

TRT-5

Commentaires et propositions sur le projet de révision de la Loi Huriet-Sérusclat

Chapitre II : « recherches biomédicales » du projet de loi relatif à la politique de santé publique.

Groupe interassociatif TRT-5

Le gouvernement a présenté un projet de loi relatif à la politique de santé publique qui modifie, dans le Chapitre II de son Titre IV, les dispositions relatives à la recherche biomédicale qui étaient précédemment définies dans la loi Huriet-Sérusclat de 1988. Fort de l'expérience acquise dans le domaine de la recherche médicale sur le sida depuis 1992, le TRT-5, groupe inter-associatif de huit associations de lutte contre le sida, souhaite aujourd'hui proposer des analyses et des amendements à ce projet de loi afin que la protection des droits des personnes atteintes soit l'enjeu majeur de cette réforme. Ces neuf propositions d'amendements ont été repris par le Collectif Inter-associatif Sur la Santé (CISS). Elles traduisent notre volonté de faire en sorte que cette réforme permette d'améliorer les droits et la protection des personnes atteintes et de répondre aux exigences démocratiques de transparence.

Contenu

Introduction aux amendements, avis et commentaires	p.2
1 - Les études non-interventionnelles	p.3
2 - Le bénéfice pour les personnes incluses	p.5
3 - La transparence de la recherche	p.9
4 - Les modalités de prise en charge au terme de la recherche	p.11
5 - Le rendu des résultats individuels	p.13
6 - Les comités spécialisés à compétence nationale	p.14
7 - La participation des associations aux CPP	p.16
8 - Une meilleure évaluation par le CPP de la protection des droits des patients	p.18
A) La prise en charge au terme de la recherche	p.19
B) L'intelligibilité de la notice d'information	p.19
C) La création de comités indépendants	p.19
9 - Une mission d'évaluation à l'AFSSaPS	p.21

Introduction aux amendements et commentaires du TRT-5 sur le projet de révision de la loi Huriet-Sérusclat.

Le TRT-5 est un groupe inter-associatif de 8 associations françaises de lutte contre le sida¹. Depuis sa création en 1992, le TRT-5 travaille sur les traitements et la recherche médicale sur le sida. Il exerce une vigilance éthique sur les essais cliniques conduits en France, essais de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS), des firmes pharmaceutiques ou d'investigateurs indépendants.

Cette vigilance s'exerce sur le design des protocoles de recherche et sur les notices d'information au patient, dont la qualité est la condition d'un consentement véritablement éclairé. Ainsi, **depuis onze ans, nous intervenons en permanence auprès des investigateurs et des promoteurs des essais cliniques français afin que les droits des personnes atteintes soient un enjeu prioritaire.**

C'est cette expérience qui nous autorise aujourd'hui à proposer des analyses et des amendements sur la réforme de la loi Huriet inscrite dans le projet de loi relatif à la politique de santé publique. Le CISS, qui propose une analyse globale de ce projet de loi, a repris l'essentiel de ces amendements.

Cette réforme doit permettre d'améliorer les droits et la protection des personnes incluses et de répondre aux exigences démocratiques de transparence :

La transparence de la recherche biomédicale vis-à-vis du grand public et des associations est un point central et doit être améliorée dans ce projet de loi ; dans un domaine aussi sensible que celui de la recherche biomédicale, la transparence est la condition de la confiance du public ; l'opacité ne peut qu'entraîner suspicion et défiance. C'est le sens des amendements 3, 7 et 9 que nous proposons.

L'amélioration des droits des personnes dans la recherche demande une information plus complète et de meilleure qualité en amont et à la fin de la recherche. Elle suppose par ailleurs que les bénéfices individuels soient optimisés au cours et à l'issue de la recherche (amendements 2, 4, 5, 6 et 8).

Enfin, **l'amélioration de la protection des personnes** incluses dans la recherche suppose notamment que la loi couvre toutes les recherches biomédicales, et pas seulement les recherches dites " non-interventionnelles ". Par ailleurs, en cas de recherche sensible, l'évaluation éthique d'un protocole est nécessaire tout au long de la recherche (pas seulement avant son initiation) : c'est le rôle du comité indépendant (amendements 1 et 8).

Ce document expose en détail nos neuf propositions d'amendements, dans l'ordre du texte de loi.

1- Actions Traitements, Act Up-Paris, Arcat, Aides, Dessine Moi Un Mouton, Nova Dona, Sida Info Service, SolEnSi.

2- CISS, Collectif Inter-associatif Sur la Santé, composé de 26 associations travaillant dans le champ de la santé.

I. Les études non-interventionnelles doivent relever de la loi

(Proposition d'amendement à l'art L. 1121 – 1)

Ce qui est inscrit dans le projet de loi :

« Art. L.1121-1. Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes "recherche biomédicale".

Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle et lorsque aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée.

La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain et qui en assure la gestion est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs.

Lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs sur un même lieu, il est nommé parmi eux un investigateur principal responsable de l'équipe. Si la recherche est réalisée sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un investigateur coordonnateur. »

Proposition

Nous proposons que les études non-interventionnelles soient incluses dans le champ d'application de ce projet de loi au même titre que les autres recherches biomédicales : elles en sont pour l'instant exclues par l'alinéa n°2 de l'article L. 1121-1.

Exposé des motifs

Les études non-interventionnelles doivent être soumises au même processus d'évaluation scientifique (1) et éthique (2 et 3) que les autres recherches. L'exception prévue dans le projet actuel n'est pas justifiée. En effet,

(1) Dans ce projet de loi, les comités de protection des personnes dans la recherche (CPP) ont des attributions renforcées en matière d'évaluation scientifique des projets de recherche. Les études " non-interventionnelles " doivent être soumises aux mêmes procédures d'évaluation scientifique que les autres projets, et obéir aux mêmes règles de méthodologie, de pertinence scientifique, etc. Sans évaluation par les CPP, aucune instance n'évalue ces projets, ce qui laisse libre champ à une recherche inutile, cachant bien souvent des intérêts commerciaux.

(2) L'absence d'évaluation scientifique a des implications éthiques : " ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique " ¹. Peut-on accepter que des patients perdent leur temps à remplir des questionnaires (d'observance ou de qualité de vie par exemple), que des médecins perdent leur temps à remplir des dossiers, que des milliers ou des millions d'euros soient dépensés, sans que cela aboutisse à un progrès de la connaissance, et donc de la prise en charge des malades ? Les recherches non pertinentes scientifiquement sont un gaspillage que nous ne pouvons cautionner.

(3) Enfin, une évaluation éthique des projets est nécessaire, parce que le caractère " non-interventionnel " de certaines recherches est sujet à caution. En effet, la mise en place de cohortes " observationnelles " par les firmes pharmaceutiques constitue bien souvent une stratégie permettant d'inciter, par des moyens détournés, les prescripteurs à utiliser de nouveaux médicaments encore mal connus, juste après leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Il appartient donc aux CPP de vérifier que ces études sont effectivement " non-interventionnelles " et ne provoquent pas de modification de la prise en charge pour les personnes en amont de leur inclusion.

Exemple

- Alertée par le TRT-5, l'Agence du Médicament a demandé au laboratoire Abbott de modifier de façon substantielle la cohorte Kaleobs, mise en place pour étudier l'observance au médicament Kaletra. Cette étude constituait une incitation à la prescription pour les médecins, qui recevaient un Palm Pilot en cadeau quand ils participaient à l'étude. Le risque de voir Kaletra prescrit à une personne pour qui ce médicament ne correspondrait pas à une prise en charge optimale était alors réel.

1- Jean Bernard, ancien président du Comité consultatif national d'éthique des sciences de la vie et de la santé.

Amendement

Nous proposons de supprimer le 2° alinéa de l'article L. 1121-1.

L'article tel que modifié par notre proposition :

« Art. L.1121-1. Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes "recherche biomédicale".

La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain et qui en assure la gestion est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs.

Lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs sur un même lieu, il est nommé parmi eux un investigateur principal responsable de l'équipe. Si la recherche est réalisée sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un investigateur coordonnateur. »

2. Le bénéfice pour les personnes incluses dans la recherche doit primer les intérêts de la science et de la société

(Appel à la vigilance pour le maintien de l'art L. 1121 – 2)

Ce qui est inscrit dans le projet de loi :

A l'article L. 1121-2, il est ajouté un cinquième, un sixième et un septième alinéas ainsi rédigés :

« Si la recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.

L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.

La recherche biomédicale ne peut débuter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu. »

Proposition

Nous sommes extrêmement favorables à l'alinéa 6 de l'article L. 1121 – 2 précisant que " L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société. "

Exposé des motifs

Le projet de loi supprime la distinction entre les recherches avec bénéfice individuel direct (BID) et les recherches sans bénéfice individuel direct (SBID). Nous ne sommes pas opposés à la suppression de cette distinction car l'existence d'un bénéfice dans les essais qualifiés de " avec Bénéfice Individuel Direct " est difficile à évaluer, et varie selon le bras de traitement.

Cependant, la suppression de cette distinction ne doit pas aller de pair avec un affaiblissement de la qualité de la prise en charge dans les essais. Bien souvent, dans les pathologies graves sans alternatives thérapeutiques, participer à la recherche est le seul moyen d'avoir accès aux soins. Cette dimension de la recherche ne doit pas être niée, non plus que l'aspiration légitime des personnes qui se prêtent à des recherches de voir leur prise en charge améliorée. C'est pourquoi il est extrêmement important de préciser que " l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société ". De plus, cet alinéa ne peut être supprimé sous peine de contredire la convention d'Oviedo (Convention européenne sur Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, <http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/Html/164.htm>).

Exemple

L'essai Resist 2 est un essai de phase III de la molécule " tipranavir " développée pour les personnes séropositives au VIH en échec thérapeutique. Nous avons obtenu du laboratoire Boehringer que les personnes du groupe contrôle puissent bénéficier du médicament 8 semaines après le début de l'essai si le traitement du bras contrôle ne se révélait pas assez efficace, contre un délai de 16 semaines prévu initialement. Cette modification du protocole n'était pas nécessaire pour des raisons scientifiques, mais l'était pour des raisons éthiques.

Commentaire

Nous demandons aux parlementaires de veiller au maintien de l'alinéa n°6 de l'article 1121-2.

Nous demandons que le décret d'application de la loi prévoie que le CPP évalue le caractère optimal de la prise en charge proposée dans chaque bras de traitement, et qu'un bénéfice insuffisant soit un motif de refus du protocole.

3. La transparence de la recherche vis-à-vis du public et des associations doit être assurée

(Proposition d'amendement à l'art L. 1121 - 15)

Ce qui est inscrit dans le projet de loi :

« Art. L. 1121-15. - L'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 établit et gère une base de données nationales des recherches biomédicales. Pour les recherches portant sur des médicaments, elle transmet les informations ainsi recueillies figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat à l'organisme gestionnaire de la base européenne de données.

Conformément aux objectifs définis à l'article L. 1121-1, l'autorité compétente met en place et diffuse des répertoires de recherches biomédicales autorisées, sauf refus motivé du promoteur. »

Proposition

La base de données mentionnée doit être accessible au grand public et comporter toutes les données nécessaires à l'information des patients. Toutes les recherches doivent figurer sur cette base de données sans exception à la règle. Enfin, l'autorité compétente doit fournir, à la demande des associations, l'intégralité du protocole de recherche.

Exposé des motifs

Dans un domaine aussi sensible que celui de la recherche biomédicale, la transparence est un principe incontournable. Pour permettre une transparence optimale du processus d'évaluation et d'autorisation des projets de recherche, nous saluons la création d'une base de données française et européenne. Cependant, il n'est pas précisé quelles seront les informations sur cette base de données : nous pensons que cela doit s'entendre notamment de l'intégralité de l'avis des CPP, qui restait jusqu'à présent, dans la configuration CCPPRB¹, réservé aux autorités compétentes. Toutes ces informations doivent être accessibles au grand public.

Par ailleurs, rien ne justifie qu'un promoteur puisse s'opposer à la diffusion de l'information relative à la recherche qu'il promeut dans cette base de données. L'exigence de " secret industriel " est relative, et doit être examinée en regard d'autres intérêts comme les exigences de santé publique et les droits des patients.

Exemple

Le laboratoire Pfizer a refusé de nous communiquer le protocole d'évaluation d'un nouveau médicament, la capravirine.

Amendements

- A l'article L. 1121-15, après les mots " L'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 établit et gère une base de données nationales des recherches biomédicales ", ajouter les mots " Cette base nationale est accessible au grand public notamment par le moyen de l'internet. Elle comporte tous les renseignements utiles à l'information des personnes se prêtant aux recherches, et fait apparaître, pour chaque recherche, l'intégralité de l'avis rendu par le comité de protection des personnes de référence ".

- A l'article L. 1121-15 alinéa 2, supprimer les mots " sauf refus motivé du promoteur ".

- Ajouter un article L. 1121-15-1 : " A la demande des associations, l'autorité compétente doit fournir l'intégralité du protocole figurant sur la base de données ".

1- Comité Consultatif de Protection des personnes se Prêtant à la Recherche Biomédicale.

L'article tel que modifié par notre proposition :

« Art. L. 1121-15. - L'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 établit et gère une base de données nationales des recherches biomédicales. Cette base nationale est accessible au grand public notamment par le moyen de l'internet. Elle comporte tous les renseignements utiles à l'information des personnes se prêtant aux recherches, et fait apparaître, pour chaque recherche, l'intégralité de l'avis rendu par le comité de protection des personnes de référence. Pour les recherches portant sur des médicaments, elle transmet les informations ainsi recueillies figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat à l'organisme gestionnaire de la base européenne de données.

Conformément aux objectifs définis à l'article L. 1121-1, l'autorité compétente met en place et diffuse des répertoires de recherches biomédicales autorisées.

Art. L. 1121-15-1 - A la demande des associations, l'autorité compétente doit fournir l'intégralité du protocole figurant sur la base de données. »

4. Les modalités de prise en charge au terme de la recherche doivent être évaluées

(Proposition d'amendement à l'art L. 1122 – 1 – 4°)

Ce qui est inscrit dans le projet de loi :

II. - L'article L. 1122-1 est modifié ainsi qu'il suit : (...)

« 4° le cas échéant, les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de la recherche ; »

Propositions

Les modalités de prise en charge au terme de la recherche doivent être précisées dans la notice d'information au patient, dès lors qu'une telle prise en charge est nécessaire dans l'intérêt des personnes incluses ; et non seulement " le cas échéant ", c'est-à-dire lorsqu'elle a été prévue par le promoteur. Par ailleurs, les modalités de prise en charge en cas d'arrêt prématuré de la recherche et en cas d'exclusion doivent aussi être mentionnées. Enfin, les CPP doivent rendre un avis sur ces modalités de prise en charge.

Exposé des motifs

Les modalités de prise en charge des personnes en fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche ou en cas d'exclusion sont très rarement mentionnées dans la notice d'information au patient, et sont d'une manière générale peu anticipées par les promoteurs et investigateurs de recherches. Ceci est particulièrement problématique pour les essais qui évaluent de nouveaux médicaments dans une pathologie sans alternative thérapeutique (comme l'échec thérapeutique dans le VIH) : entrer dans un essai est alors le seul moyen d'avoir accès à une prise en charge. L'absence de prise en charge au terme de la recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche et en cas d'exclusion pose des problèmes éthiques graves. C'est pourquoi ces aspects doivent être précisés dans la notice d'information au patient et évalués par le CPP.

Exemples

1 - L'essai de phase III du DPC 083 de BMS qui portait sur des personnes séropositives au VIH en échec thérapeutique a été arrêté car la molécule présentait un mauvais profil de tolérance. Cependant, quelques personnes la toléraient bien et en tiraient un bénéfice majeur. Quand l'essai a été arrêté, le laboratoire a refusé de continuer à leur fournir le médicament.

2 - L'essai de phase III " SILCAAT " qui évalue l'IL-2 chez les personnes séropositives au VIH a été arrêté par le laboratoire Chiron pour des raisons économiques. Le sort des personnes incluses dans l'essai était très incertain et rien ne garantissait la poursuite du traitement.

3 – En France, 36 personnes en échec thérapeutique avancé ont été incluses dans l'essai de phase III de T-20, puis exclues pour les besoins de la recherche (faute de correspondre aux critères d'inclusion) et non pour raisons médicales. Parmi les personnes exclues, celles qui avaient besoin du médicament pour leur propre santé y ont finalement eu accès plus de 6 mois plus tard sur pression des associations. L'impossibilité d'accès au médicament en cas d'exclusion n'était pas mentionnée dans la notice d'information.

Amendement

- A l'article L.1122-1, au 4 :

1 / Supprimer les mots " le cas échéant "

2 / Après les mots " les modalités de prise en charge médicale prévues " ajouter, " -si une telle prise en charge est nécessaire- en fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche "

L'article tel que modifié par notre proposition d'amendement :

*II. - L'article L. 1122-1 est modifié ainsi qu'il suit : (...)
« 4° les modalités de prise en charge médicale prévues, si une telle prise en charge est nécessaire- en fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche, en fin de la recherche ».*

NB : En complément de cet article, nous souhaitons une modification de l'article L 1123-7. Voir chapitre 8 "Vigilance et protection de l'intérêt des patients, A) Prise en charge au terme de la recherche ;"

5. Le rendu des résultats individuels doit être envisagé

(Proposition d'amendement à l'art. L. 1122 – 1 – 6°)

Ce qui est inscrit dans le projet de loi :

II. - L'article L. 1122-1 est modifié ainsi qu'il suit : (...)

6° Au neuvième alinéa, devenu le dixième, les mots : " est informée " sont remplacés par les mots : " a le droit d'être informée " et l'alinéa est complété par les mots : " , selon des modalités qui lui seront précisées dans le document d'information. " ;

Proposition

Les personnes incluses dans des recherches ont le droit d'être informées des résultats globaux de la recherche, mais aussi de leurs résultats individuels.

Exposé des motifs

Le droit des personnes incluses à être informées des résultats globaux de la recherche a déjà été inscrit dans la loi sur les droits des malades du 4 mars 2002. Il faut y ajouter le droit pour la personne à obtenir ses résultats individuels quand ils ont une valeur individuelle.

Amendement

Article L. 1122-1, au 9° alinéa, après les mots " des résultats globaux " ajouter les mots " et individuels s'ils sont pertinents ".

L'article tel que modifié par notre proposition d'amendement :

II. - L'article L. 1122-1 est modifié ainsi qu'il suit : (...)

6° Au neuvième alinéa, devenu le dixième, les mots : " est informée " sont remplacés par les mots : " a le droit d'être informée " et l'alinéa est complété par les mots : " , selon des modalités qui lui seront précisées dans le document d'information. " ; et après les mots " des résultats globaux " , complété par les mots " et individuels s'ils sont pertinents " .

6. Les comités spécialisés à compétence nationale ne sont pas la réponse aux dysfonctionnements des comités de protection

(Proposition d'amendement à l'art L. 1123-1)

Ce qui est inscrit dans le projet de loi :

II. - L'article L. 1123-1 est modifié ainsi qu'il suit :

1° Les deux premiers alinéas sont remplacés par les dispositions suivantes :

Le ministre chargé de la santé agréé au niveau régional pour une durée déterminée, un ou, selon les besoins, plusieurs comités de protection des personnes et détermine leur compétence territoriale. Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région.

Des comités spécialisés à compétence nationale peuvent également être agréés, pour une durée déterminée. Leurs membres sont nommés par arrêté du ministre chargé de la santé. ;

2° Le quatrième alinéa est supprimé.

Proposition

Nous proposons de renoncer à la création de comités spécialisés nationaux, et de garantir la qualité de l'évaluation en faisant appel à des experts extérieurs au CPP.

Exposé des motifs

La création de comités spécialisés nationaux porte atteinte à la diversité des CPP, qui est une garantie de l'indépendance et de la pluridisciplinarité de la recherche.

Par ailleurs, l'expérience ratée du comité sur la recherche sur les embryons n'incite pas à développer des comités nationaux qui ne résoudront pas les dysfonctionnements des CPP (absentéisme, engorgement de certains CPP, etc.). Le texte de loi proposé est d'ailleurs si flou qu'il nous semble dangereux d'y souscrire en l'état.

Enfin, la création de comités spécialisés nationaux n'est pas requise par la Directive européenne qui prévoyait la consultation d'experts pour garantir la qualité de l'évaluation des projets.

Il existe d'autres moyens plus pertinents pour mobiliser les compétences scientifiques et éthiques nécessaires à l'évaluation de certains projets de recherche. Nous proposons, à la place des comités spécialisés,

- la consultation de deux experts extérieurs au CPP (un expert médical spécialisé dans la pathologie ou dans la population concernée par l'étude et un expert associatif de cette pathologie ou de cette population).

- Ce recours à une expertise extérieure serait optionnel pour la majorité des recherches, mais obligatoire dans deux cas de figure : (1) quand la recherche s'adresse à des populations vulnérables (enfants, maladie d'Alzheimer, etc. comme le requiert la Directive) ou (2) quand elle concerne une pathologie sur laquelle les connaissances évoluent rapidement (sida, etc.)

Amendements

1 - Suppression de l'alinéa 2 de l'article L. 1123-1

2 - L'alinéa 2 de l'article L-1123-1 est remplacé par les dispositions suivantes :

" Deux experts indépendants peuvent également être nommés : un expert médical spécialisé dans la pathologie ou dans la population concernée par l'étude et un expert associatif de cette pathologie ou de cette population "

Ce recours à une expertise est obligatoire :

(1) quand la recherche s'adresse à des populations vulnérables.

(2) quand la recherche concerne une pathologie sur laquelle les connaissances évoluent rapidement. "

L'article tel que modifié par notre proposition :

II. - L'article L. 1123-1 est modifié ainsi qu'il suit :

1° Le premier alinéa est remplacé par la disposition suivante : " Le ministre chargé de la santé agréé au niveau régional pour une durée déterminée, un ou, selon les besoins, plusieurs comités de protection des personnes et détermine leur compétence territoriale. Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région. "

Le deuxième alinéa est remplacé par la disposition suivante : " Deux experts indépendants peuvent également être nommé : un expert médical spécialisé dans la pathologie ou dans la population concernée par l'étude et un expert associatif de cette pathologie ou de cette population "

Ce recours à une expertise est obligatoire :

(1) quand la recherche s'adresse à des populations vulnérables.

(2) quand la recherche concerne une pathologie sur laquelle les connaissances évoluent rapidement.

2° Le quatrième alinéa est supprimé.

7. La loi doit prévoir la participation des associations aux CPP

(Proposition d'amendement à l'art L. 1123 – 2)

Ce qui est inscrit dans le projet de loi :

III. - Le deuxième alinéa de l'article L. 1123-2 est supprimé.

Proposition

Nous demandons que les associations représentant les patients fassent partie intégrante des CPP et que la composition des CPP, incluant les associations, soit mentionnée dans la loi.

Exposé des motifs

La participation des associations au travail d'évaluation des CCPPRB, qui était possible, mais n'était pas mentionnée explicitement, dans la loi Huriet de 1988, a été jusqu'à présent inexistante.

Pourtant, l'évaluation d'un projet de recherche, notamment dans sa dimension éthique, ne peut être complète sans la perspective des premiers concernés : les patients.

Par ailleurs, la loi sur les droits des malades du 4 mars 2002 a mis les patients au cœur du système de santé, et a reconnu leur rôle primordial. La loi sur la recherche biomédicale ne peut être en contradiction ou en retrait par rapport à la loi du 4 mars.

Enfin, les CPP changeant de statut pour devenir des autorités administratives, leur composition doit être inscrite dans la loi.

Exemple

Le TRT-5 a obtenu en 2001, après une longue mobilisation, l'interdiction de l'essai ARDA, qui prévoyait pour les patients inclus une anesthésie générale (dont on connaît les risques) pour les besoins de la recherche, dans une étude sans bénéfice individuel direct. Le CCPPRB avait pourtant accepté l'essai ; la Direction générale de la santé (DGS), manquant de vigilance, ne s'était pas opposée à sa mise en place. Sans l'intervention des associations, cet essai inacceptable aurait eu lieu. La participation des associations au CCPPRB aurait sans doute permis d'éviter un tel dysfonctionnement, et cet avis favorable incompréhensible.

Amendement

A l'article 1123 – 2 alinéa 1, nous proposons d'ajouter à la phrase " les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques "

La phrase suivante :

" Ils doivent nécessairement comporter des représentants d'associations."

L'article tel que modifié par notre proposition :

III. - Au premier alinéa de l'article L. 1123-2, la phrase " les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques " est complétée par la phrase suivante : " Ils doivent nécessairement comporter des représentants d'associations." Le deuxième alinéa de l'article L. 1123-2 est supprimé.

8. Une meilleure évaluation par le CPP de la protection des droits des patients

(Propositions d'amendement à l'art L – 1123-7)

Ce qui est inscrit dans le projet de loi :

VI. - L'article L. 1123-7 est modifié ainsi qu'il suit :

1° Au premier alinéa, après les mots : " les modalités de recueil de leur consentement, " sont insérés les mots : " la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion, " ; les mots : " la pertinence générale du projet " sont remplacés par les mots : " la pertinence de la recherche et de sa conception scientifique, notamment méthodologique, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien fondé des conclusions " ; les deux phrases : " Dans un délai de cinq semaines, il fait connaître par écrit son avis à l'investigateur. Il communique à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas tout avis défavorable donné à un projet de recherche. " sont supprimées ;

2° Cet article est complété par l'alinéa suivant :

Le comité se prononce par avis motivé dans un délai fixé par voie réglementaire.

A) L'information sur les modalités de prise en charge au terme de la recherche doivent être explicitées

Proposition, exposé des motifs, exemple :

Cf chapitre 4 " les modalités de prise en charge au terme de la recherche doivent être évaluées " : la même idée est ici défendue.

Amendement

- A l'article L 1123-7, après les mots " indemnités éventuellement dues " ajouter les mots " les modalités de prise en charge médicale prévues -si une telle prise en charge est nécessaire- en fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ".

B) L'intelligibilité de la notice d'information au patient et du formulaire de consentement doit être évaluée

Proposition

Nous souhaitons que l'intelligibilité de la notice d'information patient et du formulaire de consentement éclairé soit évaluée par le CPP.

Exposé des motifs

Le consentement éclairé des personnes incluses dans la recherche est un élément essentiel sans lequel la recherche ne peut être considérée éthique.

Mais le consentement ne peut être " éclairé " que si l'information donnée aux personnes dans la notice d'information patient est intelligible.

Pourtant, bien souvent, les notices d'information ne sont que du " copié-collé " du protocole ; les termes employés sont ceux des médecins et non ceux des malades et du grand public.

C'est pourquoi nous demandons que l'intelligibilité de l'information donnée soit évaluée par le CPP au même titre que sa pertinence et son exhaustivité.

Exemple

Cet extrait d'une notice d'information patient pour un essai portant sur le Sarcome de Kaposi (SK), dont nous avons eu connaissance en janvier 2002, est éloquent :

" Le mécanisme physiopathologique du SK implique une prolifération endothéliale vasculaire et une formation rapide de nouveaux vaisseaux sanguins (la néoangiogénèse). Les métalloprotéinases sont des enzymes favorisant le développement de nouveaux vaisseaux sanguins et donc l'extension des lésions tumorales. Les MMP-2 et MMP-9 sont des métalloprotéinases très impliqués dans la néoangiogénèse du SK. "

Amendement

A l'article L 1123 – 7, premier alinéa, après les mots " la protection des personnes ", sont insérés les mots " leur information avant, pendant et après la durée de la recherche, et spécialement l'intelligibilité de l'information délivrée avant ".

C) La création de comités indépendants doit être inscrite dans la loi**Proposition**

La création de comités indépendants doit être inscrite dans la loi.

Exposé des motifs

Certaines recherches particulièrement sensibles supposent une vigilance éthique quasi-quotidienne. Les comités indépendants, qui existent déjà mais dont l'existence n'est pas inscrite dans la loi, ont pour mission d'étudier régulièrement les données au cours de la recherche. Le comité indépendant peut ainsi être amené à stopper ou amender une recherche si, par exemple, un bras de traitement se révèle plus efficace qu'un autre, ou si un médicament testé provoque des effets indésirables graves. Le comité indépendant, comme son nom l'indique, est composé de personnes totalement indépendantes de l'investigateur et du promoteur.

Exemple

L'essai Gighaart évaluait l'efficacité d'une gigathérapie (entre 7 et 9 médicaments) précédée d'une période d'interruption de traitement de 8 semaines chez des personnes en échec thérapeutique séropositives au VIH. L'essai a été arrêté avant son terme car le traitement " Gighaart " était bien supérieur au traitement classique. Pour des raisons éthiques, l'essai ne pouvait continuer d'inclure des personnes dans le bras le plus défavorable. Un comité indépendant a permis de mettre en évidence ces données avant la fin de l'essai.

Amendement

A l'article L. 1123-7, après les mots " le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus " sont ajoutés les mots, " la nécessité éventuelle de constitution d'un comité indépendant ".

L'article tel que modifié par notre proposition :

VI. - L'article L. 1123-7 est modifié ainsi qu'il suit :

1° Au premier alinéa, après les mots " la protection des personnes ", sont insérés les mots " leur information avant, pendant et après la durée de la recherche, et spécialement l'intelligibilité de l'information délivrée avant " ; après les mots : " les modalités de recueil de leur consentement, " sont insérés les mots : " la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion, " ; après les mots " indemnités éventuellement dues " ajouter les mots " les modalités de prise en charge médicale pré-

vues -si une telle prise en charge est nécessaire- en fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche " ; les mots : " la pertinence générale du projet " sont remplacés par les mots : " la pertinence de la recherche et de sa conception scientifique, notamment méthodologique, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, la nécessité éventuelle de constitution d'un comité indépendant et le bien fondé des conclusions " ; les deux phrases : " Dans un délai de cinq semaines, il fait connaître par écrit son avis à l'investigateur. Il communique à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas tout avis défavorable donné à un projet de recherche. " sont supprimées

2° Cet article est complété par l'alinéa suivant :

" Le comité se prononce par avis motivé dans un délai fixé par voie réglementaire. "

9. Une mission d'évaluation doit être attribuée à l'AFSSaPS

(Proposition d'amendement à l'art L. 1123 – 11)

Ce qui est inscrit dans le projet de loi :

« Art. L. 1123-11. - L'autorité compétente peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche.
 En cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur ou si l'autorité administrative compétente estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 ou ne respectent pas les dispositions du présent titre, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.
 Sauf en cas de risque imminent, une décision de suspension ou d'interdiction ne peut intervenir qu'après que le promoteur a été mis à même de présenter ses observations.
 Le promoteur avise l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12 et le comité de protection des personnes dans la recherche compétent, que la recherche biomédicale est terminée et indique les raisons qui motivent l'arrêt de cette recherche quand celui-ci est anticipé. »

Proposition

Une mission d'évaluation des CPP doit être attribuée à l'AFSSaPS, qui devra rendre un rapport au Parlement tous les trois ans.

Exposé des motifs

Le rapport de M. Claude Huriet sur le fonctionnement des CCPPRB a montré de nombreux dysfonctionnements et une grande hétérogénéité. Cette hétérogénéité des pratiques en fonction des CPP, qui est intéressante car source de pluralité, doit être encadrée par une évaluation régulière pour éviter de trop fortes disparités et une inégalité de protection des personnes en fonction de leur région. Cette évaluation, qui doit être continue, doit porter sur la qualité des avis (notamment pour ce qui concerne l'indemnisation) et sur le fonctionnement des CPP. Cette évaluation permettra de repérer les dysfonctionnements les plus graves, et d'améliorer au fil des années les pratiques des CPP.

Exemple

En 2000, le CCPPRB d'Aix-En-Provence a rendu un avis favorable pour un essai intitulé ARDA qui présentait des risques inacceptables pour les personnes dans une recherche sans bénéfice individuel direct. La DGS a finalement interdit la tenue de cette recherche, soulignant ainsi implicitement le dysfonctionnement de ce CCPPRB.

Amendement

A l'article L. 1123-11, un 5° alinéa est ajouté : " L'autorité compétente est chargée de veiller au bon fonctionnement des CPP, à la qualité de chaque avis rendu et à la cohérence des pratiques sur le plan national. Elle établit un rapport triennal qui sera remis au Parlement au début de la session parlementaire ".

L'article tel que modifié par notre proposition :

« Art. L. 1123-11. - L'autorité compétente peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche.
 En cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur ou si l'autorité administrative compétente estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 ou ne respectent pas les dispositions du présent titre, elle

peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.

Sauf en cas de risque imminent, une décision de suspension ou d'interdiction ne peut intervenir qu'après que le promoteur a été mis à même de présenter ses observations.

Le promoteur avise l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12 et le comité de protection des personnes dans la recherche compétent, que la recherche biomédicale est terminée et indique les raisons qui motivent l'arrêt de cette recherche quand celui-ci est anticipé.

L'autorité compétente est chargée de veiller au bon fonctionnement des CPP, à la qualité de chaque avis rendu et à la cohérence des pratiques sur le plan national. Elle établit un rapport triennal qui sera remis au Parlement au début de la session parlementaire. »