarté des objectifs et des hypothèses de recherche ; - Qualité des données préliminaires soutenant les hypothèses de recherche ; - Caractère novateur, originalité, positionnement par rapport à l'état de l'art.

2) Qualité de la base de données : - Capacité de la base de données à répondre aux enjeux du projet de recherche ; - Pertinence de la méthodologie ; - Potentiel de réutilisation de la base de données associée au programme de recherche ; - Faisabilité en termes de recrutement du nombre de patients nécessaires ; - Adéquation entre la nature et le volume de données et le projet proposé ; - Faisabilité et disponibilité des outils nécessaires ; - Implication des patients dans le registre des maladies et implication des associations de patients.

3) Organisation et qualité du consortium pour la bonne exécution du projet : - Compétence, expertise et implication du responsable scientifique et technique et des partenaires ; Gestion des risques scientifiques et stratégie d'atténuation potentielle (le cas échéant) ; Adéquation des moyens mis en œuvre et demandés aux objectifs du projet ; - Indicateurs précoces (à 6 et 12 mois) et dispositifs de suivi du projet scientifique et de la base de données sur lesquels il s'appuie seront proposés pour pouvoir juger la mise en place du projet et mesurer la réalisation effective des objectifs ; - Pertinence du consortium envisagé : Qualité et complémentarité du consortium scientifique - Implication des différents acteurs - Processus de collaboration envisagé.

4) Impact et conséquences du projet, incluant les études ancillaires : - Impact scientifique et sociétal ; - Stratégie de diffusion et de valorisation des résultats y compris promotion de la culture scientifique ; - Résultats axés sur le patient ; - Actions de transfert de technologie et d'innovation.

Pour chacune de ces rubriques, les rapporteurs devaient faire ressortir les points forts et les points faibles du projet. Des notes d'évaluation devaient être attribuées pour chaque critère d'évaluation ainsi qu'une appréciation générale allant de A+ (*Outstanding*) à C (*Poor*). Les membres devaient déposer leurs pré-rapports sur le site de l'ANR jusqu'à une date définie. A partir de cette date et une fois tous les rapports déposés, tous les membres pouvaient consulter les rapports des autres membres du jury en préparation de la deuxième session.

Les experts externes ont remis un rapport écrit selon la même grille d'évaluation que les membres du comité, et toutes les expertises externes sollicitées ont été transmises dans les délais.

### ***c. Déroulement des évaluations (14 & 15 juin 2021)***

Le comité s'est réuni en visioconférence les 14 et 15 juin 2021 pour discuter des projets sur la base des évaluations internes et externes et définir la liste des projets qu'il souhaitait auditionner. Pour chaque journée de réunion, les discussions se déroulaient parallèlement en deux sous-jurys, chacun étant présidé par un des deux vice-présidents. Au total 6 sous-jurys différents ont été constitués, évitant un biais dans les discussions et donc un biais dans la sélection des projets. La présidente est passée à son gré dans l'un ou l'autre des sous-jurys, afin d'apprécier l'homogénéité des débats et d'analyses des critères de sélection.

Pour chacun des projets, une présentation a été faite par le rapporteur R1 sur la base de son propre rapport puis par le rapporteur R2 ; les rapports des experts externes ont à leur tour été présentés par le/la vice-président(e).

Une discussion a suivi parmi les membres, à l'issue de laquelle une décision a permis de pré-affecter chaque projet dans une des 3 catégories suivantes :

1- A (projet sélectionné pour audition)

2- B (projet nécessitant un second tour de table avec l'ensemble du jury avant décision finale pour audition)

3- C (projet non sélectionné pour audition)

A l'issue de ces 2 jours, et après reprise des discussions en formation plénière, l'ensemble des membres du comité a repris les discussions pour chaque projet classé B. Finalement un consensus robuste a été atteint, après discussion libre entre rapporteurs et membres, et le comité, souhaitant offrir une chance au plus grand nombre de projets, a établi une liste définitive de 19 projets à auditionner.

#### ***d. Déroulement des auditions (5 au 7 juillet 2021)***

Les auditions se sont déroulées du 5 au 7 juillet 2021, en mode hybride, 6 membres en présentiel (dont la présidente et les 2 vice-présidents) et 17 membres en visioconférence.

Les 19 porteurs de projets retenus pour audition ont immédiatement été prévenus par courriel de leur sélection avec proposition d'un horaire de passage. Les porteurs ont également été prévenus des modalités de déroulement de cette audition (durée de la présentation et du temps de questions, nombre de personnes pouvant participer à la présentation, recommandations sur les attentes du jury, en particulier pour la présentation).

Les 29 porteurs pour lesquels le projet n'a pas été retenu pour audition ont également été immédiatement prévenus de la décision du jury par courriel.

Après lecture des 19 projets sélectionnés pour audition, tous les membres devaient préparer une liste de questions spécifiques pour chaque projet, portant principalement sur des points sur lesquels chacun d'eux aimerait davantage de précisions. Un panel de questions générales à poser à chaque porteur a également été préparé de façon consensuel. L'ANR s'est chargée de compiler les questions pour chaque projet et de les laisser à la disposition de chacun.

##### *Déroulement de l'audition (5 au 7 juillet)*

Précédemment aux auditions, des tests de l'outil Webex ont été effectués avec chaque porteur de projet (plus ses collaborateurs) afin de vérifier la connexion de chacun et de s'assurer de leur maîtrise de l'outil, notamment le partage d'écran et le déroulement d'un diaporama.

Les 19 projets présélectionnés ont été auditionnés. Le membre du jury en potentiel conflit d'intérêt est sorti de la salle virtuelle et n'a pas participé ni aux discussions, ni aux notations ni aux votes sur le projet concerné.

Les auditions se déroulaient de la manière suivante : environ 50 minutes par projet dont 10 minutes de présentation par le porteur du projet (accompagné par maximum 2 membres du consortium), 25 minutes d'échanges entre le jury, le porteur du projet et ses accompagnants, suivies de 15-20 minutes de délibération préliminaire du jury (en l'absence des représentants du projet). Chaque membre du comité donnait une appréciation (A, B ou C) et devait justifier son choix.

Après chaque journée : discussion sur chaque projet auditionné avec la possibilité de modifier sa note d'appréciation.

L'ensemble des projets (retenus ou non au financement) a fait l'objet d'un rapport résumant les points forts et les points faibles du projet, ainsi que les améliorations possibles.

## 5. Résultats

Après l'audition de tous les projets, le jury a délibéré et décidé à l'unanimité du classement final des projets : 11 projets ont été proposés au financement et une liste complémentaire de 2 projets a été proposée au financement dans le cas où des fonds supplémentaires pouvaient être trouvés.

La liste complète des projets proposés pour le financement, par le jury, au Comité de pilotage de « Maladies rares : Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données » est donnée en Annexe 2.

## 6. Bilan général de la sélection du PPR MRB

La première édition de l'appel « Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données » a été publiée en décembre 2020 pour une date de soumission des projets et des lettres d'engagement le 22 avril 2021 (date reportée au 29 avril pour la soumission des projets et au 4 mai pour la soumission des lettres d'engagement, vu les difficultés liées à la pandémie Covid-19). Cet AMI a ainsi permis de sélectionner 11 projets pour une dotation attribuable d'environ 15,19 M€ (sur un montant global de l'AMI MR de 16M€, dont environ 10% de cette somme étant consacré à l'hébergement des bases de données par France Cohortes), les candidatures étaient ouvertes à tous les établissements de recherche et d'enseignement supérieur.

Pour chacun des 48 projets, les rapports détaillés qui ont été adressés aux porteurs de projet, ont été rédigés suivant un format standard et sont une synthèse des avis initiaux des deux rapporteurs, des expertises externes, et des délibérations collectives du jury sur le projet.

## Remarques et recommandations

Le jury considère que cet AAP est une excellente initiative de soutien à la recherche sur les Maladies Rares et pour le développement des bases de données qui répondent aux principes FAIR (Faciles à trouver ; Accessibles ; Interopérables ; Réutilisables).

Le jury considère que le processus de sélection a pu se dérouler correctement, en dépit des difficultés posées par la pandémie de Covid-19. Enfin, étant donné la durée des projets (6 ans) et l'optique de pérennisation des bases de données, le jury a proposé de réaliser une évaluation des projets à mi-parcours.

## Annexe 1 - Composition du jury

### Présidente

**Pr. Clara van Karnebeek**  
University of Amsterdam, Amsterdam,  
Netherlands

### Vice-Présidents

**Dr. Annick Raas-Rothschild**  
Edmond & Lily Safra Children Hospital,  
Sheba-Tel Hashomer Medical Center, Tel-  
Aviv, Israel

**Pr. Klaus Berger**  
University of Münster, Institute of  
Epidemiology and Social Medicine,  
Münster, Germany

### Membres

**Dr. Angela Genge**  
McGill University, Montreal, Canada

**Pr. Bernd Wollnik**  
University of Göttingen, Institute of  
Human Genetics, Göttingen, Germany

**Pr. Catherine Laprise**  
Université du Québec à Chicoutimi,  
Department of Basic Sciences, Chicoutimi,  
Canada

**Pr. Celia Greenwood**  
McGill University, Lady Davis Institute  
for Medical Research, Montreal, Canada

**Pr. Christopher McMaster**  
Dalhousie University, CIHR Institute of  
Genetics, Halifax, Canada

**Dr. Davide Pareyson**  
IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta,  
Milan, Italy

**Pr. Elisabeth Bendstrup**  
Aarhus University and Aarhus University  
Hospital, Aarhus, Denmark

**Pr. Encarna Guillen-Navarro**  
Universidad de Murcia, Clinical Genetics  
and Rare Diseases, Murcia, Spain

**Pr. Ephrat Levy-Lahad**  
Hebrew University and Shaare Zedek  
Medical Center, Jerusalem, Israel

**Pr. Efstathios Kastritis**  
Department of Clinical Therapeutics,  
School of Medicine, Athens, Greece

**Dr. Francesc Palau**  
Institute for Rare Childhood Disorders  
(IPER), Barcelona, Spain

**Pr. Jan Friedman**  
University of British Columbia,  
Department of Medical Genetics,  
Vancouver, Canada

**Dr. Joaquin Dopazo**  
Computational Systems Medicine - Centro  
de Investigación Biomédica en Red de  
Enfermedades Raras (CIBERER), Sevilla,  
Spain

**Pr. Julia Skokowa**  
University Hospital Tübingen, Tübingen  
Germany

**Pr. Katja Lohmann**  
University of Lübeck, Institute of  
Neurogenetics, Lübeck, Germany

**Pr. Natasa Przulj**  
Barcelona Supercomputing Center,  
Barcelona, Spain

**Pr. Peter Krawitz**  
University of Bonn, Bonn, Germany

**Dr. Philippe Rocca-Serra**  
University of Oxford, Department of  
Engineering Science, Oxford e-Research  
Centre, Oxford, UK

**Dr. Robert Hufnagel**  
National Institutes of Health (NHI),  
National Eye Institute (NEI), Bethesda,  
US

**Dr. Sabina Gainotti**  
National Center for Rare Diseases &  
Bioethics Unit, National Institute of  
Health, Rome, Italy

## Annexe 2 – Liste projets proposés au financement

Liste des projets retenus pour la phase de dialogue avec l'infrastructure France Cohortes

| Acronyme & Titre du projet   | Responsable(s) scientifique et technique      | Etablissement coordinateur |
|--|---|----------------------------|
| <b>BANCCO+</b><br>Une base de CNV pour réduire l'errance diagnostic, identifier de nouveaux de gènes et accroître nos connaissances sur le génome humain.  | Pr. Damien SANLAVILLE                         | Hospices Civils de Lyon    |
| <b>CDE.AI</b><br>L'Intelligence artificielle au service des sets de données minimales pour les maladies rares.   | Pr. Guillaume ASSIE et Dr. Anne-Sophie JANNOT | AP-HP                      |
| <b>ECYSCO</b><br>Cohorte européenne de cystinose : nouveaux biomarqueurs et nouvelles approches thérapeutiques.  | Dr. Aude SERVAIS et Pr. Patrick NIAUDET       | AP-HP                      |
| <b>FACES 4 Kids</b><br>FACE and SKULL for Key Innovative Data Science. Une base de données de phénotypage profond des anomalies craniofaciales au cours du développement.  | Pr. Stanislas LYONNET                         | Institut IMAGINE           |
| <b>FG-COALS</b><br>Etude de cohorte franco-germanique sur les facteurs associés à la perte de poids dans la sclérose latérale amyotrophique : leur signification physiopathologique et les cibles thérapeutiques qui en découlent. | Pr. Philippe COURATIER et Dr. Luc DUPUIS      | CHU Limoges                |
| <b>MITOMICS</b><br>Base de données pour les maladies mitochondriales : une approche multi-OMICS intégrative.   | Pr. Vincent PROCACCIO et Pr. Sylvie BANNWARTH | Université d'Angers        |
| <b>PAMPERO</b><br>Vers une médecine personnalisée dans une maladie vasculaire génétique rare : la maladie de Rendu-Osler.  | Dr. Sophie DUPUIS-GIROD                       | Hospices Civils de Lyon    |

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
| <p><b>PROGRESS FSHD</b><br/>         Evaluation à distance et intelligence artificielle pour valider de nouvelles mesures, des biomarqueurs et des nouvelles cibles thérapeutiques pour la dystrophie musculaire facio-scapulohumérale.</p>                                     | <p>Pr. Sabrina SACCONI</p>                               | <p>CHU Nice</p>      |
| <p><b>RaReTiA</b><br/>         Création d'un entrepôt de données Maladies Rares de l'œil (FREDD) : RaReTiA un pilote en intelligence artificielle pour les rétinopathies pigmentaires.</p>  | <p>Pr. Hélène DOLLFUS</p>                                | <p>INSERM</p>        |
| <p><b>RASORES</b><br/>         Approches précliniques du traitement des patients atteints de RASopathie par une approche multiomique de leur physiopathologie à partir d'une cohorte de patients décrite et annotée de manière approfondie dans un registre européen dédié.</p> | <p>Pr. Alain VERLOES et<br/>         Pr. Hélène CAVE</p> | <p>AP-HP</p>         |
| <p><b>TransEAsome</b><br/>         Devenir à long terme de l'atrésie de l'œsophage : profils transomiques à l'adolescence.</p>  | <p>Pr. Frédéric GOTTRAND</p>                             | <p>CHRU de Lille</p> |