

# TRT\_5

## **Commentaires et propositions sur le projet de révision de la loi Huriet**

### **Chapitre II : “ recherches biomédicales ” Projet de loi relatif à la politique de santé publique**

Le TRT-5 regroupe les associations Actions Traitements, Act-Up Paris, Aides, Arcat, Dessine-moi un mouton, Nova Dona, Sida Info Service, Solidarité Enfants Sida



# Sommaire

Introduction aux amendements et commentaires du TRT-5.....	page 4
1. Les modalités de prise en charge médicale en cas d'exclusion et au terme de la recherche doivent être mentionnées dans la loi. Proposition d'amendement (n°1) à l'article L. 1121-11.....	6
2. Toutes les recherches impliquant des changements dans la prise en charge médicale des personnes s'y prêtant doivent relever de la loi. Propositions d'amendements (n° 2-A et 2-B) à l'article L. 1121-1.....	9
3. 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'article L. 1121-2.....	12
4. La transparence de la recherche biomédicale vis-à-vis du public et des associations doit être assurée. Propositions d'amendements (n°4-A, 4-B, 4-C) à l'article L. 1121-15.....	14
5. Les modalités de prise en charge médicale au terme de la recherche doivent être précisées dans la notice d'information au patient. Appel à la vigilance pour le maintien de l'article L. 1122-1-4.....	18
6. Le rendu des résultats individuels doit être envisagé. Proposition d'amendement (n°6) à l'article L. 1122-1.....	20
7. La qualité de l'évaluation des Comités de protection des personnes (CPP) doit être garantie par le recours à des experts extérieurs. Proposition d'amendement (n°7) à l'article L. 1123-1.....	22
8. La loi doit prévoir la participation de représentants de malades et d'usagers du système de santé agréés aux Comités de protection des personnes (CPP). Proposition d'amendement (n°8) à l'article L.1123-2.....	24
9. Une meilleure évaluation par le CPP de la protection des droits des patients A- L'intelligibilité de la notice d'information au patient doit être évaluée par le CPP : appels à la vigilance pour l'article L.1123-7..... B- L'information sur les modalités de prise en charge au terme de la recherche doit être explicitée : proposition d'amendement (n°9-A) à l'article L. 1123-7..... C- Les CPP doivent connaître les montants et les modalités de rétribution des investigateurs : proposition d'amendement (n°9-B) à l'article L. 1123-7.....	27 28 29
10. L'ANAES doit établir un référentiel d'évaluation afin d'harmoniser le fonctionnement des CPP. Proposition d'amendement (n°10) à l'article L. 1123 – 14.....	31

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

## **Titre IV – chapitre II « Recherches biomédicales » du projet de loi relatif à la politique de santé publique**

Créé en 1992, le TRT-5 est un groupe inter-associatif de 8 associations françaises de lutte contre le sida<sup>1</sup> dont les principaux objectifs sont de promouvoir et de défendre les besoins des personnes malades auprès des différents acteurs du système de santé et de la recherche biomédicale.

Le TRT-5 exerce une vigilance éthique sur l'ensemble des essais cliniques menés en France dans le domaine de l'infection à VIH/sida. Depuis onze ans, nous intervenons en permanence auprès des investigateurs et des promoteurs publics ou privés d'essais cliniques, afin que les droits des personnes atteintes soient, pour tous, un enjeu prioritaire.

Forts de cette expérience, nous proposons aujourd'hui des analyses et des amendements relatifs à la révision de la loi Huriet-Sérusclat de 1988, inscrite dans le projet de loi relatif à la politique de santé publique.

Cette révision doit permettre d'améliorer les droits et la protection des personnes se prêtant à la recherche et de répondre aux exigences démocratiques de transparence.

- Les associations de patients et le grand public doivent pouvoir connaître les recherches biomédicales en cours sur le territoire français. Des protocoles de recherches tenus secrets, des avis portant sur l'éthique des recherches cachés au public, ne peuvent être entraînés que suspicion et défiance. Les amendements 2 (A et B) et 4 (A, B, C) que nous proposons visent à optimiser la transparence.
- 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. Alors que disparaît l'ancienne distinction entre les recherches dites « avec bénéfice individuel direct » et les recherches considérées « sans bénéfice individuel direct », la loi doit sécuriser les patients quant à leur prise en charge avant, pendant et au terme de la recherche. C'est le sens des amendements 1 et 9-A que nous proposons.
- Les Comités de protection des personnes (CPP), dont le rôle est considérablement renforcé, doivent optimiser la qualité de leurs évaluations en harmonisant leurs pratiques et en ayant ponctuellement recours à des experts extérieurs (propositions d'amendements 7-A, 7-B, 10).
- Enfin, faire progresser les droits des personnes dans la recherche passe par le bon usage de l'agrément qui sera attribué aux représentants d'associations de patients. Cet agrément ne doit

---

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

pas être utilisé pour restreindre l'accès à l'information sur les recherches, mais doit permettre de garantir la qualité de la représentativité des membres désignés pour participer aux CPP (propositions d'amendements 8 et 4-B)

Ce document expose en détail nos propositions d'amendements et les appels à la vigilance que nous formulons pour la 2<sup>e</sup> lecture à venir, dans l'ordre du texte de projet de loi.

Les appels à la vigilance sont présentés dans des encadrés grisés.

# 1. Les modalités de prise en charge médicale en cas d'exclusion et au terme de la recherche doivent être mentionnées dans la loi.

## Proposition d'amendement à l'article L. 1121-11

### Ce qui est inscrit dans le projet de loi

« Article 42 (...) »

XII. L'article L. 1121-11 est ainsi modifié : (...) »

3° Il est complété par cinq alinéas ainsi rédigés :

« Le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches biomédicales effectuées sur des mineurs, des personnes qui font l'objet d'une mesure de protection légale, des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, des personnes hospitalisées sans leur consentement et des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche. »

« Les personnes susceptibles de se prêter à des recherches biomédicales bénéficient d'un examen médical préalable adapté à la recherche. Les résultats de cet examen leur sont communiqués directement ou par l'intermédiaire du médecin de leur choix. »

« Par dérogation de l'alinéa précédent, les recherches biomédicales autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête peuvent être réalisées sans examen médical préalable. »

« Toute recherche biomédicale sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite. »

« L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies. »

### Proposition

Les modalités de prise en charge médicale des personnes exclues d'un essai pour les besoins de la recherche, et non pour des motifs liés à leur état de santé, doivent être mentionnées dans la loi lorsque cette prise en charge engage le pronostic vital des personnes. De même, les modalités de prise en charge médicale au terme de la recherche ne doivent pas laisser les personnes dans l'incertitude et doivent être mentionnées dans la loi. Nous proposons d'ajouter un alinéa à l'article L. 1121-11 précisant les modalités de prise en charge dans ces deux cas.

### Exposé des motifs

Pour les essais qui évaluent de nouveaux médicaments dans une pathologie sans alternative thérapeutique (comme l'échec thérapeutique dans l'infection à VIH/sida), entrer dans un essai peut constituer le seul moyen d'avoir accès à un nouveau traitement. L'absence de prise en charge en cas d'exclusion pour les besoins de la recherche - et non pour des motifs liés à l'état de

santé de la personne, puisque celle-ci peut légitimement espérer bénéficier du traitement qui sera évalué -, pose donc des problèmes éthiques graves.

C'est pourquoi les modalités de prise en charge en cas d'exclusion de la recherche doivent être mentionnées dans la loi ; et lorsque la prise en charge engage le pronostic vital des personnes, celle-ci doit être proposée aux personnes exclues d'un essai pour des raisons n'ayant pas trait à leur propre santé.

De même, si le médicament évalué constitue l'unique moyen d'améliorer le pronostic vital menacé d'une personne, l'accès à ce médicament ne peut être brutalement stoppé lorsque l'essai est terminé, mais doit être préservé pour la personne concernée.

### **Commentaire pour la 2<sup>e</sup> lecture**

Dans le débat de séance au Sénat, M. le Ministre de la Santé indique qu'il n'est pas envisageable de contraindre le promoteur à inclure un patient dans un essai. De fait, cet argument est recevable dans la mesure où la solution retenue est d'inclure les patients exclus d'un premier essai dans un autre essai.

Voilà pourquoi, dans la nouvelle formulation que nous proposons, le promoteur choisit le dispositif qui lui convient (essai, programme compassionnel, ATU, etc.) pour permettre l'accès au médicament évalué à un patient préalablement inclus dans un essai, puis secondairement exclus pour les besoins de la recherche, étant entendu que l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) n'est possible que dans le cas où elle est prévue pour le médicament testé.

### **Exemple**

En France, 36 personnes atteintes par le VIH/sida, en échec thérapeutique avancé, chez qui les habituels médicaments anti-VIH n'étaient plus efficaces, ont été incluses dans l'essai de phase III (phase précédant la commercialisation) du T-20 (ou enfuvirtide, désormais commercialisé en France sous le nom de Fuzeon®). Secondairement, car elles ne correspondaient pas aux besoins de la recherche et ne répondaient pas à tous les critères strictement définis (taux de cellules T4 supérieur ou inférieur à une valeur donnée, etc.), et non pour des raisons médicales liées à leur santé (elles appartenaient bien à la population des patients éventuellement bénéficiaires de ce nouveau traitement), ces personnes ont été exclues de l'essai de phase III du T-20. Laissées sur le carreau. Un espoir de vie donné, puis repris.

Les associations et les patients ont dû se mobiliser et maintenir la pression sur le laboratoire Roche pendant près de six mois pour que les personnes exclues de la recherche, dont le pronostic vital était engagé, aient finalement accès au médicament.

Il est inhumain de refuser, « pour les besoins de la recherche », l'accès à un médicament qui peut sauver des personnes chez qui les médicaments commercialisés ne sont pas ou plus efficaces.

De même, la fin d'un essai ne doit pas être synonyme d'arrêt de traitement lorsque le médicament permet à des personnes de vivre. Ce qui paraît évident, un principe minimum de respect et de droit des personnes, n'est jusqu'à présent absolument pas garanti par la loi.

### **Amendement 1**

Article 42

Un sixième alinéa est ajouté à l'article L. 1121-11 :

*« A l'issue d'un essai, ou en cas d'exclusion d'un essai en raison des critères d'inclusion, et non pour des raisons médicales liées à sa propre santé, si le produit ou dispositif qui fait l'objet de l'essai constitue le seul moyen d'améliorer le pronostic vital menacé d'une personne se prêtant à cette recherche, le promoteur et l'autorité compétente mettent tout en œuvre pour garantir à cette personne l'accès au produit ou dispositif concerné. »*

### **L'article tel que modifié par notre proposition**

*Article 42 (...)*

*XII. (...) L'article L. 1121-11 est ainsi modifié :(...)*

*3° Il est complété par six alinéas ainsi rédigés :*

*« Le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches biomédicales effectuées sur des mineurs, des personnes qui font l'objet d'une mesure de protection légale, des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, des personnes hospitalisées sans leur consentement et des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche.*

*« Les personnes susceptibles de se prêter à des recherches biomédicales bénéficient d'un examen médical préalable adapté à la recherche. Les résultats de cet examen leur sont communiqués directement ou par l'intermédiaire du médecin de leur choix.*

*« Par dérogation de l'alinéa précédent, les recherches biomédicales autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête peuvent être réalisées sans examen médical préalable.*

*« Toute recherche biomédicale sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.*

*« L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.*

*« A l'issue d'un essai, ou en cas d'exclusion d'un essai en raison des critères d'inclusion, et non pour des raisons médicales liées à sa propre santé, si le produit ou dispositif qui fait l'objet de l'essai constitue le seul moyen d'améliorer le pronostic vital menacé d'une personne se prêtant à cette recherche, le promoteur et l'autorité compétente mettent tout en œuvre pour garantir à cette personne l'accès au produit ou dispositif concerné. »*



## 2. Toutes les recherches impliquant des changements dans la prise en charge médicale des personnes s’y prêtant doivent relever de la loi.

### Propositions d’amendements à l’article L. 1121-1

#### Ce qui est inscrit dans le projet de loi

Article 42 (...)

II. -- L’article L. 1121-1 est ainsi rédigé :

« 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. Sont plus particulièrement exclues les études réalisées sur des volontaires sains, avec des produits cosmétiques, dont la sécurité d’emploi est établie, utilisés dans des conditions normales d’emploi ou selon des méthodes reproduisant ces conditions, pouvant mettre en œuvre des investigations autres que celles jugées à risque. Sont notamment concernées par cette exclusion les études visant à apprécier soit l’acceptabilité d’un produit cosmétique par les consommateurs, soit de confirmer sa performance.

« La personne physique ou la personne morale qui prend l’initiative d’une recherche biomédicale sur l’être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu, est dénommé 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.(...) »

#### Proposition

Nous proposons que soient incluses dans le champ d’application de la loi toutes les recherches susceptibles d’impliquer des changements dans la prise en charge médicale des personnes s’y prêtant.

#### Exposé des motifs

Dans l’état actuel du projet de loi, l’alinéa n° 2 de l’article L. 1121-1 exclut du champ d’application du « présent titre » les « 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 suite de l’alinéa concerne les produits cosmétiques, mais nous nous intéressons uniquement aux médicaments sur ce point).

Or, bien que tous les actes y soient pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, bien qu’aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance n’y soit

appliquée, des recherches peuvent impliquer des changements dans la prise en charge médicale des personnes y participant et même, dans le pire des cas, nuire à leur prise en charge optimale : modification de la nature du traitement (pourtant prescrit et pris « *de manière habituelle* »), pratique d'actes thérapeutiques supplémentaires (mais effectués « *de manière habituelle* »), non prescription du traitement le plus adapté à la situation du patient, réduction de la liberté de prescription ou de choix d'un traitement, réponse à des questionnaires très longs empiétant sur le temps des patients, des médecins et le temps dédié à la consultation, etc. Ces changements peuvent intervenir avant (voir notre exemple), pendant ou après l'exécution du protocole de recherche.

La perspective de changements dont le caractère positif n'est pas toujours avéré implique la nécessité d'une évaluation de la pertinence scientifique et du caractère éthique de ces recherches. Les recherches impliquant potentiellement des changements dans la prise en charge médicale de personnes malades ne peuvent passer outre l'évaluation des CPP, garante, à la fois, de leur intérêt scientifique, de leur éthique et du respect des personnes s'y prêtant.

Il convient donc de davantage préciser les recherches exclues du champ d'application de la loi et donc non soumises à l'avis d'un CPP : celles-ci ne doivent pas impliquer des changements dans la prise en charge médicale des personnes. Sinon, elles doivent être soumises à une évaluation éthique. Là est la raison d'être de notre proposition d'amendement 2-A.

Le promoteur d'une recherche ne peut décréter seul, sans un contrôle indépendant, que la recherche qu'il promeut n'impliquera pas de changement dans la prise en charge médicale des personnes. Il revient donc à l'autorité compétente de statuer sur ce point. Là est la raison d'être de notre proposition d'amendement 2-B.

### **Exemple**

En 2002, le laboratoire pharmaceutique Abbott met en place la cohorte « Kaleobs », qui vise à étudier l'observance au médicament Kaletra® (un antirétroviral commercialisé par Abbott) de personnes atteintes par le VIH. A chaque médecin acceptant de participer à l'étude et de donner de son temps, Abbott offre un Palm Pilot.

Or, pour participer à cette étude, les médecins devaient bien évidemment prescrire du Kaletra® à leurs patients. Sinon, comment en considérer l'observance ?

Informée par les soins du TRT-5, l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps) a demandé au laboratoire Abbott de modifier de façon substantielle la cohorte Kaleobs. Elle a considéré que la distribution de Palm Pilot constituait une incitation à la prescription de Kaletra®, qui entraînait un réel risque de voir ce médicament prescrit à des patients pour qui il ne correspondait pas à une prise en charge optimale.

Ainsi, dans Kaleobs, aucun médicament et aucun acte n'étaient respectivement utilisés ou pratiqués de manière inhabituelle. Mais cette recherche pouvait impliquer des changements dans la prise en charge de personnes malades qui nécessitaient, de toute évidence, une évaluation de son caractère éthique et de sa pertinence scientifique.

### **Amendement 2-A**

#### **Article 42**

*Au deuxième alinéa de l'article L. 1121-11 après les mots : « et lorsque aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée », sont ajoutés les mots : « à la condition que ces recherches n'impliquent pas de changement, quels qu'ils soient, dans la prise en charge médicale des patients, avant, pendant ou après l'exécution du protocole. »*

## **Amendement 2-B**

### **Article 42**

*Est ajouté un alinéa supplémentaire à l'article L. 1121-11, placé après le deuxième alinéa et ainsi rédigé :*

*« Les déclarations relatives à ces recherches font l'objet d'un classement par arrêté de l'autorité compétente, précisant si elles sont susceptibles d'entraîner un changement dans la prise en charge médicale des patients avant, pendant ou après l'exécution du protocole. »*

*Le troisième alinéa devient le quatrième.*

*Le quatrième alinéa devient le cinquième...*

### **L'article tel que modifié par notre proposition :**

*Article 42 (...)*

*II. -- L'article L. 1121-1 est ainsi rédigé :*

*« 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, à la condition que ces recherches n'impliquent pas de changement, quels qu'ils soient, dans la prise en charge médicale des patients, avant, pendant ou après l'exécution du protocole. Sont plus particulièrement exclues les études réalisées sur des volontaires sains, avec des produits cosmétiques, dont la sécurité d'emploi est établie, utilisés dans des conditions normales d'emploi ou selon des méthodes reproduisant ces conditions, pouvant mettre en œuvre des investigations autres que celles jugées à risque. Sont notamment concernées par cette exclusion les études visant à apprécier soit l'acceptabilité d'un produit cosmétique par les consommateurs, soit de confirmer sa performance. »*

*« Les déclarations relatives à ces recherches font l'objet d'un classement par arrêté de l'autorité compétente, précisant si elles sont susceptibles d'entraîner un changement dans la prise en charge médicale des patients avant, pendant ou après l'exécution du protocole.*

*« La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu, est dénommé 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.(...) »*

### **3. 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'article L. 1121-2**

##### **Ce qui est inscrit dans le projet de loi**

###### *Article 42*

III -- L'article L. 1121-2 est complété par trois 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 n°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 groupe de patients considéré.

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 solution thérapeutique, 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 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 Ingelheim que les personnes du groupe de « contrôle » (permettant la comparaison), ne recevant pas de tipranavir, puissent bénéficier de ce produit 8 semaines (contre un délai de 16 semaines prévu initialement) après le début de l'essai, si leur traitement se révélait moins efficace que le traitement comprenant le tipranavir. Cette modification du protocole n'était pas nécessaire pour des raisons scientifiques, mais l'était pour des raisons éthiques. Il n'y avait en effet aucune nécessité à ce que le délai soit de 16 semaines.

**Commentaire**

Nous demandons aux parlementaires de veiller au maintien de l'alinéa n°6 de l'article L. 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 médicale proposée dans chaque bras de traitement, et qu'une prise en charge médicale insuffisante soit un motif pour ne pas autoriser la conduite de l'essai.

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

### Propositions d'amendements à l'article L. 1121-15

#### Ce qui est inscrit dans le projet de loi

Article 42 (...)

XV. -- Il est complété par un article L. 1121-15 ainsi rédigé :

« 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 si le promoteur s'y oppose pour des motifs légitimes.

« A la demande des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé, mentionnées à l'article L. 1114-1, l'autorité compétente doit fournir l'intégralité du protocole figurant dans la base de données nationales. Toutefois, l'autorité compétente n'est pas tenue de donner suite aux demandes abusives, en particulier par leur nombre, leur caractère répétitif ou systématique. »

#### 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, agréées ou non, 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 nationale et d'une base de données européenne.

Le texte prévoit cependant qu'un promoteur puisse s'opposer à la diffusion de l'information relative à la recherche qu'il promeut dans la base de données nationale pour des motifs qualifiés de « légitimes ». Bien évidemment, une instance indépendante doit statuer sur la légitimité des motifs en question, le promoteur ne pouvant être laissé seul juge en la matière (raison d'être de notre amendement 4-C).

Des motifs tels que l'exigence de « secret industriel », très fréquemment mis en avant par les laboratoires promoteurs, sont d'une part parfois utilisés de manière abusive, et d'autre part relatifs, méritant d'être examinés en regard d'autres exigences comme les exigences de santé publique et les droits des patients.

Enfin, la transparence ne doit pas être « sélective » et réservée aux seules associations qui ont sollicité un agrément (dont les critères restent à définir !) et l'ont obtenu : la transparence doit être la plus large possible pour favoriser l'information et la compréhension du plus grand nombre. Nous proposons pour cela un amendement 4-B.

### **Exemple**

Le laboratoire Pfizer a refusé de communiquer au TRT-5 le protocole d'évaluation d'un médicament en phase avancée de développement, la capravirine. Ce produit va être évalué chez des personnes infectées par le VIH, qui contactent régulièrement les associations de lutte contre le sida membres du TRT-5, pour obtenir des renseignements sur les recherches en cours et les conséquences éventuelles de leur implication dans ces mêmes recherches. Comment pourrions-nous les renseigner dans le cas de la capravirine ? Comment le laboratoire justifie-t-il le refus de nous informer sur ce protocole de phase III (une des dernières étapes avant la commercialisation d'un produit), alors que de nombreux laboratoires nous communiquent leurs protocoles de recherche depuis des années ? Et quelle est la légitimité de cette justification ? Le brevet du produit est déposé depuis plusieurs années, le secret industriel n'est pas en danger.

En outre, de tels refus injustifiés sont contre-productifs pour les industriels, car ils contribuent à instaurer la suspicion à l'égard de leurs recherches. Les patients, jamais très rassurés lorsqu'ils entrent dans un essai, sont encore moins confiants ; légitimement, ils peuvent se demander ce que le promoteur veut tant cacher.

### **Commentaires pour la 2<sup>e</sup> lecture**

Amendement 4-A (ci-dessous) : Cette proposition avait été retenue par l'Assemblée Nationale, mais a été supprimée lors du passage au Sénat. En revanche, l'amendement 4-B ci-dessous – mise à disposition des protocoles de recherche par l'autorité compétente aux associations de malades ou usagers de système de santé en faisant la demande – a été maintenu par le Sénat.

Le texte en l'état mène à une situation incohérente.

En effet : les associations peuvent demander d'avoir accès à un protocole. Cependant, comme elles ne peuvent avoir accès à la base de données des recherches, elles ne peuvent pas avoir connaissance des protocoles de recherches existants !

L'accessibilité de la base de données nationale des essais est donc très clairement un préalable à une transparence de la recherche que tous les acteurs de la recherche appellent de leurs vœux.

Amendement 4-B (ci-dessous) : Notre proposition initiale a été modifiée lors du passage au Sénat. Il s'agit donc de rectifier cette modification afin de la rendre une nouvelle fois cohérente avec les besoins.

La question qui est ici en jeu concerne non pas la représentation des malades et usagers du système de santé (où l'agrément prend sa source et son sens, voir l'article L. 1114-1), mais l'accès à l'information dont on vient de souligner l'importance cruciale dans le cadre de la recherche biomédicale. En ce sens, limiter l'accès aux protocoles de recherche aux seules associations agréées représente une entrave majeure et inacceptable à la transparence et au droit à l'information de l'ensemble des patients.

Par ailleurs, le caractère systématique des demandes d'accès à différents protocoles ne peut être considéré comme abusif, dès lors que les associations qui en font la demande ont pour objet d'étudier la recherche dans une pathologie donnée, comme c'est le cas du groupe TRT-5.

Dans la mesure où les associations dont les préoccupations sont en lien avec la recherche biomédicale travaillent généralement sur des pathologies ou situations médicales précises (associations de personnes atteintes par le VIH/ sida, associations de personnes atteintes de myopathie, de polyarthrite rhumatoïde, etc.), il faut s'attendre à ce que les demandes soient ordinairement « systématiques » dans un champ médical donné.

En outre, le nombre des promoteurs travaillant dans un domaine comme le VIH, la maladie d'Alzheimer, etc. ou a fortiori comme les maladies dites « rares », est relativement restreint.

Dans le cadre d'un travail sérieux et rigoureux, des structures, comme le TRT-5 pour le VIH ou comme l'Alliance Maladies Rares, opéreront donc des demandes à caractère relativement systématique pour une pathologie ou un groupe de pathologies donné, qui se trouveront de plus avoir un caractère répétitif eu égard au promoteur des recherches concernées.

Rappelons pour mémoire que, dans le cas de la loi du 17 juillet 1978 sur l'accès aux documents administratifs qui prévoit un droit d'accès général à ces documents administratifs, c'est la jurisprudence qui est venue statuer sur les abus en la matière. Par parallélisme, on peut penser qu'une disposition d'accès aux protocoles ne devrait pas soulever davantage de difficultés qu'une disposition d'accès général aux documents administratifs, et se suffit d'être régulée par le juge.

#### **Amendement 4-A**

Article 42

*Au XV de cet article est insérée la phrase :*

*« La base de données nationales est accessible au grand public selon des modalités et des délais fixés en conseil d'état. »*

*entre les mots :*

*« ... à l'organisme gestionnaire de la base européenne de données. »*

*et les mots :*

*« 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. »*

#### **Amendement 4-B**

Article 42

*Rédiger ainsi le dernier alinéa du texte proposé par le XV de cet article pour l'article L. 1120-15 du code de la santé publique :*

*« A la demande des associations de malades et d'usagers du système de santé, l'autorité compétente doit fournir l'intégralité du protocole figurant dans la base de données nationales. »*

#### **Amendement 4-C**

Article 42

Au deuxième alinéa de l'article 1121-15 est ajoutée la phrase suivante :



« L'autorité compétente statue sur la légitimité des motifs invoqués par le promoteur. »

### **L'article tel que modifié par notre proposition**

Article 42 (...)

XV. -- Il est complété par un article L. 1121-15 ainsi rédigé :

« 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. La base de données nationales est accessible au grand public selon des modalités et des délais fixés en conseil d'état. 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.

« 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 si le promoteur s'y oppose pour des motifs légitimes. L'autorité compétente statue sur la légitimité des motifs invoqués par le promoteur.

« A la demande des associations de malades et d'usagers du système de santé, l'autorité compétente doit fournir l'intégralité du protocole figurant dans la base de données nationales. »

## **5. Les modalités de prise en charge médicale au terme de la recherche doivent être précisées dans la notice d'information au patient.**

### **Appel à la vigilance pour le maintien de l'article L. 1122-1-4**

#### **Ce qui est inscrit dans le projet de loi**

*Article 43 (...)*

*I. -- L'article L. 1122-1 du même code est ainsi modifié : (...)*

*2° Après le troisième alinéa, sont insérés deux alinéas ainsi rédigés : (...)*

*« 4° Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de la recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ; »*

#### **Proposition**

Nous sommes très favorables à l'article L. 1122-1-4 précisant que « *les modalités de prise en charge médicale prévues au terme de la recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche* » doivent être précisées dans la notice d'information au patient.

#### **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 l'infection à 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 les Comités de protection des personnes (CPP).

#### **Exemples**

1 - L'essai de phase III du DPC 083 de Bristol-Myers Squibb qui s'adressait à des personnes séropositives au VIH en échec thérapeutique a été arrêté car la molécule présentait un mauvais profil de tolérance (effets indésirables majeurs). 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 la molécule ; celle-ci constituait pourtant un moyen de sortir ces

personnes d'une situation d'échec thérapeutique.

2 - L'essai de phase III « SILCAAT » qui évalue l'Interleukine-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 évaluant le T-20, puis exclues pour les besoins de la recherche (faute de correspondre aux critères d'inclusion) et non pour des raisons médicales. Parmi les personnes exclues, celles qui avaient un besoin vital du médicament y ont finalement eu accès après plus de 6 mois d'attente et d'angoisse, et uniquement sur pression des associations. L'impossibilité d'accès au médicament en cas d'exclusion n'était pas mentionnée dans la notice d'information remises aux patients lors de leur inclusion.

#### **Commentaire**

Nous demandons aux parlementaires de veiller au maintien de l'article L. 1122-1-4

## 6. Le rendu des résultats individuels doit être envisagé.

### Proposition d'amendement à l'article L. 1122-1

#### Ce qui est inscrit dans le projet de loi

Article 43 (...)

I – L'article L. 1122-1 du même code est ainsi modifié (...)

6° La deuxième phrase du neuvième alinéa est ainsi rédigée :

« A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, 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 des résultats individuels les concernant.

#### 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 les résultats la concernant lorsqu'ils ont une valeur individuelle.

#### Commentaire pour la 2<sup>e</sup> lecture

Cette proposition avait été retenue par l'Assemblée Nationale, mais a été supprimée lors du passage au Sénat. Cet élément d'accès à l'information médicale personnelle est inclus dans la loi, sur le principe, depuis la loi du 4 mars 2002. Cependant, compte tenu des pratiques constatées à l'occasion, et dans le cadre particulièrement sensible de la recherche biomédicale eu égard aux questions éthiques, il apparaît indispensable d'introduire cette précision dans la présente loi.

Les discussions sur le texte en première lecture au Sénat indiquent d'ailleurs la nécessité de cette précision, puisque ont été opposés à notre proposition des arguments parfaitement contradictoires :

- certains ont argué de l'existence de la loi du 4 mars 2002 affirmant le droit d'accès à l'information personnelle pour souligner la relative redondance de notre proposition ;
- d'autres ont avancé qu'il pourrait exister un certain « danger » à délivrer une information médicale personnelle.

Dans la pratique, nous constatons que la notion de résultats globaux est indissociable de la notion de résultats individuels : le premier réflexe d'une personne à qui l'on présente des résultats globaux est en effet de chercher où elle se situe dans cette globalité.

Comme il faut respecter le droit d'une personne à être informée des résultats globaux d'une recherche à laquelle elle a bien voulu se prêter, il faut respecter son droit à être informée des résultats la concernant, si ceux-ci ont une valeur individuelle. De la même façon, il faut respecter son droit à ne pas vouloir être informée des résultats.

Nous proposons une rédaction de notre proposition initiale légèrement modifiée.

## **Amendement 6**

Article 43

Au I, le 6° est complété par la phrase suivante :

« A sa demande, lui sont également communiquées les informations médicales individuelles dont l'accès est prévu par les dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. »

## **L'article tel que modifié par notre proposition**

Article 43 (...)

I. -- L'article L. 1122-1 du même code est ainsi modifié : (...)

6° Le neuvième alinéa est ainsi rédigé :

«Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon des modalités qui lui seront précisées dans le document d'information. A sa demande, lui sont également communiquées les informations médicales individuelles dont l'accès est prévu par les dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. » ;

## **7. La qualité de l'évaluation des Comités de protection des personnes (CPP) doit être garantie par le recours à des experts extérieurs.**

### **Proposition d'amendement à l'article L. 1123-1**

#### **Ce qui est inscrit dans le projet de loi**

*Article 44 (...)*

*II. -- L'article L. 1123-1 du même code est ainsi modifié :*

*1° Les deux premiers alinéas sont remplacés par un alinéa ainsi rédigé :*

*« 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. » ;*

*2° Le quatrième alinéa est supprimé.*

#### **Proposition**

Nous proposons de garantir la qualité de l'évaluation des Comités de Protection des Personnes (CPP) en faisant appel à des experts extérieurs à ces comités.

#### **Exposé des motifs**

La Directive européenne dont ce projet de loi est la transcription dans le droit français prévoit la consultation d'experts pour garantir la qualité de l'évaluation des projets de recherche.

Afin de mobiliser les compétences scientifiques et éthiques nécessaires à l'évaluation de certains projets de recherche, nous considérons effectivement comme particulièrement pertinent de proposer :

- 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 européenne) ou (2) quand elle concerne une pathologie sur laquelle les connaissances évoluent rapidement (infection à VIH/sida, certains cancers, etc.).

#### **Commentaire pour la 2<sup>e</sup> lecture**

Nous réintroduisons ici notre proposition n°7 après l'avoir mise en adéquation avec l'état actuel du texte, ce qui n'était plus le cas.

#### **Amendement 7**

*Article 44*

Au II de cet article est ajouté un alinéa supplémentaire après le premier alinéa et ainsi rédigé :  
« Sans préjudice de la composition du comité, ce dernier peut décider de s'adjoindre deux experts indépendants utiles à l'appréciation du bien-fondé de la recherche : 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.

Toutefois, dans les cas où :

- la recherche s'adresse à une population vulnérable
- la recherche concerne une pathologie sur laquelle les connaissances évoluent rapidement

le recours à ces experts est obligatoire. »

Le deuxième alinéa devient le troisième.

### **L'article tel que modifié par notre proposition**

Article 44 (...)

II. -- L'article L. 1123-1 du même code est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est remplacé par un alinéa ainsi rédigé :

« 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. » ;

2° Le deuxième alinéa est remplacé par un alinéa ainsi rédigé :

« Sans préjudice de la composition du comité, ce dernier peut décider de s'adjoindre deux experts indépendants utiles à l'appréciation du bien-fondé de la recherche : 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. » ;

« Toutefois, dans les cas où :

- la recherche s'adresse à une population vulnérable

- la recherche concerne une pathologie sur laquelle les connaissances évoluent rapidement

le recours à ces experts est obligatoire. » ;

3° Le quatrième alinéa est supprimé.

## **8. La loi doit prévoir la participation de représentants de malades et d'usagers de système de santé agréés aux Comités de protection des personnes (CPP).**

### **Proposition d'amendement à l'article L.1123-2**

#### **Ce qui est inscrit dans le projet de loi**

*Article 44 (...)*

*III. -- 1 (nouveau). Le premier alinéa de l'article L. 1123-2 du même code est complété par une phrase ainsi rédigée :*

*« Ils comportent, en leur sein, des représentants des malades et des usagers du système de santé. » (...)*

#### **Proposition**

Les représentants de malades et d'usagers de système de santé membres des Comités de protection des personnes (CPP) doivent être agréés au sens des dispositions de l'article L. 1114-1.

#### **Exposé des motifs**

La participation des associations au travail d'évaluation des Comités consultatifs de protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales (CCPPRB), qui était possible, mais n'était pas mentionnée explicitement dans la loi Huriet-Sérusclat de 1988, a été jusqu'à présent inexistante ou insignifiante.

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 placé 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 précisément inscrite dans la loi, notamment en ce qui concerne les représentants de patients, dont la légitimité, dans un tel contexte, se doit d'être assurée par la référence à l'agrément au sens des dispositions prévues à l'article L. 1114-1.

#### **Commentaires pour la 2<sup>e</sup> lecture**

Le bien-fondé de la participation des représentants de malades et/ou d'usagers du système de santé a été reconnu lors de la première lecture à la fois par l'Assemblée nationale et le Sénat.

Le rôle des CPP dans la recherche biomédicale est un rôle-clef, très important. La légitimité de leurs membres, et notamment des représentants de malades et d'usagers du système de santé, doit donc être assurée.

Par ailleurs, les CPP sont considérés comme des instances de santé publique, relevant donc des dispositions prévues à l'article L. 1114-1 du code de santé publique ; le domaine de la recherche



biomédicale devant donc être considéré comme l'un des domaines ressortissant des dispositions L. 1114-1. Ainsi, ne peuvent élargir au droit collectif prévu par L. 1114-1 que les associations agréées.

Les représentants de malades et d'usagers du système de santé appelés à devenir membres des CPP doivent donc être agréés au sens des dispositions de l'article L. 1114-1.

En outre, dans le cas de recherches biomédicales, il convient d'établir une distinction entre les représentants d'associations de malades et les représentants d'associations d'usagers du système de santé qui ne témoignent pas d'expériences superposables. On admet en effet, depuis les Etats Généraux de la Santé, et encore plus depuis l'adoption des dispositions de l'article L 1114-1 du code de la santé publique, issu de la loi du 4 mars 2002, que la représentation des usagers du système de santé est le fait des associations familiales, de personnes handicapées, de patients et de consommateurs. Dans le cas qui nous intéresse précisément, ce sont bien les patients qui, au premier chef, doivent être représentés au sein des CPP.

### **Exemple**

Le TRT-5 a obtenu en 2001, après une longue mobilisation, l'interdiction de l'essai ARDA (exploration de la physiopathologie des « anomalies de répartition du tissu adipeux »), qui prévoyait, pour les patients inclus, une anesthésie générale, dont on connaît les risques vitaux, pour les besoins de la recherche, dans une étude sans bénéfice individuel direct. Le CCPPRB avait émis un avis favorable au protocole ; 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 membres du TRT-5, sensibilisées aux questions éthiques et spécialisées dans l'infection à VIH, cet essai contraire à l'éthique et au respect des personnes, aurait eu lieu. La participation d'associations légitimes au CCPPRB aurait sans doute permis d'éviter un tel dysfonctionnement, et cet avis favorable incompréhensible.

### **Amendement 8**

#### **Article 44**

*La dernière phrase de l'article 1123-2 est remplacée par la phrase suivante :*

*« Ils comportent, en leur sein, des représentants d'associations de malades, ou, en cas d'impossibilité, d'associations d'usagers du système de santé, agréés et désignés au titre des dispositions de l'article L. 1114-1. »*

### **L'article tel que modifié par notre proposition**

#### *Article 44 (...)*

*III. -- 1 (nouveau). Le premier alinéa de l'article L. 1123-2 du même code est complété par une phrase ainsi rédigée :*

*« Ils comportent, en leur sein, des représentants d'associations de malades, ou, en cas d'impossibilité, d'associations d'usagers du système de santé, agréés et désignés au titre des dispositions de l'article L. 1114-1. »*

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

### Appels à la vigilance pour l'article L. 1123-7 et propositions d'amendements à l'article L. 1123-7

#### Ce qui est inscrit dans le projet de loi

Article 44 (...)

VI. -- L'article L. 1123-7 du même code est ainsi modifié :

1° Son unique alinéa est remplacé par douze alinéas ainsi rédigés :

- « Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche notamment au regard de :
- « -- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- « -- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
- « -- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- « -- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
  - « -- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- « -- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ;
- « -- la qualification du ou des investigateurs ;
- « -- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- « -- les modalités de recrutement des participants ;
- « Dans le protocole de recherche soumis à l'avis du comité de protection des personnes, le promoteur indique, de manière motivée, si la constitution d'un comité de surveillance indépendant est ou non prévue.
  - « Le comité s'assure, avant de rendre son avis, que les conditions de l'article L. 1121-13 sont satisfaites. » ;(...)

### **A - L'intelligibilité de la notice d'information au patient doit être évaluée par le CPP**

#### **Appels à la vigilance pour l'article L. 1123-7**

##### **Proposition, exposé des motifs**

Nous appelons à la vigilance pour le maintien de la mention « *notamment* » précédant la liste des éléments devant être évalués par le CPP, et de l'alinéa précisant que « *l'intelligibilité* » de la notice d'information patient doit être évaluée par le CPP.

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 sont du " copié-collé " de 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 métalloprotéïnases 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 métalloprotéïnases très impliqués dans la néoangiogénèse du SK. "*

## **B - L'information sur les modalités de prise en charge au terme de la recherche doit être explicitée**

### **Proposition d'amendement à l'article L.1123-7**

#### **Proposition, 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 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 l'infection à VIH) : entrer dans un essai est alors le seul moyen d'avoir accès à une prise en charge thérapeutique. 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.

## **Commentaire pour la 2<sup>e</sup> lecture**

Des multiples propositions, amendements et remaniements de ce titre VI de l'article 44, la seule proposition qui n'a pas été présentée au Sénat est celle-ci que nous soumettons donc à nouveau.

### **Amendement 9-A**

Article 44

*Au VI de l'article L. 1123-7 est inséré un alinéa supplémentaire après le onzième (portant leur nombre total à treize) ainsi rédigé :*

*« -- 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 ;*

## **C - Les CPP doivent connaître les montants et les modalités de rétribution des investigateurs**

### **Proposition d'amendement à l'article L. 1123-7**

#### **Proposition**

La loi Huriet-Sérusclat de 1988 prévoyait la communication aux CCPPRB des montants et des modalités de rétribution des investigateurs. Le Sénat a supprimé cette disposition pour les CPP ; nous proposons sa réintroduction.

#### **Exposé des motifs**

Les montants et modalités de rétribution des investigateurs constituent un des multiples indicateurs de la qualité, du sérieux et de l'éthique d'un projet de recherche dont il ne nous semble pas légitime de priver les CPP. La loi Huriet-Sérusclat avait d'ailleurs considéré ces données comme suffisamment importantes pour qu'elles soient mentionnées aux membres des CCPPRB. En 2004, leur communication aux CPP apparaît tout aussi pertinente.

Cela contribue par ailleurs à la nécessaire transparence de la recherche biomédicale.

#### **Exemple**

Nous avons vu ci-dessus (p 10), avec l'exemple du protocole « Kaleobs » promu par le laboratoire Abbott, que la rétribution des investigateurs pouvait avoir un impact sur la conduite d'une recherche et même, potentiellement, sur la prise en charge médicale de certains patients.

### **Amendement 9-B**

Article 44

*Est ajouté un 11<sup>ème</sup> alinéa à l'article L. 1123-7 (portant leur nombre total à quatorze), ainsi libellé :*

*« - Les montants et modalités de rétribution des investigateurs. »*

### **L'article tel que modifié par nos propositions**

Article 44 (...)

VI. -- L'article L. 1123-7 du même code est ainsi modifié :

1° Son unique alinéa est remplacé par quatorze alinéas ainsi rédigés :

« Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche notamment au regard de :

« -- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;

« -- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;

« -- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;

« -- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;

« -- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;

« -- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ;

« -- la qualification du ou des investigateurs ;

« -- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;

« -- les modalités de recrutement des participants ;

« -- 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 ;

« -- les montants et modalités de rétribution des investigateurs. »

« Dans le protocole de recherche soumis à l'avis du comité de protection des personnes, le promoteur indique, de manière motivée, si la constitution d'un comité de surveillance indépendant est ou non prévue.

« Le comité s'assure, avant de rendre son avis, que les conditions de l'article L. 1121-13 sont satisfaites. » ;

# 10. L'ANAES doit établir un référentiel d'évaluation afin d'harmoniser le fonctionnement des CPP

## Proposition d'amendement à l'article L. 1123-14

### Ce qui est inscrit dans le projet de loi

Article 44 (...)

XII. -- L'article L. 1123-14 est ainsi modifié : (...)

« 7° La nature et le caractère de gravité des événements et des effets indésirables qui sont notifiés selon les dispositions de l'article L.1123-10 ainsi que les modalités de cette notification ;

« 8° Les modalités selon lesquelles le promoteur informe l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de l'arrêt de la recherche ;

« 9° Les conditions dans lesquelles l'autorité compétente procède à l'information des autorités compétentes des autres Etats membres, de la Commission européenne et de l'Agence européenne du médicament, ainsi que le contenu des informations transmises ;

« 10°(nouveau) Les délais dans lesquels le comité rend l'avis mentionné à l'article L.1123-7 et l'autorité compétente délivre l'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8. »

### Proposition

Nous proposons de confier à l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) la réalisation d'un référentiel d'évaluation du fonctionnement des CPP, afin de ne pas reproduire les erreurs commises par le passé avec les CCPPRB.

### Exposé des motifs

Le sénateur Claude Huriet l'a lui-même constaté et notifié dans un rapport d'information sur les CCPPRB achevé en 2001 (« Le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale », rapport d'information 267, 2000-2001, Commission des Affaires sociales, consultable à l'adresse <http://www.senat.fr/rap/r00-267/r00-267.html>) : le fonctionnement de ces comités n'est pas uniforme selon les régions, ce qui menace la cohérence du système d'évaluation des recherches biomédicales.

L'indépendance nécessaire au fonctionnement des CPP ne permet pas que ceux-ci puissent faire l'objet d'inspections ; en revanche, leur fonctionnement pourrait être évalué sur la base d'un référentiel produit par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), laquelle pourrait d'ailleurs s'appuyer sur le rapport déjà réalisé par le sénateur Claude Huriet d'une part, et sur les travaux du Laboratoire d'Ethique Médicale de Necker d'autre part (consultables à l'adresse <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>).

Les modalités de mise en place du référentiel pourraient être définies par le Ministre de la santé ; les modalités de son utilisation dans le cadre d'une évaluation et d'une harmonisation des pratiques des CPP devraient, quant à elles, être fixées par décret en Conseil d'Etat.

## **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 10**

Article 44

*Est ajouté à l'article 1123-14 un neuvième alinéa ainsi libellé :*

*« 9° Les modalités d'évaluation prévues sur la base du référentiel d'évaluation élaboré par l'ANAES et publié par arrêté du ministre »*

*Le 9<sup>ème</sup> alinéa devient le 10<sup>ème</sup>*

*Le 10<sup>ème</sup> alinéa devient le 11<sup>ème</sup>.*

## **L'article tel que modifié par notre proposition**

Article 44 (...)

XII. -- *L'article L. 1123-14 est ainsi modifié : (...)*

*« 7° La nature et le caractère de gravité des événements et des effets indésirables qui sont notifiés selon les dispositions de l'article L.1123-10 ainsi que les modalités de cette notification ; \_« 8° Les modalités selon lesquelles le promoteur informe l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de l'arrêt de la recherche ;*

*« 9° Les modalités d'évaluation prévues sur la base du référentiel d'évaluation élaboré par l'ANAES et publié par arrêté du ministre » ;*

*« 10° Les conditions dans lesquelles l'autorité compétente procède à l'information des autorités compétentes des autres Etats membres, de la Commission européenne et de l'Agence européenne du médicament, ainsi que le contenu des informations transmises ;*

*« 11° Les délais dans lesquels le comité rend l'avis mentionné à l'article L.1123-7 et l'autorité compétente délivre l'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8. »*