

N° 908

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958
QUINZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 9 mai 2018.

RAPPORT

FAIT

AU NOM DE LA COMMISSION DES AFFAIRES SOCIALES SUR LA
PROPOSITION DE LOI *relative à l'expertise des comités de protection des personnes,*

PAR M. CYRILLE ISAAC-SIBILLE,

Député.

Voir le numéro :

Assemblée nationale : **847**.

SOMMAIRE

	Pages
AVANT-PROPOS	5
TRAVAUX DE LA COMMISSION	9
I. DISCUSSION GÉNÉRALE	9
II. EXAMEN DE L'ARTICLE UNIQUE	19
<i>Article unique</i> : Ajustement de la désignation aléatoire des comités de protection des personnes	19
<i>Après l'article unique</i>	44
<i>Titre</i>	47
ANNEXE 1 : PARCOURS INDICATIF DES DOSSIERS EXAMINÉS PAR LES COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES À L'ISSUE DE LA PROPOSITION DE LOI	49
ANNEXE 2 : LISTE DES PERSONNES AUDITIONNÉES PAR LE RAPPORTEUR	51
ANNEXE 3 : LISTE DES TEXTES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE ABROGÉS OU MODIFIÉS À L'OCCASION DE L'EXAMEN DE LA PROPOSITION DE LOI...	53

AVANT-PROPOS

La proposition de loi inscrite à l'ordre du jour par le groupe Mouvement démocrate et apparentés (Modem) vise à améliorer l'attractivité de notre pays en matière d'essais cliniques dans un environnement européen et international marqué par une haute intensité concurrentielle.

Notre pays n'a toutefois pas à rougir de sa place. Selon les derniers chiffres disponibles, il se situe dans le trio de tête des pays de l'Union européenne, derrière l'Allemagne et le Royaume-Uni : respectivement 584 et 488 essais cliniques pour ces deux pays contre 448 pour la France en 2017.

On pourrait s'en contenter. Ce serait cependant mal appréhender la réalité de la compétition féroce qui se joue avec l'Asie ainsi qu'au sein de l'espace européen.

L'approche sectorielle de la réglementation de l'Union européenne en la matière s'est d'abord attachée à harmoniser les procédures d'essais et de mise sur le marché des médicaments. Depuis 2015, un règlement européen prescrit ainsi un délai unique de soixante jours d'examen des demandes d'essais cliniques opposable aux promoteurs académiques et industriels ainsi qu'aux autorités compétentes. Il importe que les comités d'éthiques – en l'occurrence les comités de protection des personnes – et les autorités compétentes – l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – soient en capacité d'examiner les dossiers de recherche dans le délai global imparti par le droit européen. En effet, à son terme, le silence gardé vaudra acceptation, ce qui n'est pas sans soulever des enjeux importants s'agissant des médicaments. Il importe en conséquence d'être autant prêt qu'attractif. La procédure se doit d'être rapide tout en garantissant que l'examen du dossier reste de qualité et que les recherches se déroulent selon les standards éthiques requis.

Cet enjeu concerne également le secteur des dispositifs médicaux, pour lequel on observe une montée en puissance des activités de recherche. Celle-ci résulte de l'extension de la loi Jardé aux recherches non interventionnelles, mais aussi de l'innovation croissante dans la prise en charge des patients. La mesure doit en être prise par les syndicats professionnels qui gagneraient à consolider le soutien et l'accompagnement de leurs adhérents en lien avec les pouvoirs publics. Aujourd'hui, c'est essentiellement l'affaire des seuls comités de protection des personnes (CPP). Cette dimension est essentielle mais insuffisante alors que ce secteur se caractérise essentiellement par une atomisation de l'industrie – principalement des TPE-PME – et par un cycle d'innovation court (18 mois).

Dans ce contexte, la procédure administrative d'autorisation des essais cliniques en France mériterait d'être sensiblement améliorée. Un certain nombre d'interlocuteurs ont fait part au rapporteur de leurs inquiétudes. Si la recherche clinique se maintient à un haut niveau, il semble se produire un affaissement des essais dits de phase 1. Cette inquiétude est d'autant plus grande qu'elle emporte un effet de cliquet : toute délocalisation des essais de phase 1 entraîne nécessairement celle des séquences suivantes (essais de phase 2 et 3). Il n'est dans l'intérêt d'aucun industriel de mener des recherches dans plusieurs pays différents. En toute rationalité économique, l'industriel est plutôt enclin à rester dans le pays choisi pour capitaliser son expérience et son savoir-faire. En d'autres termes, perdre les essais de phase 1, c'est appauvrir notre tissu de recherche.

La loi Jardé n'a pas été sans poser de difficultés comme en témoigne la gestation de son application – quatre ans. Pour autant, tous les acteurs s'accordent à vouloir maintenir l'existant, considérant qu'il n'est rien de plus désarmant que de modifier en permanence notre *corpus* juridique. Parmi ses avancées figure, outre l'élargissement des recherches soumises à une évaluation éthique, la désignation aléatoire des comités de protection des personnes chargés d'examiner les projets de recherches cliniques et d'émettre un avis dans un délai de quarante-cinq jours.

Justifiée par la nécessité d'éviter tout conflit d'intérêts et d'une meilleure répartition de la charge de travail entre les trente-neuf CPP, cet acquis, qui consiste en un tirage au sort quotidien, doit être maintenu. Le mécanisme n'en demeure pas moins perfectible.

La proposition de loi ne prétend pas résoudre, à elle seule, les difficultés identifiées par les acteurs. Elle n'entend pas moins apporter une solution souple, opérationnelle et surtout attendue. Il s'agit d'un enjeu identifié dans le cadre du huitième conseil stratégique des industries de santé (CSIS). Alors que l'ordre du jour du Parlement est particulièrement chargé, cette proposition de loi, examinée à l'occasion d'une journée réservée notamment aux groupes minoritaires ou d'opposition, constitue le seul vecteur disponible pour engager rapidement des changements.

Partant du constat que des dossiers de recherches ne peuvent être étudiés dans les temps impartis, le dispositif vise à modifier, à la marge, le tirage au sort afin que les dossiers soient orientés vers un comité doté, en son sein ou par l'intermédiaire de son réseau d'experts, de la compétence nécessaire à l'évaluation de la nature du projet de recherche. La réglementation fixe ainsi l'obligation de recourir à un pédiatre au sein du CPP pour les projets impliquant des mineurs de moins de seize ans. Tous ne sont pas en mesure de satisfaire à cette obligation. Il n'est pas utile, sauf à considérer que le délai d'examen ne constitue pas un enjeu majeur, d'inclure dans le tirage au sort les comités qui ne sont pas en mesure de mobiliser cette compétence indispensable à l'évaluation de la démarche éthique du projet.

Au-delà, le rapport est l'occasion de proposer d'autres axes d'amélioration qui n'ont pas manqué d'être abordés au cours des auditions et dont le rapporteur se fait l'écho. La mission du législateur s'inscrit toutefois dans le périmètre de compétence que la Constitution lui confie. Il appartient donc au pouvoir exécutif, dûment habilité, de se saisir à son tour des importantes questions ainsi soulevées.

TRAVAUX DE LA COMMISSION

I. DISCUSSION GÉNÉRALE

La commission des affaires sociales examine, sur le rapport de M. Cyrille Isaac-Sibille, la présente proposition de loi, au cours de sa séance du mercredi 9 mai 2018.

M. Cyrille Isaac-Sibille, rapporteur. Chers collègues, la proposition de loi inscrite à l'ordre du jour par le groupe du Mouvement démocrate et apparentés (MODEM) vise à faire bénéficier les malades des innovations médicales les plus récentes, à faciliter le travail des équipes de recherche de nos hôpitaux et de nos universités – étudiants, médecins, enseignants, chercheurs, tous reconnus pour leur excellence –, à améliorer l'attractivité de notre pays en matière d'essais cliniques dans un environnement européen et international où les progrès médicaux s'accélèrent, et qui est marqué par une concurrence intensive. Dans ce contexte, la procédure administrative d'autorisation des essais cliniques en France mérite d'être sensiblement améliorée.

Depuis la loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite « loi Jardé », tous les projets de recherche impliquant la personne humaine sont soumis pour avis à des comités de protection des personnes (CPP). Instances pluridisciplinaires par excellence, les CPP émettent un avis éthique sur chaque projet de recherche.

Pour être soumis à l'avis d'un CPP, chaque promoteur doit déposer un dossier auprès de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH). Celle-ci procède au tirage au sort permettant d'attribuer un dossier à l'un des trente-neuf CPP que compte notre pays. Elle est par ailleurs chargée d'harmoniser les pratiques des comités de protection, de suivre les dossiers, et constitue enfin une instance d'appel en cas d'avis négatif. En l'absence d'avis positif, aucun projet de recherche ne peut être en effet lancé.

L'instauration de la Commission nationale et la procédure de tirage au sort constituent deux des avancées majeures de la loi Jardé. Il faut y ajouter l'élargissement du champ des recherches soumises pour avis – je fais ici référence aux recherches non interventionnelles – qui contribue à une sollicitation accrue des CPP.

Cette procédure ne donne pas entière satisfaction, mais elle est perfectible. Tel est le constat opéré par notre groupe ainsi que par les nombreux et différents acteurs que nous avons auditionnés.

Pour autant, tous les acteurs s'accordent à vouloir maintenir l'existant, considérant qu'il n'est pas utile de modifier encore notre *corpus* juridique. Tous – représentants des CPP et des usagers, direction générale de la santé – sont attachés

au tirage au sort afin d'éviter tout conflit d'intérêt entre chercheurs, industriels de santé et CPP, ainsi que de mieux répartir la charge de travail entre les CPP.

Notre proposition de loi s'inscrit dans cet esprit et ne vise qu'à rendre le mécanisme plus opérationnel.

Partant du constat que les dossiers de recherche ne peuvent être étudiés dans les délais impartis – quarante-cinq jours – le dispositif vise à rendre plus « intelligent » le tirage au sort afin que les dossiers soient orientés vers un comité doté, en son sein ou par l'intermédiaire de son réseau, de la compétence nécessaire à l'évaluation de la nature du projet de recherche. Par exemple, la réglementation rend obligatoire, pour les projets impliquant des mineurs de moins de seize ans, la présence d'un pédiatre au sein des CPP ; or plus de la moitié d'entre eux ne sont pas en mesure de satisfaire à cette obligation. Par ailleurs, faute de secrétariat disponible, certains dossiers ne peuvent être immédiatement pris en compte, conduisant *de facto* à un retard de traitement.

Il n'est donc pas utile, sauf à considérer que le délai d'examen ne constitue pas un enjeu majeur pour les patients, les chercheurs ou les industriels de santé, d'inclure dans le tirage au sort des comités qui ne sont pas en mesure de mobiliser cette compétence indispensable à l'évaluation de la démarche éthique du projet.

Le dispositif proposé a été soumis aux différentes institutions, organismes et personnes consultées, qui l'ont jugé simple et facilement applicable. Pour autant, des ajustements sont apparus nécessaires, sur lesquels nous reviendrons à l'occasion de l'examen des amendements.

En bref, il faut imaginer une rédaction qui permette d'ajuster le tirage au sort en fonction de la disponibilité du CPP – présence d'un secrétaire, plan de charge permettant d'assurer la gestion d'un dossier supplémentaire, prise en compte des sessions des CPP – et des compétences requises par la nature du projet de recherche – sollicitation d'un spécialiste au sein du CPP ou *via* le réseau établi par lui. Mme Dufeu Schubert, pour le groupe La République en Marche, et M. Berta, pour le groupe MODEM, ne manqueront pas d'y revenir. Pour illustrer notre proposition, je vous renvoie à l'annexe au projet de rapport, qui résume l'effet attendu de la proposition de loi.

Cette proposition de loi ne prétend pas résoudre toutes les difficultés identifiées par les acteurs. Elle n'entend pas moins apporter une solution souple, opérationnelle et souvent attendue. Il s'agit d'un enjeu identifié dans le cadre du huitième Conseil stratégique des industries de santé (CSIS). Alors que l'ordre du jour du Parlement est particulièrement chargé, cette proposition de loi, examinée à l'occasion d'une journée réservée aux groupes minoritaires ou d'opposition, constitue le seul vecteur disponible pour favoriser des changements rapides. Le ministère de la santé, consulté, s'est spontanément rangé à notre proposition moyennant les quelques ajustements que nos collègues apporteront par voie

d'amendements. Je me félicite d'ailleurs de la convergence de vue qui a régné à l'occasion des travaux préparatoires.

Au-delà, le rapport est l'occasion de proposer d'autres axes d'amélioration qui n'ont pas manqué d'être abordés au cours des auditions, et dont je me fais le modeste porte-parole. Je pense notamment aux moyens de fonctionnement dévolus aux CPP, à la reconnaissance des parcours des membres des CPP qui agissent bénévolement, ou à l'identification d'experts *via* une liste nationale pour faciliter le travail des CPP. Sur toutes ces questions, il appartient plutôt au pouvoir exécutif, dûment habilité, d'apporter des réponses, celles-ci n'appelant pas de modifications législatives.

Mme Audrey Dufeu Schubert. Monsieur le rapporteur, merci pour vos travaux et votre exposé.

La recherche clinique en France est un secteur d'excellence, où nos chercheurs français démontrent depuis plus d'un siècle leur capacité à innover. Ils contribuent au quotidien à faire rayonner la France, à faire progresser la science et à améliorer la santé humaine.

Une recherche clinique performante et ambitieuse est un enjeu stratégique pour notre pays. Les cycles d'innovation dans ce secteur sont très rapides ; ils sont témoins de notre agilité scientifique au seul service de nos concitoyens. Ainsi, notre système doit pouvoir s'adapter et être réactif, avec le seul objectif et la seule intention d'accroître les bénéfices apportés à nos malades souffrant d'affections pour lesquelles l'innovation thérapeutique est parfois leur seul espoir.

Dans un contexte européen où la concurrence est très forte, notre responsabilité en tant que législateur est de préserver l'attractivité de notre pays en matière de recherche clinique afin de garantir toujours aux patients un accès à l'innovation. Ce texte ne remet pas en cause la loi Jardé votée en 2012 et appliquée depuis seulement 2016. Bien que de nombreux points soient perfectibles, je vous rejoins, monsieur le rapporteur, sur le besoin d'adapter le processus du parcours de recherche clinique en modifiant les modalités relatives aux CPP. Notre groupe souhaite adapter la loi tout en garantissant l'indépendance et la transparence des CPP, en préservant l'efficacité de notre système de recherche clinique, et en se gardant de toute inflation législative inutile.

Aimé Césaire a écrit que « *la vérité scientifique a pour signe la cohérence et l'efficacité* ». Mes chers collègues, soyons aujourd'hui cohérents et efficaces dans l'étude de ce texte en affinant les conditions de déroulement du tirage au sort des CPP et en faisant en sorte que la recherche clinique en France puisse être innovante, agile et au service de nos malades.

M. Jean-Carles Grelier. Comme l'a rappelé le rapporteur, les CPP ne sont pas des autorités administratives indépendantes ni des autorités juridictionnelles : ils n'ont donc pas à dire le droit. Ce ne sont pas non plus des autorités philosophiques ou religieuses : ils n'ont donc pas à dire la morale. Ils ont

à dire beaucoup plus que cela : ils ont à dire l'éthique en matière d'expérimentation et de recherche impliquant la personne humaine.

Pour dire l'éthique correctement, il faut être indépendant, et pour être indépendant il faut maintenir le caractère aléatoire de la désignation des CPP, ce à quoi la proposition de loi ne contrevient pas puisqu'elle aménage, facilite et renforce le caractère aléatoire de cette désignation. C'est la raison pour laquelle le groupe Les Républicains lui apportera son soutien.

Comme il est précisé dans le rapport, il convient de donner aux CPP les moyens de fonctionner, et ce dans des délais rapides pour que l'échelon administratif et l'échelon éthique ne constituent pas un frein au développement de la recherche et de l'innovation. France Biotech évalue à près de 2 milliards d'euros le manque à gagner annuel dû aux tests et essais cliniques qui ne peuvent être réalisés en France aujourd'hui, souvent en raison de blocages administratifs et de délais. Pour que notre pays conserve sa place et son rang dans la recherche et l'innovation médicales, il convient que le Gouvernement se saisisse de cette question par voie réglementaire et donne aux CPP les moyens de leur fonctionnement, que vous avez fort justement évalués dans votre rapport.

M. Philippe Berta. La recherche académique et industrielle en biologie-santé constitue l'un des principaux moteurs des publications et des brevets français. Cette recherche a pour objet de conduire à la mise sur le marché de nouveaux médicaments, essentiellement aujourd'hui sous forme de biomédicaments, mais aussi de nouveaux outils et biomarqueurs de diagnostic ou encore de nouveaux dispositifs médicaux. Ces innovations contribuent pleinement, à travers les *big pharma*, les bio-pharmas, les biotechs et les centaines de TPE-PME du secteur, à la richesse de notre pays.

Le monde de la santé est un monde hautement concurrentiel. Tout retard pris met en péril la compétitivité et donc la pérennité de nos entreprises, ainsi que notre capacité à attirer les entreprises étrangères sur notre territoire. Si des centaines de milliers d'euros sont mis en jeu par le développement d'un dispositif médical, ce sont des millions d'euros qui le sont pour celui d'un médicament. Divers rapports publiés ces derniers mois par diverses institutions ou syndicats professionnels ont révélé que le principal goulet d'étranglement, source de retard dans la mise sur le marché de ces innovations, se situait dans la phase finale de leur développement, à savoir la phase des essais, dits « cliniques » ou « thérapeutiques », sur le patient.

Si les éléments retardants mis en cause au cours de cette phase sont multiples, la modification par voie d'amendements de la loi Jardé en 2015, du mode de sélection du CPP chargé du suivi de cette évaluation clinique en est assurément un. La sélection « randomisée » est unanimement dénoncée. Si l'on en perçoit l'objectif probable, à savoir parer au risque d'un éventuel conflit d'intérêts entre producteur et évaluateur, celui qu'une étude soit attribuée à un comité ne possédant pas, de par sa composition, les compétences nécessaires à la validation

n'a pas été anticipé. Dans beaucoup de situations, cela a considérablement allongé les délais de l'évaluation, pour des innovations pour lesquelles le *time to market* est majeur, mettant en péril tout un modèle économique. L'effet s'est vite fait sentir, les chiffres nous apprenant que plus de 60 % des essais cliniques ont quitté notre pays ces douze derniers mois. Il en résulte que, premièrement, nos patients ne sont plus en première ligne pour bénéficier de ces innovations ; deuxièmement, des millions d'euros ne sont plus investis dans notre recherche clinique, et par contrecoup dans nos hôpitaux ; troisièmement, des entreprises quittent le pays, ou d'autres ne s'y implantent pas. Enfin, tout simplement, c'est de la perte de contrôle de nos essais cliniques et de leur qualité qu'il s'agit.

Le groupe MODEM est conscient que cette proposition de loi ne constitue pas toute la solution, mais qu'elle en est sans nul doute une partie. Elle donnera, de plus, un signal positif fort à la filière, démontrant que la représentation nationale sait mesurer l'importance de cette dernière pour notre santé et pour notre économie.

Nous y apportons donc tout notre soutien.

M. Jean-Hugues Ratenon. Les comités de protection des personnes dont il est question dans cette proposition de loi déposée par le groupe MODEM visent à s'assurer que les recherches sur les personnes humaines respectent les normes scientifiques, éthiques et légales. Ce sont donc des filets de sécurité importants pour protéger les volontaires et les patients. À chaque essai clinique, un tirage au sort est effectué pour désigner un comité qui sera chargé d'examiner la demande d'essais cliniques et ses résultats.

Le principe du tirage au sort a été instauré pour éviter les risques de conflit d'intérêts. Autant vous dire que nous avons eu du mal à comprendre, dans un premier temps, pourquoi nos collègues centristes nous ont proposé de réduire la possibilité de tirage au sort. Puis nous avons travaillé davantage sur le sujet et deux éléments nous ont alertés. Premièrement, il se trouve que cette proposition reprend mot pour mot ce que propose le lobby des industriels du milieu pharmaceutique français. En effet, ces entreprises n'ont de cesse de se plaindre que les délais pour les essais cliniques sont trop longs et que cela leur coûte donc trop cher. Deuxièmement, je me demande si le rapporteur de cette proposition de loi est le député le plus objectif sur la question. En effet, monsieur le rapporteur, votre déclaration de patrimoine nous apprend que vous possédez 92 parts chez Sanofi, grand laboratoire pharmaceutique, et il est indiqué, sur le site gouvernemental *transparence.sante.gouv.fr*, que vous avez reçu plus de 3 000 euros de cadeaux des laboratoires entre 2012 et 2016. (*Exclamations.*) Vous pouvez peut-être infirmer cela, si je me trompe.

Il y a quelques mois, on nous avait promis la moralisation de la vie publique. Aujourd'hui, ce texte est la preuve que l'Assemblée nationale n'est pas libérée des lobbies et c'est dommage. En l'état, le groupe La France insoumise votera contre ce texte.

Mme Agnès Firmin Le Bodo. Monsieur le rapporteur, je tiens tout d'abord à saluer la qualité de votre travail sur un sujet important qu'il est difficile de traiter tant il est sensible.

On se souvient de l'émoi qu'avait suscité le décès d'un patient volontaire lors d'un essai clinique au centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes en janvier 2016. L'objet premier de la loi Jardé était de moderniser et de simplifier le cadre juridique des recherches sur la personne afin d'encourager la recherche sur la personne tout en garantissant un très haut niveau de protection des patients volontaires pour participer aux recherches.

Lors des débats sur la proposition de loi Jardé, les deux chambres étaient en désaccord sur les modalités de sélection du CPP. La loi a finalement fixé le principe d'une répartition aléatoire des protocoles entre les comités de protection des personnes, par opposition au libre choix des promoteurs et en vue de garantir leur indépendance et d'écarter tout risque de conflit d'intérêts. Il ne me paraît *a priori* pas souhaitable de revenir sur ces choix, pour éviter le moindre doute sur leur indépendance vis-à-vis des laboratoires.

Pour autant, il est indéniable que cette procédure a eu des effets adverses importants en matière de délais, en raison notamment de la composition des CPP, qui ne disposent pas toujours des compétences et de l'expertise technique requise pour évaluer de manière efficace les demandes qui leur sont faites. Le maintien de cette situation se fait évidemment au détriment de la recherche française, mais également des patients. Aujourd'hui, selon les professionnels du secteur de l'innovation thérapeutique, 68 % des essais cliniques qu'ils mettent en œuvre sont effectués à l'étranger.

Le dispositif prévu à l'article unique de cette proposition de loi a l'avantage, tout en conservant le système du tirage au sort, de préciser son périmètre pour ne conserver que des comités incluant un ou des membres dotés de l'expertise nécessaire à l'examen du projet de recherche concerné. Nous abordons donc favorablement l'examen de ce texte qui va dans le bon sens et favorisera un secteur potentiellement grand pourvoyeur d'emplois à haute valeur ajoutée, tout en conservant l'exigence d'indépendance nécessaire à la prévention des conflits d'intérêts.

M. Pierre Dharréville. Depuis la loi de finances pour 2012, les CPP reçoivent une dotation de l'État. Initialement fixée à 3,5 millions d'euros, cette dotation s'élève aujourd'hui à 3,3 millions d'euros seulement. À cela s'ajoute le fait que les CPP ne peuvent recruter des personnels salariés. Leur fonctionnement repose donc exclusivement sur le bénévolat des membres y siégeant et sur la mise à disposition de locaux et de personnels par les établissements publics de santé auxquels ils sont rattachés.

La présente proposition de loi revient pour partie sur le caractère aléatoire de la désignation des CPP pour expertiser les projets de recherche. On est en droit de se demander si ce texte ne va pas fragiliser la lutte contre les conflits d'intérêts

dans le milieu de la recherche médicale. Comme nous le soulignons lors des débats sur la loi Jardé, l'attribution aléatoire des protocoles au comité de protection des personnes est d'une importance cruciale pour éviter le compérage. Or, à notre sens, cette proposition vient limiter ce caractère aléatoire de la désignation, puisque les comités seraient choisis en fonction des compétences des personnes qui y siègent et, au prétexte de l'efficacité, même si nous savons qu'elle a été effectivement réclamée par les industriels des entreprises du médicament, les projets de recherche risqueraient d'être expertisés par un nombre restreint de CPP, et porter atteinte à une confiance déjà entamée.

Plus largement, le débat sur cette proposition de loi renvoie à des enjeux fondamentaux liés à la maîtrise publique et à la transparence des recherches biomédicales en vue de la commercialisation de nouveaux médicaments et traitements. C'est un sujet important qui a resurgi à plusieurs reprises dans l'actualité ces derniers temps. La recherche clinique repose aujourd'hui en grande partie sur l'industrie pharmaceutique et les récents scandales sanitaires appellent au contraire à davantage de régulation publique. La mise en place d'un pôle public du médicament serait de nature à se réapproprier la chaîne du médicament – recherche, production, distribution – qui se trouve aujourd'hui presque entièrement entre les mains du privé. Il s'agit d'un enjeu économique et de démocratie sanitaire.

Mme Josiane Corneloup. Monsieur le rapporteur, je vous remercie de nous présenter une proposition de loi qui vise à lever certains freins au développement de la recherche médicale dans notre pays.

Nous le savons, la recherche clinique est cruciale dans la mise au point de nouveaux médicaments. La recherche impliquant la personne humaine est naturellement encadrée, elle ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du comité de protection des personnes et autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Dans ce cadre, le CPP évalue des protocoles de recherche qui lui sont soumis par les promoteurs afin de protéger les personnes qui se prêtent à ces recherches, d'évaluer le bien-fondé et la pertinence du projet de recherche et sa qualité méthodologique.

Il faut rappeler que la France est un grand acteur de la recherche clinique mondiale grâce à l'excellent niveau académique des équipes de recherche et la présence de bonnes infrastructures. Elle concentre ainsi 10 % des études internationales, avec un investissement très fort en oncologie qui concerne 45 % des études faites dans ce domaine.

Cette vivacité se mesure également par la bonne dynamique de recrutement, notamment dans la phase la plus importante de la dernière étape avant la mise sur le marché d'une molécule.

Les patients concernés font souvent face à un échec thérapeutique. En participant aux essais cliniques, ils peuvent accéder à des traitements potentiellement bénéfiques.

La bonne santé de la recherche se heurte toutefois aux délais administratifs de mise en place des essais, qui restent encore trop longs. En effet, seulement un dossier sur deux est traité dans le délai réglementaire de cinquante-sept jours. Dans ce cadre, la désignation aléatoire des comités chargés d'émettre un avis sur les protocoles de recherche apparaît inadaptée.

Les évolutions présentées dans cette proposition de loi sont de nature à fluidifier le processus d'expertise et à raccourcir les délais. Il convient donc que nous votions ce texte.

La France ne doit pas décrocher. La dégradation de l'attractivité française en matière de recherche a également des répercussions économiques pour les établissements hospitaliers de l'hexagone. L'attractivité de la France en matière de recherche clinique doit devenir un enjeu prioritaire pour le pays, pour les patients, mais aussi pour la vitalité de notre économie.

M. Belkhir Belhaddad. Monsieur le rapporteur, merci pour la qualité et la précision de votre rapport et pour cette proposition de loi qui nous permet de bien appréhender le fonctionnement des comités de protection des personnes, ainsi que les tensions auxquelles ils sont confrontés pour faire face à la fois à l'évolution de la recherche et à celle des normes, notamment européennes.

J'apprécie la simplicité et le pragmatisme des propositions formulées dans cet article unique qui permet, par de simples ajustements de la loi Jardé, de mieux équilibrer la charge entre les comités et de s'assurer que les compétences requises sont bien présentes en leur sein.

Toutefois, le tableau que dresse votre rapport, notamment quant aux moyens dont disposent ces comités en termes de secrétariat ou de formation, me paraît assez inquiétant au regard de la sensibilité des enjeux, tant éthiques qu'économiques. Aussi, parmi les dernières pistes que vous formulez, visant notamment à améliorer les conditions matérielles des comités de protection des personnes, pouvez-vous nous indiquer comment elles ont été accueillies lors de vos auditions par la direction générale de la santé ? En d'autres termes, serons-nous en position, à l'automne, dans le cadre de la préparation du budget, de corriger cette fragilité en dépenses comme en recettes, pour nous rapprocher des pratiques de nos voisins européens ?

M. Dino Ciniéri. Merci, madame la présidente, de m'accueillir dans votre commission.

Je tiens à saluer notre rapporteur pour le travail qu'il a effectué, et souhaite rebondir sur les propos tenus par M. Grelier. Les CPP se prononcent sur les conditions dans lesquelles le promoteur de la recherche, personne physique ou morale, qui prend l'initiative de la recherche, assure la protection des personnes, notamment des participants, sur le bien-fondé et la pertinence du projet de recherche et sur la qualité méthodique.

Les CPP sont agréés par le ministère chargé de la santé pour une durée de six ans et ont une compétence régionale. Cependant, leur composition, variable d'un territoire à l'autre, ne permet pas toujours de garantir l'expertise nécessaire à l'évaluation des projets de recherche. L'introduction du tirage au sort a en effet eu pour conséquence la possibilité de désigner un CPP dont aucun membre ne dispose de l'expertise nécessaire à l'examen du projet de recherche dont il est saisi. La proposition de loi vise donc à pallier cet éventuel dysfonctionnement en prévoyant que le tirage au sort se fait parmi les comités incluant un ou plusieurs membres dont l'expertise est nécessaire pour rendre l'avis. Pouvez-vous, monsieur le rapporteur, me le confirmer ?

M. Cyrille Isaac-Sibille, rapporteur. Madame Dufeu Schubert, comme vous l'avez souligné, nous souhaitons rendre le système plus efficace, plus agile. Je tiens à rappeler que les premiers bénéficiaires des nouveaux moyens thérapeutiques sont les patients. Viennent ensuite toutes les équipes universitaires et hospitalières qui ont une véritable excellence dans notre pays et qu'il faut aider, enfin les TPE, PME, l'industrie pharmaceutique qui sont là pour produire. Mais c'est l'ensemble de la chaîne que nous soutenons. Cette proposition de loi permet de rendre le système plus réactif, ce qui profitera à tout le monde.

Monsieur Grelier, il va de soi qu'un CPP a d'abord à dire l'éthique. C'est bien pourquoi nous souhaitons conserver le caractère aléatoire du tirage au sort, afin d'éviter les conflits d'intérêts.

Ce n'est pas au Parlement de juger des moyens alloués aux CPP, mais au Gouvernement. Je reviendrai sur les propositions que l'on peut faire en ce qui concerne le secrétariat de ces comités. Il faut savoir que chaque CPP dispose d'un seul équivalent temps plein (ETP). Il ne peut donc pas être réactif toutes les semaines de l'année, car il faut prendre en considération les vacances et les absences. Il conviendra donc de proposer d'augmenter le nombre de postes dédiés au secrétariat.

Monsieur Berta, vous avez insisté sur les innovations qui contribuent, à travers l'investissement des TPE et des PME, à la richesse de notre pays. Je me suis rendu, il y a peu, dans un salon sur l'intelligence artificielle, où j'ai pu constater que la majorité des projets présentés étaient d'ordre médical. Actuellement, l'investissement dans le secteur médical est conséquent. Nous devons donc encourager la filière, afin de conserver cette excellence sur le territoire national. Les industriels trouvent en effet que les lourdeurs administratives sont trop fortes en France et ont tendance à préférer d'autres pays que le nôtre, ce qui est regrettable.

Monsieur Ratenon, je m'exprime ici en tant que rapporteur et non à titre personnel. Je regrette les attaques *ad hominem* auxquelles vous vous êtes livré. Cette commission n'est pas le lieu pour vous répondre, et j'ai déjà suffisamment répondu dans la presse.

Je rappelle que nous sommes attachés, comme tout le monde, à protéger les personnes. Nous avons auditionné les membres des CPP, les associations de représentants des usagers du système de santé, les administrations, les représentants des TPE-PME, *etc.* : tous sont du même avis. Ils considèrent que les CPP visent d'abord à assurer la protection des personnes, et il n'est absolument pas question de remettre en cause la désignation aléatoire.

Madame Firmin Le Bodo, nous souhaitons tous, naturellement, éviter les conflits d'intérêts. Les moyens des CPP ne sont pas assez importants. Il faut savoir que les gens qui y siègent sont des bénévoles et qu'ils prennent une journée par mois pour venir étudier les dossiers. Auparavant, ils examinaient en moyenne trois ou quatre dossiers par mois, contre neuf à dix aujourd'hui, avec, à chaque fois un rapporteur, une instruction. Je pense qu'il faudra valoriser ce temps bénévole.

Monsieur Dharréville, les CPP ont trait aux recherches portant sur les médicaments, les dispositifs médicaux, et aussi aux recherches non interventionnelles. Tout étudiant en médecine, tout chercheur, qu'il s'agisse d'une thèse, d'un travail, d'une publication, est amené à aller rechercher des dossiers au sein de son service hospitalier. Or le fait d'aller chercher vingt ou trente dossiers pour faire une étude est désormais soumis au CPP, puisque ce travail sur dossier est une recherche clinique. Actuellement, le délai de réponse d'un CPP peut être de trois, quatre à cinq mois. Il convient donc de réduire ce temps de réponse afin d'éviter de retarder l'ensemble de la filière.

Enfin, vous évoquez la mise en place d'un pôle public du médicament. Or il ne s'agit pas du sujet de la proposition de loi.

Monsieur Belhaddad, notre proposition de loi est modeste, mais tout le monde reconnaît qu'elle est simple et efficace. Avec quelques simples mots, on peut changer de façon majeure la recherche dans notre pays.

Bien évidemment, la direction générale de la santé (DGS) reconnaît la faiblesse des moyens alloués aux CPP. À nous de travailler à l'automne, dans le cadre de la discussion du projet de loi de finances (PLF), pour abonder la ligne budgétaire qui lui est consacrée.

Monsieur Cinieri, il ne s'agit pas de tout remettre en cause : nous voulons seulement rendre le tirage au sort plus simple et donc plus intelligent. Comme je l'ai dit tout à l'heure, la moitié seulement des trente-neuf CPP dispose de la qualification pédiatrique. Lorsque l'on tire au sort un comité qui n'a pas cette compétence, on perd deux mois puisqu'il faut à nouveau procéder à un tirage au sort. Et si c'est à nouveau un CPP qui n'a pas la compétence pédiatrique qui est tiré au sort, c'est encore reparti pour deux mois. Nous voulons donc simplifier le système et pouvoir tirer au sort seulement les comités qui ont la compétence pédiatrique. Nous éviterons ainsi de perdre deux, quatre ou six mois.

Enfin, je remercie Mme Corneloup pour son soutien.

II. EXAMEN DE L'ARTICLE UNIQUE

La commission en vient à l'examen de l'article unique.

Article unique

Ajustement de la désignation aléatoire des comités de protection des personnes

L'article unique porté par la proposition de loi vise à préciser les conditions du déroulement du tirage au sort entre comités de protection des personnes (CPP) pour l'examen des projets de recherche relevant de la loi dite Jardé.

Partant du constat que tous les CPP ne peuvent apporter de réponses, dans des délais raisonnables, à l'intégralité du spectre des projets de recherche qui leur sont soumis, l'article vise à ajuster le tirage au sort pour répartir les dossiers entre les CPP les mieux à même de les traiter.

Selon les projets concernés, et d'après les informations portées à la connaissance du rapporteur, des comités ne sont pas en mesure de pouvoir rapidement rendre leur avis, faute de spécialistes disponibles en leur sein ou d'experts mobilisables dans le cadre d'un réseau. C'est notamment le cas des projets impliquant des pédiatres, s'agissant du recueil du consentement des mineurs, ou qui concernent les essais cliniques dits de « phase 1 ».

I. LES PROJETS DE RECHERCHE IMPLIQUENT UNE ÉVALUATION SCIENTIFIQUE ET ÉTHIQUE

Afin d'être mis en œuvre, tous les projets d'essais cliniques nécessitent qu'un avis favorable soit émis par un comité de protection des personnes (CPP). Cette instance pluridisciplinaire apporte un regard éthique sur le projet et sa méthodologie. Le rapporteur se propose de rappeler le cadre normatif récemment mis en œuvre.

A. LA LOI JARDÉ N'A ÉTÉ APPLIQUÉE QUE TRÈS RÉCEMMENT

La loi Jardé⁽¹⁾ a été adoptée définitivement en 2012. Les premiers textes d'application, quant à eux, ont seulement été publiés en 2016.

(1) Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

1. La loi Jardé introduit la notion de recherches impliquant les personnes humaines

Le terme de « *recherches biomédicales* » a disparu au profit de recherches « *impliquant la personne humaine* » élargissant *de jure* l'encadrement aux recherches observationnelles. La loi Jardé, telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, distingue ainsi trois catégories de recherches :

– les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (catégorie 1), dites « *interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle* ». Ce sont les recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci. On compte parmi ces recherches, celles portant sur l'essai d'efficacité du médicament. La direction générale de la santé (DGS) cite ainsi l'« *étude de phase I visant à évaluer la sécurité et la capacité de UCART19 à induire une rémission moléculaire chez les patients pédiatriques présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B, récidivante ou réfractaire* » ;

– les recherches, mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 (catégorie 2), qui « *ne comportent que des risques et des contraintes minimales* » définies par un arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Aux termes de l'article L. 1121-4. Dans sa réponse au questionnaire transmis par le rapporteur, la direction générale de la santé évoque la « *comparaison de deux techniques chirurgicales qui sont en consensus* » et cite l'exemple d'une « *recherche pédopsychiatrique consacrée aux enfants exposés à l'attentat de Nice le 14 juillet 2016* » ;

– les recherches, mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 (catégorie 3), dites « *non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle* ». La DGS met en avant, à titre d'exemple, l'« *efficacité d'un programme d'éducation thérapeutique du patient* » et cite le programme « *Adolescents Victimes de l'Attentat de Londres* ».

Pour ces trois types de recherche, la mise en œuvre n'intervient qu'après avis favorable d'un comité de protection des personnes. L'autorisation de l'ANSM n'est requise que pour les recherches relevant du 1° de l'article L. 1121-1. Dans ce dernier cas, la demande d'avis au comité et la demande d'autorisation « *peuvent ou non être présentées simultanément* ». Pour les autres recherches, l'ANSM n'est destinataire que de l'avis du CPP et d'un résumé de la recherche.

Les acteurs de la recherche

En plus du traitement administratif des dossiers, toute recherche fait intervenir un certain nombre d'acteurs. On distingue ainsi :

- Le promoteur. Il s'agit de la « *personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche* », « *en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu* ». Il peut ainsi s'agir d'industries de santé (notamment les laboratoires pharmaceutiques), ou d'institutions de santé (Inserm, INCA, CEA,...). Il assume notamment l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche impliquant la personne humaine pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit.
- Les « *personnes chargées du contrôle de qualité* ». Elles sont mandatées par le promoteur et sont soumises au secret professionnel.
- L'investigateur. Il est la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche. Pour toutes les recherches, l'investigateur doit être un médecin qui doit « *justifier de l'expérience appropriée* ». Des cas particuliers sont également prévus selon le domaine concerné par la recherche : l'investigateur peut être un chirurgien-dentiste pour l'odontologie, une sage-femme pour des recherches en maïeutique, un infirmier lorsqu'elle concerne les soins infirmiers. S'agissant des recherches portant sur les sciences du comportement humain, qui relèvent du domaine non interventionnel, une personne qualifiée peut exercer la seule direction de la recherche conjointement avec l'investigateur.
- La personne se prêtant à la recherche. L'article L. 1121-2 pose plusieurs conditions préalables à la recherche pour les sujets. Elle doit être conçue « *de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche* » tout en tenant « *du degré de maturité* » s'agissant des mineurs et « *de la capacité de compréhension* » s'agissant des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement. Le bénéfice/risque doit aussi être particulièrement favorable aux sujets avec des exigences supplémentaires pour certains publics (femmes enceintes, prisonniers, mineurs et majeurs protégés).

2. Les évolutions relatives aux comités de protection des personnes

Depuis l'adoption de la loi Jardé, les CPP sont chargés d'émettre un avis sur tous les projets de recherche impliquant la personne humaine (RIPH). Ces comités deviennent la seule instance éthique pour toutes les RIPH avec une demande d'avis favorable obligatoire pour les trois catégories de recherches. Au nombre de trente-neuf, leur organisation, composition et conditions de saisine résultent principalement des dispositions de la loi Jardé à laquelle s'ajoutent divers textes d'application.

a. La loi Jardé opère plusieurs évolutions significatives.

Elle étend le domaine des recherches soumises à examen préalable aux recherches non interventionnelles. Selon les travaux législatifs préparatoires, ces recherches « *consistent essentiellement à suivre des cohortes de patients et à observer, par exemple, sur une longue période l'utilisation d'un produit, vaccin ou médicament, dans une optique de sécurité sanitaire* ». Cet apport majeur fait

suite à de nombreuses recommandations émises par tant par la communauté scientifique que par les autorités européennes, particulièrement la Commission européenne. Les recherches non interventionnelles ou observationnelles sont aujourd'hui reconnues et font l'objet d'un encadrement offrant des garanties supplémentaires tenant à la traçabilité, aux droits des participants et à la qualité des travaux.

La loi prévoit également une instance nationale de coordination. Codifiée à l'article L. 1123-1-1 du code de la santé publique, cette instance est instituée auprès du ministre chargé de la santé. Elle est « *chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des comités de protection des personnes* ». C'est auprès de cette instance que tous les dossiers de recherches sont soumis avant d'être orientés vers un CPP. Cet ajout est aussi motivé par la volonté d'unifier les pratiques des différents comités, la commission étant susceptible d'examiner en appel les projets de recherche qui ont reçu un avis défavorable d'un comité de protection des personnes. Le cas échéant, un autre CPP peut être saisi pour un second examen. Enfin, cette commission « *remet chaque année au ministre chargé de la santé des recommandations concernant les conséquences, en matière d'organisation des soins, des recherches dont les résultats présentent un intérêt majeur pour la santé publique* ».

La loi met enfin en place un mécanisme permettant d'éviter les conflits d'intérêts. Le code de la santé publique dispose que la composition des CPP est établie de manière à « *garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine de la recherche impliquant la personne humaine et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques* ». Ils comprennent en outre « *des représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé agréés et désignés au titre des dispositions de l'article L. 1114-1* ». Surtout, la loi met en place une désignation aléatoire des CPP chargés d'examiner les dossiers de recherche. Si le projet est toujours soumis par le promoteur, il appartient à la commission nationale de désigner de manière aléatoire le CPP en charge de l'instruction du dossier.

b. Un édifice conforté par deux ordonnances

L'édifice juridique a été conforté par deux ordonnances prises sur le fondement de l'article 216 de la loi de modernisation de notre système de santé.

L'ordonnance n° 2016-800 vise, d'une part, à adapter la législation relative aux recherches biomédicales au droit de l'Union européenne ⁽¹⁾ et, d'autre part, à coordonner l'intervention des CPP.

Son article 1^{er} tend à préciser la définition de la recherche non interventionnelle « *pour permettre une harmonisation des définitions, y compris avec le protocole additionnel de la convention d'Oviedo relatif à la recherche*

(1) Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.

biomédicale »⁽¹⁾. L'article L.1121-1 dispose ainsi que les recherches non interventionnelles « *ne comportent aucun risque ni contrainte* » en conformité avec l'article 6 du protocole précité. Ce dernier précise notamment qu'une « *recherche dont les résultats attendus ne comportent pas de bénéfice potentiel direct pour la santé de la personne concernée ne peut être entreprise que si la recherche ne présente, pour ceux ou celles qui y participent, aucun risque et aucune contrainte inacceptable* »

Son article 3 tend à supprimer la compétence territoriale des CPP, en cohérence avec le principe de la désignation aléatoire du CPP posé par la loi Jardé. Ils sont désormais compétents pour l'ensemble du territoire.

Les autres articles portent, quant à eux, sur les essais cliniques portant sur les médicaments, les modifications étant motivées par l'application du dernier règlement européen portant sur les médicaments.

Cette ordonnance précise également le cadre particulier des essais portant sur les produits de santé.

Une autre ordonnance⁽²⁾ vise à adapter les dispositions relatives aux RIPH aux spécificités des recherches menées en ce domaine par le ministère des armées et à la protection du secret de la défense nationale, dans le respect des principes protecteurs encadrant ces recherches. Elle instaure un comité de protection des personnes - défense et sécurité nationale, agréé par le Premier ministre sur proposition du ministre de la défense et après avis du ministre chargé de la santé, nommé par le Premier ministre, qui peut rendre un avis sur des recherches classifiées.

Ces deux ordonnances ont fait l'objet de dépôt sur le bureau du Sénat de projets de loi de ratification.

Les modalités d'application de la loi Jardé ont été enfin précisées par la voie réglementaire en 2017⁽³⁾. On constatera le délai assez inhabituel entre la promulgation de la loi Jardé et du décret d'application. La loi prévoyait d'ailleurs la publication de textes réglementaires au plus tard le 1^{er} juillet 2014, conditionnant la mise en place effective de la réforme.

Ce retard de parution tiendrait principalement à l'articulation entre les dispositions de la loi Jardé et les évolutions européennes en matière de recherche, notamment à un règlement européen révisé sur les médicaments. Cet argument a

(1) *Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.*

(2) *Ordonnance n° 2018-20 du 17 janvier 2018 relative au service de santé des armées et à l'Institution nationale des invalides.*

(3) *Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.*

été analysé par l'Inspection générale des affaires sociales ⁽¹⁾. L'un des enjeux liés à cette révision consistait à reconsidérer la place respective de l'ASN et des CPP. S'agissant des essais cliniques sur les médicaments, les évolutions européennes tendent en effet à investir la première instance de la responsabilité de l'évaluation scientifique réservant *de facto* aux seconds l'évaluation éthique. Ces évolutions n'ont pourtant pas vocation à s'appliquer aux autres types de recherche envisagés par la loi Jardé qui n'impliquent pas de médicaments. Le rapport de l'IGAS précité rappelle ainsi que les recherches sur le médicament ne représentent qu'un quart des dossiers et souligne l'attente très forte de la communauté scientifique quant à la publication du décret, la loi Jardé « *représentant un progrès très important* ».

La même position a été défendue devant le Conseil d'État, saisi d'un recours intenté par un laboratoire, faute de texte d'application. Dans sa réponse, le Gouvernement estimait nécessaire d'attendre l'application du règlement européen ⁽²⁾. La décision du Conseil d'État rappelle, quant à elle, l'obligation de prendre « *dans un délai raisonnable les mesures qu'implique nécessairement l'application de la loi hors le cas où le respect des engagements internationaux de la France y ferait obstacle* ». Constatant d'une part, que la mise en œuvre du règlement européen n'aurait pas été compromise du seul fait de la publication des textes d'application de la loi Jardé, d'autre part, que la loi de modernisation de notre système de santé prévoit une habilitation à légiférer par ordonnance pour adapter la législation au droit européen, la Haute juridiction administrative a donc enjoint le Premier ministre de prendre les textes dans un délai de six mois à compter de sa décision ⁽³⁾.

De fait, l'articulation avec le droit européen demeure un enjeu majeur. Elle ne porte pas seulement sur le médicament mais aussi sur les dispositifs médicaux. Un règlement européen portant sur ce secteur définit le nouveau cadre communautaire et, selon le SNITEM, il importera d'adapter le droit national aux nouvelles exigences européennes ⁽⁴⁾. Tel n'est évidemment pas l'objet de la présente proposition de loi. Le rapporteur estime important de ne pas attendre une éventuelle adaptation de notre système juridique afin de permettre l'accompagnement d'un secteur principalement constitué de TPE/PME. Aujourd'hui, l'ensemble de ces entreprises doit faire face à une évolution substantielle du cadre normatif dont les conséquences ne sont qu'imparfaitement appréhendées. Elle concerne non seulement les recherches mais aussi les données de santé *via* le règlement général sur la protection des données (RGPD).

(1) IGAS, « Évolution des comités de protection des personnes (CPP) évaluant les projets de recherche impliquant les personnes humaines après la loi « Jardé » du 5 mars 2012 », janvier 2014, 2013-103R.

(2) Selon son article 99, à compter de la publication, par la Commission européenne, d'un avis portant sur le fonctionnement du portail et de la base de données de l'Union et, au plus tôt, le 28 mai 2016.

(3) Conseil d'État, 8 juin 2016, n° 388719.

(4) Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE.

Le règlement général sur la protection des données (RGPD)

Le RGPD⁽¹⁾, dont les modalités sont précisées par le projet de loi relatif à la protection des données personnelles, en cours de discussion au Parlement, vise à alléger les charges résultant des formalités préalables de déclaration ou d'autorisation de traitements de données personnelles. Le nouveau cadre implique une plus grande responsabilisation des acteurs qui seront tenus de se conformer au cadre de référence élaboré avec l'autorité de régulation, de procéder à une analyse des risques d'atteinte aux droits fondamentaux et libertés et qui pourront faire l'objet d'un contrôle *a posteriori*. Le régime des sanctions est considérablement renforcé.

B. UNE PROCÉDURE QUI FAIT INTERVENIR PLUSIEURS ACTEURS

1. La commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, porte d'entrée des projets de recherche déposés par les promoteurs

La procédure d'examen des dossiers de recherches impliquant les personnes humaines ressortit aux dispositions législatives et réglementaires⁽²⁾ du code de la santé publique.

Aux termes de l'article L. 1123-6, toute recherche impliquant la personne humaine nécessite que le promoteur sollicite l'avis d'un comité de protection des personnes désigné de manière aléatoire.

Tout dossier est en conséquence déposé par le promoteur de la recherche auprès du secrétariat de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH). Porte d'entrée de l'ensemble des dossiers de recherche impliquant la personne humaine, ce secrétariat est chargé du tirage au sort.

Ce secrétariat est l'intermédiaire nécessaire entre le promoteur et le CPP désigné pour émettre un avis. L'article D. 1123-34 dispose ainsi qu'il « *reçoit les dossiers des promoteurs* », sollicite des promoteurs la transmission de documents complémentaires et informe enfin les CPP « *des retraits et des suspensions des autorisations de lieux de recherche* ». S'agissant plus particulièrement des conditions de déroulement des recherches, ce secrétariat informe les CPP lorsqu'il est avisé, par le promoteur, qu'il a été « *mis fin à la participation d'un investigateur ou de toute autre personne impliquée dans la recherche en raison d'une déviation grave ou délibérément répétée par rapport au protocole, ou d'une méconnaissance grave des dispositions législatives et réglementaires en vigueur ou des bonnes pratiques prévues à l'article L. 1121-3 et susceptibles de porter*

(1) Lien hypertexte vers le Règlement : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR>

(2) Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 d'application de la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine et décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.

atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à cette recherche ou à la fiabilité des données de cette recherche ».

Le secrétariat est l'intermédiaire « *entre les comités de protection des personnes et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* ». L'article D. 1123-34 précité dispose ainsi qu'il informe cette dernière des avis rendus par les comités de protection des personnes. Lors de leur audition, les président et vice-président du CNIRPH ont souligné l'importance de ce rôle qui a permis aux différents acteurs de se rencontrer et d'échanger. Si une certaine distance demeure indispensable entre industries de santé et CPP, il est cependant rapidement apparu nécessaire que l'ensemble des interlocuteurs puissent échanger sur l'amélioration du traitement des dossiers. Il peut notamment être intéressant d'échanger directement avec le CNIRPH afin de définir une doctrine ou encore de lever des obstacles.

Composition de la CNRIPH

Aux termes de l'article D. 1123-8 du code de la santé publique, la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine comprend vingt-deux membres nommés par arrêté du ministre chargé de la santé, répartis entre huit personnes désignées parmi les membres des comités de protection des personnes et quatorze personnes qualifiées en matière de recherche impliquant la personne humaine. Le président et le vice-président de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine sont désignés parmi les personnes qualifiées.

Par arrêté du 18 avril 2017, MM. Pierre-Henri Bertoye et David Simhon ont été respectivement désignés président et vice-président.

2. Les CPP, une instance éthique pluridisciplinaire

Les CPP se prononcent sur les conditions dans lesquelles le promoteur de la recherche assure la protection des personnes et notamment des participants, sur le bien-fondé et la pertinence du projet de recherche et sur sa qualité méthodologique. L'avis favorable d'un CPP est indispensable, en plus de l'autorisation de l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), pour pouvoir commencer une recherche.

Répartis sur l'ensemble du territoire, et désormais susceptibles d'examiner tous dossiers sans compétence *rationae loci*, les CPP sont chargés d'émettre un avis sur tous les projets de recherche.

Cet avis consiste en une évaluation notamment éthique. Dans le premier cas, il s'agit notamment de s'assurer que le dossier respecte les obligations relatives au consentement éclairé de la personne se prêtant à la recherche, leur protection. Dans le second cas, l'avis porte particulièrement sur « *le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions* ». En conformité avec le droit de l'Union européenne, la compétence des CPP se limite à la seule évaluation éthique s'agissant des

recherches interventionnelles relevant du 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique et qui portent sur les produits de santé.

Les CPP disposent d'un délai de quarante-cinq jours pour rendre leur avis ⁽¹⁾, le silence gardé valant décision implicite de rejet. Pour les recherches relevant du 1° de l'article L. 1121-1, le délai est porté à soixante jours.

Pour être valable, les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents, étant précisé qu'une présence minimale de sept membres est requise, incluant au moins trois membres relevant du collège rassemblant les professions de santé dont l'un est une « *personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie* ».

Une procédure d'examen allégée est également possible s'agissant particulièrement des recherches mentionnées au 2° ou au 3° de l'article L. 1121-1. Le CPP se réunit alors en comité restreint. De l'avis de l'ensemble des interlocuteurs, cette possibilité apparaît trop peu utilisée. Le rapporteur ne dispose d'ailleurs pas de statistiques consolidées. Cette démarche est mise en œuvre dans des CPP qui, par le passé, ont été fort sollicités et ont l'habitude de traiter des dossiers à fort enjeu. Du reste, cette possibilité, prévue depuis peu dans la partie réglementaire du code de la santé publique, était déjà mise en œuvre dans les faits par certains CPP. La majorité des interlocuteurs reçus par le rapporteur estime cependant nécessaire de recourir à cette possibilité, ne serait-ce que pour examiner les dossiers les plus faciles à traiter, les éventuels amendements aux projets déposés par les promoteurs, ou encore examiner les projets de recherche déposés à une date trop proche de la tenue de la réunion du CPP pour pouvoir être étudié convenablement. *A contrario*, la tenue des comités restreints semble susciter une certaine crispation parmi certains membres des comités de protection des personnes qui estiment cette voie peu compatible avec le caractère pluridisciplinaire des décisions prises en matière éthique.

Mention doit également être faite de la possibilité d'associer aux travaux du CPP un ou plusieurs experts, sans voix délibérative, dont la compétence particulière est exigée par la nature du projet de recherche. Le droit en vigueur n'en dresse pas moins une liste exhaustive, ce qui est compréhensible compte tenu de l'évolution continue des connaissances. Cela étant, il prévoit *a minima* le recours à deux experts lorsque le comité ne comporte pas en son sein un spécialiste des rayonnements ionisants ou un spécialiste de la première administration chez l'homme des rayonnements ionisants. Ces experts rendent leur avis sous la forme d'un rapport écrit au CPP.

Le code de la santé publique prévoit aussi le cas particulier des projets de recherche portant sur les personnes de moins de seize ans ou sur des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement. Le consentement revêtant une importante dimension éthique, le comité doit respectivement s'adjoindre un

(1) À compter de la notification au demandeur par la commission nationale des recherches impliquant les personnes humaines de la réception du dossier complet.

pédiatre et « *une personne qualifiée au regard de la spécificité de la maladie et de la population concernées* » s'il ne comprend pas en son sein de tels spécialistes.

Composition d'un comité de protection des personnes

Aux termes de l'article R. 1123-4 du code de la santé publique, le CPP est composé de quatorze membres répartis entre deux collèges paritaires : un collège représentant les professionnels de santé, particulièrement les personnalités qualifiées en matière de recherches impliquant la personne humaine et un collège rassemblant une personne qualifiée en matière d'éthique, un psychologue, un travailleur social, des juristes et des représentants d'usagers du système de santé. La composition doit également inclure un spécialiste en protection des données à caractère personnel.

Enfin, en cas d'avis défavorable, le promoteur peut saisir le secrétariat de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine dans le délai d'un mois en vue d'un nouvel examen par un autre comité. Celui-ci est saisi et rend son avis dans les mêmes conditions (tirage au sort, 45 jours ou 60 jours si la RIPH inclut des produits de santé).

3. Les procédures particulières prévues pour les recherches incluant les données de santé ou les médicaments

a. Les recherches impliquant les données de santé

Une étape supplémentaire est prévue lorsque les recherches impliquant les personnes humaines incluent le traitement des données à caractère personnel, le CPP pouvant solliciter le comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé.

Lorsque la recherche implique le traitement des données à caractère personnel, une autorisation de la CNIL est également nécessaire. Le rapporteur rappelle que ce processus est toutefois en cours d'évolution pour tenir compte de la réforme opérée par le règlement général de protection des données personnelles. Le régime d'autorisation devient l'exception, le principe étant désormais la déclaration de conformité du promoteur aux méthodologies de référence. Telle est l'ambition portée par le projet de loi relatif à la protection des données personnelles, en cours d'examen.

Dans le régime d'autorisation, la CNIL dispose d'un délai de deux mois à compter de la réception de la demande.

b. L'autorisation accordée par l'ANSM s'agissant des recherches impliquant des médicaments

Outre le rôle particulier de L'ANSM s'agissant de l'évaluation des RIPH incluant des produits de santé, l'ANSM est investie du pouvoir d'autoriser les recherches interventionnelles relevant du 1^o de l'article L. 1121-1.

Le délai de traitement des dossiers est fixé à soixante jours, le silence gardé par l'ANSM valant autorisation. Toutefois, une autorisation expresse est requise s'agissant des produits biologiques mentionnés à l'article R. 1225-7 du code de la santé publique (produits sanguins labiles, préparation de thérapie cellulaire, tissus, organes, ...). Le rapport d'activité pour l'année 2016 évoque un peu plus de 1 000 essais cliniques autorisés dont près de 800 pour les médicaments et un peu plus de 200 pour les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Cette instruction peut être menée en parallèle à la procédure menée devant les CPP, la possibilité étant laissée au libre choix du promoteur qui peut aussi bien décider d'engager une procédure séquentielle.

La célérité des procédures : un enjeu réglementaire et industriel

Afin de préparer la mise en œuvre du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (Règlement UE n° 536/2014 précité), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en place une phase pilote en collaboration avec les industries de santé, les promoteurs et les comités de protection des personnes (CPP). Dans un délai de soixante jours, l'ANSM et les CPP s'engagent à évaluer les essais cliniques de médicaments et à notifier au promoteur l'autorisation de l'ANSM et l'avis du CPP.

La phase pilote a été lancée en septembre 2015 et permet d'identifier les éventuels points susceptibles d'affecter le bon déroulement du processus d'autorisation des essais cliniques de médicaments.

Le règlement européen impose des obligations tant pour les promoteurs que pour les autorités sanitaires. S'agissant des promoteurs, l'absence de réponses aux observations qui lui sont formulées rend caduque la demande d'autorisation. Pour les autorités sanitaires, l'absence de réponse dans le délai de soixante jours vaut autorisation, cette disposition n'étant pas neutre s'agissant d'un domaine impliquant la mise en jeu de la sécurité des patients.

4. Un fonctionnement perfectible

L'ensemble des acteurs interrogés par le rapporteur s'accorde sur la nécessité de maintenir le système défini par la loi Jardé récemment mis en place, y compris l'instauration du tirage au sort. Pour les industriels et les promoteurs, la stabilité du cadre juridique est un élément majeur de l'attractivité et du maintien de nos capacités de recherche dans un environnement international empreint de compétitivité. Pour les CPP et la CNPRIH, qui ne disposent que d'un budget de fonctionnement limité ne permettant pas de financer la formation des bénévoles, il importe de préserver les acquis de la loi Jardé. Pour l'administration, le rapporteur estime essentiel de ne pas remettre en question les efforts consentis dans la mise en place de la loi, et tout particulièrement l'organisation du tirage au sort.

Cela étant, tous reconnaissent la nécessité d'ajuster à la marge le dispositif. La proposition de loi apporte une des réponses possibles mais n'épuise pas, à elle seule, les améliorations qu'il convient par ailleurs d'opérer.

Avec l'introduction des recherches interventionnelles dans le périmètre d'action des comités de protection des personnes, l'instauration du tirage au sort a sensiblement perturbé le circuit de validation des dossiers d'essais cliniques. Dans sa réponse au questionnaire transmis par le rapporteur, la DGS souligne que « *le tirage au sort a soumis les CPP, d'une part, à un flux continu de dossiers (antérieurement, les promoteurs s'informaient de la disponibilité du CPP avant de déposer leur dossier), et d'autre part, pour certains CPP à un accroissement de leur charge de travail car aux disparités d'activité antérieures entre CPP a succédé avec le tirage au sort sans remise, une égalisation de leur niveau d'activité* ».

Deux enjeux motivaient son instauration : préserver l'examen des dossiers des conflits d'intérêts d'une part, mieux répartir la charge de travail entre CPP d'autre part. Force est de constater que ces deux objectifs sont atteints.

À plusieurs reprises les représentants des CPP ont martelé l'impératif éthique d'étanchéité entre industrie et comités dans l'examen des dossiers de recherches.

Tous ont également reconnu l'indispensable lissage de l'activité entre comités afin d'éviter les files d'attente excessives. Sur ce dernier point, il suffit en effet de se référer aux chiffres portés à la connaissance du rapporteur. Dans le système antérieur à la loi Jardé, la répartition des dossiers entre CPP relevant de la loi du marché, des disparités manifestes étaient constatées : trois comités traitaient en moyenne trois dossiers par mois quand d'autres en examinaient une dizaine à raison de deux sessions par mois. À l'heure actuelle, chaque CPP traite en moyenne huit dossiers par mois, examen des modifications apportées par les promoteurs mis à part.

Malgré tout, le système actuel n'apporte pas entière satisfaction. Le rapporteur n'entend pas dresser un tableau noir de la situation. Cette conclusion serait fort hâtive et très injuste à l'égard des acteurs qui ont entendu s'organiser dans la perspective tracée par la loi Jardé. Pour autant, quelques exemples montrent que le nouveau système est perfectible.

Le tirage au sort, pour bénéfique qu'il soit s'agissant de l'impartialité d'analyse, entraîne une certaine imprévisibilité quant à la date d'examen des dossiers. Alors que les promoteurs pouvaient auparavant connaître la date d'examen des dossiers soumis au CPP dûment sélectionné, cette information n'est aujourd'hui pas des plus évidentes, aucune centralisation des informations n'étant assurée. Du reste, si certains comités définissent leur planning sur une année, d'autres ne peuvent le prévoir faute de visibilité sur les lieux de réunion mis à leur disposition.

Le lissage de la répartition des dossiers implique aussi une montée en compétences progressive des membres des comités qui n'étaient pas régulièrement

sollicités pour traiter de dossiers demandant soit une expertise particulière, soit des réunions régulières.

Si l'effort des membres bénévoles doit être salué, il importe également de souligner que l'examen de dossiers, qui n'étaient pas habituellement traités par un comité donné, demande une implication des rapporteurs désignés et requiert un allongement du temps d'examen lorsque le comité ne dispose pas, en son sein, de la spécialité requise compte tenu de la nature de la recherche. De fait, l'expertise qui doit être sollicitée en dehors du comité ne permet pas tenir les délais.

Dans d'autres cas, l'absence de spécialités a pu conduire à des décisions de rejet fort malheureuses. Ont ainsi été soulignés des avis opposés rendus par deux comités distincts désignés par voie de tirage au sort sur le même protocole de recherche.

Les remontées d'information sollicitées par la CNRIPH montrent l'absence notable au sein de certains comités de spécialités pourtant requises par la réglementation. Il en est ainsi des pédiatres. Selon les informations transmises au rapporteur, sur les trente-neuf CPP existants, seize déclarent disposer de pédiatres en leur sein, quatorze n'en disposent pas parmi lesquels trois se déclarent en réelle difficulté pour en solliciter *via* leur réseau. Pour les essais de phase 1, dix-huit CPP n'ont pas de difficultés, douze ne disposent pas de l'expertise en leur sein parmi lesquels quatre seulement déclarent avoir accès à un expert *via* leur réseau. Pour les rayonnements ionisants, huit CPP disposent d'un expert en leur sein tandis que sur les vingt-deux qui n'en disposent pas, sept déclarent avoir facilement accès à un expert.

Ce constat nécessite alors d'améliorer les modalités de tirage au sort pour éviter le renvoi des dossiers devant les CPP pour lesquels, les spécialités requises par la réglementation, ne sont ni disponibles ni mobilisables.

II. L'AMÉLIORATION DU RECOURS AUX COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES EST AUJOURD'HUI NÉCESSAIRE

A. LE DISPOSITIF VISE À PRÉCISER LES MODALITÉS DE LA DÉSIGNATION ALÉATOIRE

L'article unique porté par la proposition de loi vise à préciser les conditions du déroulement du tirage au sort.

1. L'amélioration du processus administratif

L'article L. 1123-6 dispose que tous les projets de recherches entrant dans le cadre de l'article L. 1121-1 sont soumis par le promoteur à un comité de protection des personnes « *désigné de manière aléatoire* ».

Concrètement, les promoteurs déposent leur projet de recherche auprès du secrétariat de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine assuré par un bureau de la direction générale de la santé. Le tirage au sort est effectué quotidiennement.

Pour éviter l'allongement du délai d'examen, le tirage au sort est effectué entre les comités disponibles dont le stock de dossiers permet d'absorber la charge de travail complémentaire et pour lesquels le secrétariat n'est pas indisponible. Selon les jours entre un à trois CPP sont retirés du tirage au sort selon une rotation semble-t-il équilibrée soit parce que la file active de dossiers est déjà importante et nécessite d'être réduite, soit parce qu'il n'y pas de secrétariat disponible pour recevoir le dossier et le transmettre aux membres du CPP. De fait, une intervention humaine est nécessaire pour éviter le renvoi inapproprié vers un comité qui ne serait pas en mesure de traiter immédiatement le dossier.

Pour égaliser la charge de travail, les modalités de tirage au sort seront également précisées afin que la répartition des dossiers soit équilibrée entre chacun des CPP et par type de recherche. Selon les catégories, les dossiers sont plus au moins volumineux et les membres des comités souhaiteraient qu'il en soit tenu compte. Un tirage au sort par stratification permettra de veiller à cet équilibre pour mieux répartir les projets de recherche demandant un investissement en temps particulièrement important.

La proposition de loi ne fait que préciser les modalités du tirage au sort, partant du constat que l'ensemble des CPP ne peut apporter de réponses, dans des délais raisonnables, à l'intégralité du spectre des projets de recherche soumis.

L'idée est de pouvoir ajuster le tirage au sort pour répartir les dossiers entre les CPP les mieux à même de traiter le dossier. Le rapporteur ne mésestime pas la difficulté d'application d'une telle disposition surtout si elle devait se traduire par un recensement de l'ensemble des spécialités mobilisables par chacun des CPP. Cette hypothèse doit immédiatement être écartée des raisons pratiques. S'agissant de comités dont les membres sont renouvelés tous les trois ans, la liste devrait intégralement être revue tous les trois ans. Cette procédure mobiliserait le temps précieux que pourraient consacrer les comités à l'étude des cas qui leur sont soumis. Du reste, cette liste ne pourrait être exhaustive, l'innovation apportant avec elle l'émergence d'expertises qu'il est par construction impossible de déterminer à l'avance. Enfin, seul le traitement au fond du projet permet de déterminer s'il est besoin ou non de recourir à un expert et le cas échéant, quel type d'expert est compétent.

2. Un nécessaire ajustement rédactionnel

Cela étant, compte tenu des remarques formulées en auditions, il semblerait opportun d'ajuster le dispositif. La rédaction n'envisage que l'hypothèse de la présence ou non d'un expert au sein du comité pour l'ajustement du tirage au sort.

D'une part, le terme « expertise » se révèle impropre, le comité étant plutôt composée de spécialistes ou de personnalités qualifiées. Par ailleurs, le terme d'expert renvoie plutôt aux personnalités mobilisées par un CPP donné lorsque la nature de la recherche le nécessite. Rappelons que ces derniers n'ont pas de voix délibérative et remettent un rapport écrit.

Par ailleurs, le terme d'expert semble exclure le cas des pédiatres et des personnalités qualifiées s'agissant de travaux portant sur des personnes hors d'état d'exprimer leur consentement qui, elles, peuvent délibérer au sein des comités.

Le rapporteur lui préfère le terme de compétence. Il ne s'agit évidemment pas de préjuger ou non de l'incompétence de tel ou tel CPP mais plutôt de déterminer si le CPP est en mesure de mobiliser une spécialité requise au sein de ses membres ou de son réseau.

Il semblerait également opportun de prendre acte de l'indisponibilité constatée de certains CPP en circonscrivant le tirage au sort aux comités qui sont effectivement susceptibles d'être en mesure de répondre à la saisine. Le tirage au sort pourrait ainsi tenir compte de la « *disponibilité* » des CPP, le terme recouvrant indifféremment le cas des CPP pour lesquels un personnel administratif est effectivement en poste pour réceptionner le dossier, et les CPP dont la file active de dossiers permet d'absorber la charge de travail. La direction générale de la santé estime par ailleurs que cette rédaction permettrait aussi de couvrir le cas où le tirage au sort est trop proche de la date de réunion du CPP pour pouvoir instruire le dossier à temps, conduisant *de facto* à un dépassement du délai réglementaire.

3. Des modalités d'application souples

Le rapporteur plaide pour une application mesurée de cette mesure qui pourrait être circonscrite aux spécialistes mentionnés à l'article R. 1123-14 du code de la santé publique (pédiatre et personnalité qualifiée en cas de recherche impliquant des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement) et aux deux experts mentionnés à l'article R. 1123-13 (rayonnements ionisants et première administration à l'homme des médicaments).

La rédaction est suffisamment large pour permettre ensuite au pouvoir exécutif d'ajuster le dispositif tout en répondant déjà aux besoins criants. Elle ne nécessite pas obligatoirement de texte d'application pour être mise en œuvre immédiatement.

La rédaction est également suffisamment souple pour s'adapter au renouvellement triennal de la composition des CPP. Elle présente l'avantage d'être immédiatement opérationnelle, les spécialités représentées au sein des comités étant susceptibles de varier d'un renouvellement à l'autre.

Enfin, la rédaction nouvellement proposée est aussi compatible avec la montée progressive en charge des CPP. Elle présente l'avantage de la réversibilité. Comme cela a déjà été souligné, la répartition des dossiers indifférente à la composition des comités nécessite qu'un effort soit porté par certains CPP n'ayant pas traité des dossiers en nombre suffisant pour capitaliser leur expertise. S'ils ne disposent pas des spécialités requises à un temps t , rien ne l'interdit pour l'avenir : de fait, le tirage au sort pourra toujours être ajusté pour tenir compte des nouvelles situations. Cette remarque vaut essentiellement pour les CPP n'ayant pas intégré la phase pilote mise en œuvre par l'ANSM dans le cadre de la préparation à la mise en œuvre du règlement européen relatif aux médicaments. Le rapporteur a vu poindre un certain nombre d'inquiétudes quant à la capacité de certains CPP à tenir les délais européens qui seront bientôt applicables. Or, les termes de la réglementation sont sans équivoque : au terme du délai réglementaire, le silence gardé vaut accord ce qui n'est pas sans soulever d'importantes réserves de précaution s'agissant d'essais médicamenteux. Circonscrire dans un premier temps le tirage au sort aux CPP les mieux à même de traiter les dossiers en temps et en qualité voulus pourrait être une solution envisageable dans le cadre de la rédaction proposée.

Enfin, elle n'exclut pas la possibilité d'organiser autrement les modalités du tirage au sort. A ainsi été évoqué l'hypothèse d'une désignation aléatoire entre sept à neuf grappes régionales de CPP, charge à la structure régionale de désigner ensuite le CPP le mieux à même d'émettre l'avis requis.

Enfin, le rapporteur estime nécessaire d'objectiver le délai moyen d'examen des dossiers. Aujourd'hui, hormis les remontées d'information des industries de santé ou les enquêtes menées par certains promoteurs, il n'existe aucun indicateur centralisé. Or, cette information est primordiale pour piloter plus finement la procédure d'examen des dossiers d'essais cliniques. Cet impératif est aujourd'hui identifié, tant par la CNRIPH que par la direction générale de la santé qui en assure le secrétariat et devrait pouvoir être satisfait dans le cadre du système d'information de traitement des dossiers. Le rapporteur appelle de ses vœux le déploiement rapide de cet outil informatique.

Le système d'information des recherches impliquant la personne humaine (SI RIPH)

Le décret du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine prévoit la mise en place d'un système d'information des recherches impliquant la personne humaine (SI RIPH) qui permettra de « *simplifier l'interface promoteur/CPP ainsi que la gestion des dossiers par les CPP, d'assurer le tirage au sort et d'assurer un suivi objectif et précis des délais de rendu des avis de chaque CPP* ».

Le tirage au sort actuel n'établit pas de distinction selon les catégories de recherches « *si bien qu'un CPP pourrait se voir attribuer beaucoup plus de recherches interventionnelles que de recherches non interventionnelles* ». Il est ainsi « *prévu que le système d'information des recherches impliquant la personne humaine (SI RIPH) fasse un tirage au sort stratifié afin de mieux répartir la charge de travail des CPP* ».

Source : direction générale de la santé

B. D'AUTRES DÉFIS DOIVENT AUSSI ÊTRE RELEVÉS

Par ailleurs, la proposition de loi n'épuise pas tous les sujets. Un certain nombre d'ajustements, qui n'appellent pas d'évolutions législatives, pourraient être opérés. Ils ont trait aux moyens dévolus aux CPP, à la mise en place d'une liste nationale d'experts mobilisables par les CPP, à l'amélioration de la qualité des dossiers déposés et à l'attractivité des activités de recherche clinique.

1. Augmenter les moyens dévolus aux CPP

Aucun des acteurs n'a démenti le constat des faibles moyens consacrés aux CPP.

Le fonctionnement des CPP repose sur le principe du bénévolat. Le code de la santé publique dispose notamment que les membres des CPP exercent leur activité à titre gracieux, seules les pertes de revenus liées à la participation aux séances et la rédaction des rapports étant indemnisées. Les frais de déplacement et de séjour sont aussi indemnisés. Un budget de 3,6 millions d'euros est aujourd'hui dévolu aux CPP pour couvrir ces indemnités mais surtout les frais de fonctionnement et de secrétariat. Ce budget permet d'organiser l'activité de 1 000 personnes bénévoles. En moyenne, chaque CPP est doté d'environ 80 000 euros.

Ce budget n'a pas évolué dans des proportions significatives au contraire de l'activité des CPP, dimensionnée pour traiter environ cinq dossiers mensuels avant la loi Jardé. L'élargissement aux recherches non interventionnelles s'est traduit par une augmentation, pourtant attendue, de l'activité des CPP. Se sont également greffées les évolutions européennes, particulièrement importantes s'agissant du médicament sans compter les effets attendus du règlement européen sur les dispositifs médicaux. Au regard de ces évolutions, les moyens, par exemple dévolus au secrétariat des CPP, sont restés assez stables ce que confirme par ailleurs la direction générale de la santé. En moyenne, on compte un équivalent

temps plein (ETP) pour assurer l'activité de secrétariat qui couvre la réception, l'attribution, le suivi des dossiers, la rédaction des avis et leur envoi aux promoteurs ainsi qu'à l'ANSM. Un ETP ne permet pas d'assurer la continuité de l'instruction des dossiers sur une année civile. On estime l'indisponibilité moyenne du secrétariat à quarante-huit jours par an au titre des seuls congés ordinaires ! Cette situation n'est pas acceptable s'agissant de structures déterminantes pour la mise en place des recherches.

Plusieurs pistes sont envisageables pour améliorer les conditions de fonctionnement.

La première, plus opérationnelle, consisterait à mutualiser les secrétariats entre les CPP existant afin de rationaliser les moyens. Il faudrait pouvoir évaluer plus finement les avantages qui résulteraient de cette rationalisation.

La seconde solution, qui n'est pas exclusive de la première piste, implique qu'un effort particulier soit dévolu aux CPP, *via* une augmentation du budget global. Celle-ci permettrait par exemple d'atteindre une cible d'1,5 ETP par comité. C'est le chiffre minimal que se propose d'atteindre la commission nationale des présidents de CPP (CNCP) afin d'améliorer le délai de traitement des dossiers.

La dernière solution consisterait à affecter une redevance qui pourrait être affectée à la CNRIPH et qui serait destinée à couvrir les frais occasionnés par le développement du logiciel de dépôt des dossiers et de tirage au sort tout en facilitant l'examen des dossiers. Cette mesure permettrait d'optimiser l'examen des dossiers tout en préservant l'autonomie des CPP dans l'examen des projets de recherche.

À l'heure actuelle, la gratuité du système d'accès au CPP n'est assurée que par le versement d'une taxe dont s'acquittent les industries de santé, celle-ci étant affectée au budget général de l'État. Pour autant, l'évolution du budget alloué aux CPP n'est pas homothétique à celle du produit de cette taxe. Il importe peut-être d'examiner une nouvelle piste de redevance suffisamment significative pour assurer un bon fonctionnement des CPP mais dont le montant resterait encore compétitif par rapport aux autres pays européens qui, eux, ont systématisé l'acquittement d'un droit d'accès.

2. Mettre à la disposition des CPP une liste d'experts

Une deuxième amélioration pourrait porter sur l'identification des experts susceptibles d'être mobilisés par les comités pour conduire leurs travaux.

Cette idée n'est pas non plus nouvelle. Avant la loi Jardé, une telle liste avait été constituée par le CNCP mais n'avait pas été utilisée. Elle ne présentait aucun intérêt dans un système de saisine des CPP selon la loi du marché : la liberté laissée aux promoteurs dans le choix des comités permettait déjà d'opérer un tri

afin de cibler les CPP susceptibles d'apporter un avis adapté à la nature de la recherche.

Alors que le vivier des experts s'appauvrit et que les comités rencontrent de réelles difficultés à mobiliser des bénévoles, la mise en place d'une liste apparaît de nouveau d'une singulière actualité. Elle permettrait de davantage aider les comités éprouvant des difficultés à solliciter une expertise à examiner les dossiers. Elle est aujourd'hui en cours de constitution par le CNRIPH, le retard dans sa mise en œuvre étant en partie imputable à la difficulté de mobiliser des structures bénévoles déjà très sollicitées. Reste enfin à déterminer les modalités de sa diffusion et de sa consultation par les comités.

Entendons-nous bien, cette liste n'est qu'indicative et n'a pas vocation à être exhaustive. Le domaine de la recherche étant très largement empreint d'innovation, le périmètre couvert par la liste ne pourra embrasser le champ des dernières couvertes qu'avec un léger retard. À défaut d'être complète, il importe qu'une telle liste demeure dynamique et soit régulièrement actualisée.

L'identification des experts n'implique pas seulement une optimisation de l'organisation administrative. Elle requiert aussi, qu'au stade du dépôt des dossiers, les promoteurs puissent déjà préciser les besoins d'expertise qu'entraîne l'examen du dossier. Sur ce point, le rapporteur reste conscient que seule l'évaluation du dossier par le rapporteur permet de conclure à la nécessité de solliciter ou non une expertise. Cela étant, il est d'ores et déjà avéré qu'un certain nombre de comités ne sont pas en mesure de pouvoir étudier un dossier faute de pouvoir s'appuyer sur les spécialités déjà prévues par le droit. Le rapporteur pense en particulier aux projets de recherche pour lesquelles le profil des patients nécessite de s'assurer de leur consentement. Il s'agit des pédiatres pour les enfants de moins de seize ans ou d'une personne qualifiée s'agissant des recherches portant sur des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement. Ces seules informations permettraient déjà d'orienter les dossiers vers les comités disposant en leur sein ou *via* leur réseau du vivier approprié. Une des pistes pourrait être de faciliter la saisine de ces informations sur le système d'information au moment du dépôt du dossier.

3. Améliorer la qualité des dossiers déposés

Plus largement, les auditions menées par le rapporteur ont fait émerger un troisième enjeu : la qualité des dossiers déposés.

Cette situation concerne plus particulièrement les dossiers déposés par des petites entreprises, des *start-up* ou des jeunes étudiants en thèse peu rompus à cet exercice imposé. Cette situation se traduit de plusieurs façons : dépôt de dossiers volumineux présentant des lacunes méthodologiques dirimantes, requalification du domaine des recherches de catégorie 3 vers la catégorie 2, nombreux allers-retours entre promoteurs et comités expliquant de fait l'allongement des délais. Les

comités s'efforcent d'accompagner le mieux possible les promoteurs mais ne peuvent à eux seuls assumer cette tâche sans retarder l'examen des autres dossiers.

L'allongement des délais : une responsabilité partagée

Dans la réponse au questionnaire transmis par le rapporteur, la DGS souligne, à l'instar des représentants de CPP, que la réglementation prévoit des suspensions de délais lorsque le comité pose des questions au promoteur pouvant se traduire par « *des temps de réponse au-delà des délais prévus par la réglementation* ». La DGS cite ainsi la soumission d'un projet le 23 novembre 2017, l'envoi de questions complémentaires par le CPP le 6 décembre 2017 (suspendant le délai de 45 jours), la réponse du promoteur le 28 mars 2018. Le 9 avril 2018, le CPP est sollicité par le promoteur qui se plaint de ne pas avoir encore reçu d'avis soulignant par ailleurs le degré d'urgence. Sans le temps de réponse du promoteur, le délai de réaction du CPP est de 25 jours contre 137 jours en l'incluant.

Source : direction générale de la santé

Le rapporteur invite à cet effet les professionnels à davantage s'organiser pour soutenir les entreprises relevant de leur secteur, particulièrement celui des dispositifs médicaux. Les pouvoirs publics pourraient aussi y prendre leur part en accompagnant les syndicats professionnels désireux de renforcer leur rôle d'appui avec la mise à disposition de guides méthodologiques ou l'identification de guichets d'accompagnement.

Pourrait également être mise en place, en lien avec les industriels, promoteurs et acteurs, une méthodologie de référence en s'inspirant des outils mis à disposition par la CNIL s'agissant des projets de recherche manipulant des données de santé. Différents « *packs sectoriels* » ont été mis en place et sont proposés aux acteurs. La déclaration de conformité à ces méthodologies de référence suffit à satisfaire aux obligations juridiques, en contrepartie d'une capacité de contrôle accrue par la CNIL. Elle évite la mise en place d'une fastidieuse procédure d'autorisation. À l'approche de l'application des règlements européens sur les médicaments et sur les dispositifs médicaux, cette piste pourrait sans doute être explorée afin de l'adapter à la procédure impliquant les comités de protection des personnes. On pourrait ainsi envisager d'articuler la déclaration de conformité à une méthodologie de recherche pour certains dossiers avec l'examen en comité restreint.

Enfin, une dernière voie pourrait être privilégiée évitant l'alternative aujourd'hui prévue par le droit entre avis positif et rejet. On pourrait à cet effet prévoir la possibilité d'assortir à un avis à des réserves susceptibles d'être ultérieurement levées par le comité. Cette nouvelle possibilité éviterait sans doute les situations dans lesquelles l'avis négatif n'est pas motivé par des arguments majeurs. Cette solution nécessite toutefois de systématiser la motivation des avis rendus par chacun des comités, ce qui ne semble pas être toujours le cas.

4. Valoriser le travail des bénévoles des CPP

Une dernière piste consisterait à mieux valoriser le travail des bénévoles œuvrant au sein ou pour le compte des CPP. La participation à des travaux d'évaluation des projets de recherche clinique n'est pas particulièrement reconnue au contraire des recherches académiques identifiées au travers des publications. Le rapporteur n'entend nullement opposer ces deux versants de la recherche qui sont majeurs pour le développement de notre système de santé. Cela étant, force est de constater qu'un profond déséquilibre subsiste, le déroulement de la carrière des professionnels de santé ne prenant pas suffisamment en compte les recherches cliniques.

Or, l'attractivité de la recherche commande de s'intéresser également à celle des fonctions exercées au titre des CPP. L'investissement et l'intérêt s'érodent lorsque les parties prenantes sont confrontées à des difficultés pour obtenir des décharges d'activité. Sur ce dernier point, elles dépendent de la libre appréciation des autorités de tutelle qui considèrent souvent que la participation à un CPP relève d'un choix strictement personnel. Mais ce choix, pour individuel qu'il soit ne représente pas moins une dimension d'intérêt général. Sans bénévoles, pas d'évaluation ni d'essais cliniques ! Le rapporteur estimerait utile que la participation à ces travaux soit reconnue comme élément valorisant du parcours de carrière, notamment des professionnels de santé.

Ce constat est également valable pour les investigateurs pour lesquels il pourrait aussi être utile de développer une formation certifiante afin de préserver l'attractivité des activités de recherche. Un enjeu particulier se dessine avec l'arrivée de produits de santé innovants commandant davantage l'implication de la médecine de ville. Si l'on souhaite procéder à des essais cliniques, il importe aussi de pouvoir y associer des investigateurs exerçant en ville. Leur intéressement pourrait aussi être valorisé par le biais d'une certification. Le rapporteur appelle les pouvoirs publics, particulièrement le ministère chargé de la recherche, à se saisir sans tarder de ces enjeux.

*

La commission examine l'amendement AS4 de M. Adrien Quatennens.

M. Adrien Quatennens. S'ils sont indispensables à la recherche médicale, les essais cliniques peuvent aussi présenter des risques graves, comme nous en avons eu la preuve avec la mort d'un patient en 2016, lors d'une étude menée par le laboratoire portugais Bial à Rennes. Les essais, souvent commandés par des industriels du médicament, nécessitent une grande vigilance quant aux risques auxquels sont exposés les patients volontaires. Leur consentement libre et informé doit être assuré, et c'est pour veiller de façon indépendante et pluridisciplinaire à ce que la méthodologie d'un essai clinique intègre la protection des patients que les comités de protection des personnes ont été créés en 1984, puis renforcés en 2004.

Pour assurer la neutralité et la parfaite indépendance des CPP, le législateur a voulu que chaque étude soit évaluée par un CPP tiré au sort – un dispositif visant à lutter contre la tendance fâcheuse et persistante des industriels à chercher à influencer préalablement les professionnels de santé. Cette vigilance n'a d'ailleurs pas d'effets négatifs sur la quantité d'essais menés puisque, contrairement à ce qu'affirme l'industrie pharmaceutique, la France reste dans la fourchette haute du nombre d'essais. Au contraire, notre législation rassure les patients et permet de sécuriser les volontaires.

Nous nous opposons donc fermement à cette proposition de loi qui vise à réduire l'indépendance des comités de protection des personnes. Le groupe La France insoumise se montre favorable à toutes les propositions allant dans le sens de l'intérêt général, quel que soit le groupe politique dont elles émanent. En revanche, quand ces propositions se font explicitement l'écho de l'industrie pharmaceutique et de son lobby français, nous n'avons pas d'autre choix que de réclamer la suppression de cet article.

Par ailleurs, si tous les députés rendent publics leur patrimoine et leurs prises d'intérêt, ce n'est pas par coquetterie, mais bien parce que cette démarche obligatoire a un intérêt. Aussi, lorsque nous prenons connaissance, monsieur le rapporteur, de l'information publique selon laquelle vous possédez des actions dans 34 groupes, notamment le fleuron pharmaceutique Sanofi, dont vous détenez 92 parts, et que nous mentionnons cette information au cours de nos débats, n'est-ce pas une attaque *ad hominem* : il ne s'agit que de mentionner une information afin d'éclairer notre débat.

Mme la présidente Brigitte Bourguignon. M. le rapporteur vous ayant déjà répondu sur ce point, il n'y a plus à y revenir, monsieur Quatennens.

M. Adrien Quatennens. Cette ambiance est insupportable, madame la présidente ! Il ne s'agit en rien d'une mise en cause personnelle : nous ne faisons que rappeler une information publique constituant un élément central de notre débat – et si nous ne pouvons pas le faire, alors on se demande à quoi sert le travail du déontologue de l'Assemblée nationale.

Mme la présidente Brigitte Bourguignon. Vous avez déjà donné cette information et il ne sert à rien de le refaire à chaque fois que vous prenez la parole. Je considère d'ailleurs qu'en cherchant à exploiter politiquement un argument qui n'a pas lieu de l'être, vous vous livrez bel et bien à une mise en cause personnelle.

M. Adrien Quatennens. Ne souhaitons-nous pas tous la moralisation de la vie politique ?

Mme la présidente Brigitte Bourguignon. Les déclarations d'intérêts permettent d'accéder aux informations de façon tout à fait transparente, et vous avez évoqué à deux reprises celles relatives à M. le rapporteur sans que personne ne vous empêche de parler. Il me semble que je peux maintenant vous demander de passer à autre chose sans que vous vous considériez comme une victime, monsieur Quatennens.

M. Cyrille Isaac-Sibille, rapporteur. Je constate, monsieur Quatennens, que nous avons la même démarche, le même souci d'éthique, mais que nous ne parvenons pas à la même conclusion. L'objectif de la proposition de loi n'est nullement de remettre en question l'aspect aléatoire induit par le tirage au sort. Cela étant, tel qu'il est conçu, ce tirage au sort ne donne pas entière satisfaction.

Ainsi, la réglementation prévoit la nécessité de recourir à un pédiatre lorsque les études portent sur des personnes de moins de seize ans ; de même, certaines personnes majeures ne sont pas en mesure d'exprimer valablement leur consentement. Dans ces deux cas, il est nécessaire que les personnes concernées puissent être représentées au sein du CPP : c'est le fait de ne rien prévoir pour défendre leurs intérêts qui serait contraire à l'éthique. Par ailleurs, notre proposition vise également à ce qu'il soit tenu compte de la disponibilité effective des CPP pour éviter des retards fâcheux.

Je ne comprends donc pas que vous soyez opposé à une solution répondant à toutes les préoccupations que nous partageons.

Pour ce qui est des attaques *ad hominem* portées contre ma personne, ma déclaration d'intérêts, comme vous l'avez dit, est publique, et j'estime n'avoir à rougir d'aucune des informations figurant dans cette déclaration – au contraire, j'ai mis un point d'honneur à ne rien omettre. Ce qui m'étonne, en revanche, c'est votre insistance à vouloir m'en faire reproche. Pour ma part, je suis fier d'investir dans des sociétés françaises et vous devriez le comprendre, même si cela ne correspond pas à votre façon de voir les choses.

M. Philippe Berta. Je me demande si je n'aurais pas dû, avant de venir, passer un coup de fil à ma banque afin de savoir quelles sont les actions composant le petit PEA que je crois encore détenir...

Plus sérieusement, j'estime que nous ne devons pas perdre de vue ce qui se trouve au centre de nos débats, à savoir le patient. Je viens de passer cinq jours au sein d'un service d'oncologie, et je me disais que les personnes qui j'y ai croisées aimeraient sans doute pouvoir faire l'objet d'un essai clinique dans leur phase de développement pathologique ultime.

Pour ce qui est de la pédiatrie, chacun doit bien comprendre les enjeux essentiels qui s'y rattachent. Nous avons actuellement 8 000 pathologies génétiques à combattre, dont la majorité sont pédiatriques, et je peux vous assurer que les enfants concernés, tout comme leurs parents, attendent avec impatience les essais cliniques des médicaments issus de la recherche pharmaceutique, actuellement en pleine explosion. Tout ce qui peut aider à ce que ces essais se fassent en France me semble souhaitable.

Par ailleurs, résumer la filière santé à l'industrie pharmaceutique et à ses quelques grands groupes, parmi lesquels Sanofi et Pierre Fabre, c'est ne rien comprendre à cette filière. Aujourd'hui, elle est majoritairement constituée de centaines de biotechnologies – que l'on appelle les biotechnologies rouges – et de milliers d'entreprises et de dispositifs médicaux implantables (DMI) ou non implantables (DMNI), auxquels il faut donner la possibilité de se développer.

Savez-vous qu'en 2017, il y a eu, en France et dans la majorité des pays occidentaux, plus d'investissements dans le domaine de la santé que dans celui du numérique ? Nous devons donc veiller à être très présents dans ce domaine – et dans les meilleures conditions possibles.

Mme Audrey Dufeu Schubert. Le groupe La République en Marche estime qu'il est nécessaire de faire évoluer la loi Jardé, car celle-ci, dans sa rédaction actuelle, risque de freiner la recherche clinique. Afin de sortir de la logique purement technocratique de cette loi pour aller vers une logique plus réaliste, basée sur une approche de terrain, il nous paraît judicieux de modifier les conditions du tirage au sort afin de le rendre plus intelligent.

Vous dites, monsieur Quatennens, que cette proposition reproduit à l'identique les souhaits des industriels pharmaceutiques : en réalité, elle traduit surtout les aspirations des patients atteints de maladies graves, pour lesquels la recherche clinique constitue le seul espoir d'accéder aux thérapies innovantes. Vous remettez en question l'indépendance des chercheurs et des médecins français, et vous confondez les notions d'investigateur et de promoteur dans les programmes de recherche. Or, c'est justement pour garantir l'éthique et toute la transparence nécessaire que les CPP ont été mis en place. Quant à l'égalitarisme du tirage au sort sans ajustement efficient que vous prônez, il ne ferait que ralentir l'accès à l'innovation des patients. En tant que législateur, nous avons la responsabilité de réajuster la loi afin d'améliorer la situation de ces patients, c'est pourquoi nous sommes défavorables à cet amendement.

M. Adrien Quatennens. M. le rapporteur a raison de souligner que les informations que nous avons citées sont publiques et que, dès lors, il n'y a aucune raison d'en rougir. Cela dit, il nous a semblé que ces informations pouvaient présenter un intérêt dans le cadre de notre débat, c'est pourquoi nous les avons mentionnées.

Sur le fond, vous nous dites que le tirage au sort tel qu'il est actuellement pratiqué aboutit parfois à la mise en place d'un CPP qui n'est pas compétent, ce qui nécessite un deuxième tirage au sort et entraîne donc une perte de temps – que vous déplorez avant tout, j'imagine, parce que c'est aussi une perte d'argent pour l'industrie pharmaceutique. (*Exclamations.*)

Cependant, vous ne devez pas perdre de vue que, s'il n'est pas exempt de tout défaut, le tirage au sort reste un système permettant de garantir la protection des patients et l'indépendance des comités. À mon sens, c'est là le point central de notre désaccord.

Suivant l'avis défavorable du rapporteur, la commission rejette l'amendement.

Elle est ensuite saisie de l'amendement ASI de Mme Audrey Dufeu Schubert.

Mme Audrey Dufeu Schubert. Le tirage au sort tel qu'il est prévu aujourd'hui par la loi ne tient pas compte des « empêchements » – congés, arrêts maladie, etc. – des secrétariats permanents des comités de protection des

personnes. Par ailleurs, certains comités peinent à faire face à l'augmentation de leur activité – comme l'a dit M. le rapporteur, les CPP ont dû passer de trois dossiers d'évaluation mensuels à huit, neuf, parfois même dix dossiers mensuels – et se retrouvent dans l'impossibilité de rendre leur avis dans les délais. Je ne parle pas d'argent, monsieur Quatennens, mais bien du temps qui passe, et de la perte de chance qui peut en résulter, pour certains patients, d'avoir accès à la meilleure thérapeutique.

Notre amendement AS1 a pour objet de permettre de retirer du tirage au sort un comité lorsque ce dernier se trouve dans l'impossibilité de recevoir un dossier. Cet amendement logique et intelligent vise à apporter plus de cohérence et d'agilité dans l'évaluation des programmes de recherche. Il soulève aussi la question des moyens alloués aux CPP qui, je le rappelle, fonctionnent avec très peu de moyens grâce à la participation de bénévoles : sans doute faudra-t-il engager prochainement une réflexion sur la meilleure façon de préserver leur fonctionnement et de promouvoir la recherche française.

M. Cyrille Isaac-Sibille, rapporteur. Je suis évidemment favorable à cette modification qui résulte du travail accompli en commun avec Mme Dufeu Schubert lors des travaux préparatoires à l'examen de cette proposition de loi.

Les auditions ont rapidement fait apparaître la nécessité de sélectionner les comités de protection des personnes effectivement disponibles pour traiter les dossiers dans le cadre des délais réglementaires. Parfois, le dossier est renvoyé à un CPP qui ne peut réceptionner le dossier et le transmettre à un rapporteur, faute de secrétaire disponible. Dans d'autres cas, le plan de charge du CPP ne permet pas d'examiner en temps voulu le dossier. Dans d'autres encore, la réunion programmée par le CPP est trop proche du tirage au sort pour permettre un examen approprié : dans ce cas, le dossier est examiné lors d'une prochaine session, ce qui peut occasionner un dépassement du délai réglementaire.

Cette modification de bon sens n'empêche pas non plus de renforcer substantiellement les moyens des CPP. Je vous renvoie à cet effet à mon rapport, qui évoque notamment la nécessité de renforcer les effectifs de soutien.

La commission adopte l'amendement.

Puis elle examine l'amendement AS2 de M. Philippe Berta.

M. Philippe Berta. La rédaction de la proposition de loi n'envisage, pour l'ajustement du tirage au sort, que l'hypothèse de la présence ou non d'un expert au sein du comité. Le terme « *expertise* » se révèle cependant peu adapté, le comité étant plutôt composé de spécialistes ou de personnalités qualifiées. Par ailleurs, le terme d'« *expert* » renvoie aux personnalités mobilisées par un CPP donné lorsque la nature de la recherche le nécessite. Enfin, ce terme semble exclure le cas des pédiatres et des personnalités qualifiées pour les travaux portant sur des personnes hors d'état d'exprimer leur consentement qui, elles, peuvent délibérer au sein des comités.

C'est pourquoi il est suggéré de lui substituer le terme de « *compétence* ». Il ne s'agit pas de préjuger ou non de l'incompétence de tel ou tel CPP, mais

plutôt de déterminer si le CPP est en mesure de mobiliser une spécialité requise au sein de ses membres, mais aussi de son réseau.

M. Cyrille Isaac-Sibille, rapporteur. Je suis également favorable à cette modification qui résulte du travail accompli en commun avec M. Berta lors des travaux préparatoires à l'examen de cette proposition de loi.

Le système actuel, résultant de l'application de la loi Jardé, est assez compliqué. On parle de « *spécialistes* » – les pédiatres, les oncologues, les personnes chargées de représenter celles n'ayant pas la capacité d'exprimer leur consentement –, mais aussi d'« *experts* » – dans le domaine des radiations ionisantes, ou pour ce qui est de la première administration d'un traitement à l'homme –, et il peut y avoir une confusion entre les deux termes. Pour cette raison, je suis tout à fait favorable à ce qu'on parle de compétence plutôt que d'expertise.

La commission adopte l'amendement.

Puis elle adopte l'article unique modifié.

*

* *

Après l'article unique

La commission est saisie de l'amendement AS5 de Mme Caroline Fiat.

M. Adrien Quatennens. En 2015, les cinq principales industries pharmaceutiques affichaient plus de 200 milliards d'euros de revenus, pour un bénéfice de 47 milliards d'euros.

En avril dernier, la presse financière britannique diffusait des extraits d'une note d'un analyste de Goldman Sachs consacrée au défi économique que représentaient pour le secteur pharmaceutique les nombreux progrès enregistrés sur l'effectivité des thérapies géniques. Cette note, traduisant une certaine vision du monde, peut se résumer dans l'interrogation qui la conclut : « *Guérir des patients est-il un modèle économique soutenable ?* »

Ce cynisme choquant est révélateur de la politique inacceptable pratiquée par les industriels du secteur, en France comme ailleurs, pour lesquels la santé est avant tout un marché confortable. Les actionnaires y sont rémunérés à hauteur de 20 % depuis plusieurs décennies, les bénéficiaires y battent de nouveaux records chaque année, et les grands groupes sont tellement puissants qu'ils influencent régulièrement les décideurs politiques, souvent à la lisière de la légalité et parfois même en dehors. Dans le même temps, près d'un Français sur deux renonce aux soins pour des raisons financières.

Tant d'opulence au mépris de la santé et de la dignité humaine n'est pas supportable. Vous le savez, La France insoumise défend une sécurité sociale intégrale et universelle, mais notre programme, « L'Avenir en commun », contient aussi une proposition relative à la constitution d'un pôle public de recherche

biomédicale et de production du médicament. Un tel pôle aurait des effets positifs en matière de santé publique, ainsi que pour les finances sociales, puisqu'il pourrait limiter la dépendance aux acteurs privés, soumis à la course aux profits à tout prix, et assurer une recherche planifiée sur le long terme, afin de répondre aux défis sanitaires du XXI^e siècle.

La modernité se trouve dans la constitution de ce pôle public responsable de l'intérêt général, et non pas dans une confiance aveugle envers les opérateurs privés, responsables de l'intérêt du chiffre d'affaires. Notre amendement vise donc à demander au Gouvernement d'étudier la faisabilité de la constitution de ce pôle public du médicament.

M. Cyrille Isaac-Sibille, rapporteur. Cet amendement n'a qu'un lien très indirect avec le sujet que nous abordons aujourd'hui, à savoir le tirage au sort des comités de protection des personnes. Je rappelle que le champ est plus large que celui des médicaments et couvre l'ensemble des produits de santé et des recherches non interventionnelles. L'objet de la proposition de loi n'est donc pas d'aborder l'organisation du secteur pharmaceutique ni la production du médicament.

Comme vous, je condamne l'interrogation concluant le rapport de Goldman Sachs. Cependant, nous le savons, les médicaments vont devenir de plus en plus chers, leur mise au point nécessitant toujours davantage de recherche. Dans ce contexte, il n'est évidemment pas question d'avoir une confiance aveugle dans l'industrie pharmaceutique, et le rôle du Parlement consiste bien à faire des propositions visant à encadrer ses pratiques : tel est l'objectif de ce texte.

En revanche, et c'est là que nos points de vue divergent, j'estime pour ma part que la recherche n'a pas vocation à être effectuée uniquement par le secteur public. Si aujourd'hui l'essentiel de la recherche, notamment de la recherche clinique, se fait dans le cadre de l'université et des hôpitaux publics, la mise en application des résultats obtenus peut, elle, être confiée à des acteurs privés. Notre rôle est de permettre le renforcement des liens entre les deux secteurs, et de veiller à ce que l'intervention d'acteurs privés ne donne pas lieu à des dérives.

Pour ces raisons, j'émet un avis défavorable à l'amendement AS5.

Mme Audrey Dufeu Schubert. La position du groupe La République en Marche rejoint celle du rapporteur : effectivement, cet amendement est sans rapport avec le texte dont nous débattons, et n'a donc pas lieu d'être. Si nous devons faire preuve de vigilance à l'égard de l'industrie du médicament, je veux tout de même rappeler que l'alliance du secteur public et des acteurs privés est aujourd'hui indispensable pour donner à la recherche française l'agilité et l'efficacité dont elle doit faire preuve dans le contexte international. Ne vous en déplaise, monsieur Quatennens, la recherche clinique en France n'est pas seulement effectuée par les industries pharmaceutiques, mais aussi et surtout par des médecins agrégés et des chefs de service de CHU. En tant que législateur, nous devons veiller à préserver cette expertise de la recherche, pour le bien des patients.

M. Adrien Quatennens. Vous soutenez l'idée que le partenariat public-privé représente le modèle le plus efficace : je respecte votre point de vue, mais ce n'est pas le mien. Pour ce qui est de la SNCF, par exemple, vous n'êtes pas sans savoir que les partenariats de ce type creusent le déficit de la compagnie ferroviaire, un déficit que certains utilisent ensuite comme argument pour dire que la SNCF n'est pas efficace, et qu'elle fonctionnerait mieux si on la rendait totalement privée.

Je ne suis donc pas d'accord avec vous pour considérer que le partenariat public-privé soit le modèle le plus efficace et, pour ce qui est du secteur stratégique de la santé et du médicament, j'estime que la constitution d'un pôle public nous permettrait de disposer d'une indépendance qui nous coûterait moins cher que la situation actuelle.

M. Philippe Berta. Je veux simplement rappeler que le développement d'un médicament, de la recherche jusqu'au moment où l'un des produits qui en est issu peut se retrouver sur l'étagère d'une pharmacie, représente un coût minimum de 800 millions de dollars. Je ne suis pas persuadé que la puissance publique ait les moyens de mettre sur la table tout l'argent nécessaire à la recherche dans le domaine pharmaceutique : si elle le faisait, notre pays courrait à la faillite...

M. Cyrille Isaac-Sibille, rapporteur. Monsieur Quatennens, vous évoquez la création d'un pôle public du médicament à vocation internationale. Or, la recherche se fait déjà dans le cadre d'une coopération européenne et même mondiale, et je ne vois pas en quoi la création d'un pôle public français constituerait une amélioration.

M. Adrien Quatennens. On peut coopérer !

M. Cyrille Isaac-Sibille, rapporteur. La coopération existe déjà, et ce n'est qu'en raison de certaines lourdeurs administratives qu'elle peine à se développer. Nous considérons pour notre part que la France doit maintenir son excellence dans le domaine de la recherche médicale, et rester en mesure de produire et d'exporter des médicaments. C'est pourquoi je suis défavorable à votre amendement.

La commission rejette l'amendement.

*

* *

Titre

La commission examine l'amendement AS3 du rapporteur.

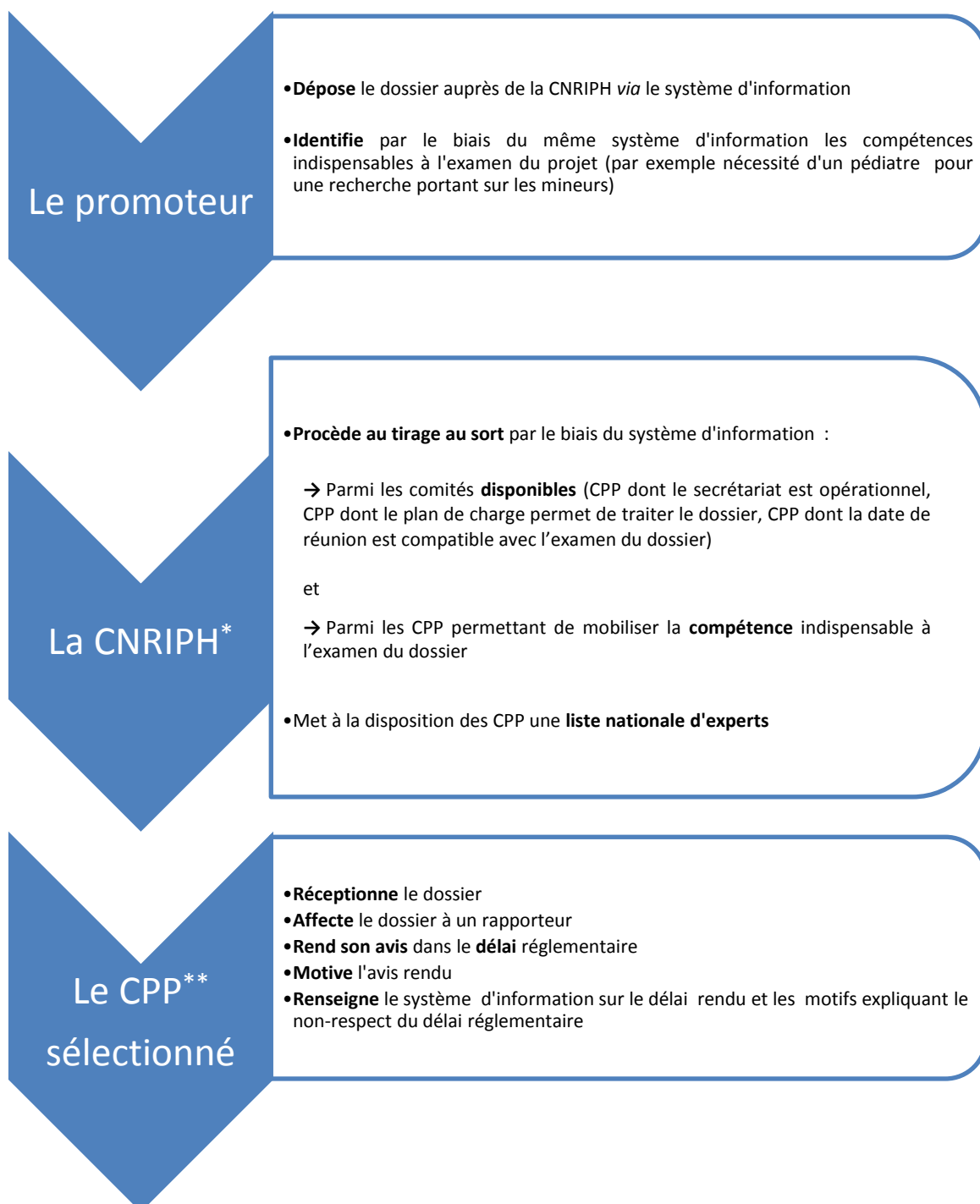
M. Cyrille Isaac-Sibille, rapporteur. L'amendement AS3 est un amendement de cohérence. À l'issue de nos travaux, il me semble en effet logique que cette proposition de loi soit dite relative à la « *désignation aléatoire* » des comités de protection des personnes plutôt qu'à leur « *expertise* ».

*La commission **adopte** l'amendement.*

*Puis elle **adopte** l'ensemble de la proposition de loi **modifiée**.*

ANNEXE 1 :

PARCOURS INDICATIF DES DOSSIERS EXAMINÉS PAR LES COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES À L'ISSUE DE LA PROPOSITION DE LOI



Source : commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale

* Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine

** Comité de protection des personnes

**ANNEXE 2 :
LISTE DES PERSONNES AUDITIONNÉES PAR LE RAPPORTEUR**

(Par ordre chronologique)

➤ **Audition commune :**

– **Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM)** ^(*) : **M. François-Régis Moulines**, directeur de affaires gouvernementales, et **Mme Pascale Cousin**, directeur des affaires technico-réglementaires ;

– **France Biotech** – **M. Alexandre Regniault**, vice-président ;

➤ **Conférence nationale des présidents de comités de protection des personnes (CNCP)** – **M. Louis Lacoste**, président, **Mme Virginie Rage**, vice-présidente et **M. Philippe Rusch**, trésorier ;

➤ **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)** – **Mme Dominique Martin**, directeur général, et **Mme Carole Le Saulnier**, directrice des affaires juridiques et réglementaires ;

➤ **Coordination des promoteurs institutionnels (CPI)** – **Mme Valérie Plattner**, médecin responsable du secteur promotion, **M. Serge Bureau**, responsable promotion interne à la Direction de la recherche clinique et innovation de l'APHP et **Mme Lauren Demerville**, juriste à la direction de la recherche clinique et innovation de l'AP-HP ;

➤ **Conférence nationale des présidents de comités de protection des personnes (CNCP)** – **M. Louis Lacoste**, président **Mme Virginie Rage**, vice-présidente, et **M. Philippe Rusch**, trésorier ;

➤ **Direction générale de la santé (DGS)** – **Mme Céline Perruchon**, sous-directrice de la politique des produits de santé, **M. Jean-Yves Lacoste**, adjoint au chef de bureau « qualité des pratiques et recherches biomédicales » et **Mme Sonia Ecarnot** ;

➤ **Commission nationale des recherches impliquant les personnes humaines** – **M. Pierre-Henri Bertoye**, président, et **M. David Simhon**, vice-président

➤ **Les entreprises du médicament (LEEM)** ^(*) – **M. Thomas Borel**, directeur des affaires scientifiques et RSE et déontologie, **Mme Ariane Galaup Paci**, directrice de la recherche clinique, **M. Jean Zetlaoui**, directeur exécutif des affaires scientifiques de Novartis, **Mme Fanny de**

Belot, responsable des affaires publiques, et **Mme Annaïk Lesbats**, chargée de mission « affaires publiques » ;

➤ **France assos santé – M. Yann Mazens, M. Chrisophe Demonfaucon et M. Claude Cottet ;**

➤ **Comité national de coordination de la recherche (CNCR) - M. Antoine Magnan**, président, **Mme Marie Lang**, directrice et **Mme Anne Le Louarn**, chargée de mission « affaires juridiques » ;

➤ **M. Noël Renaudin**, coordonnateur du huitième Conseil stratégique des industries de santé (CSIS).

() Ce représentant d'intérêts a procédé à son inscription sur le répertoire de la Haute Autorité de transparence pour la vie publique s'engageant ainsi dans une démarche de transparence et de respect du code de conduite établi par le Bureau de l'Assemblée nationale*

ANNEXE 3 :
LISTE DES TEXTES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE ABROGÉS OU MODIFIÉS À
L'OCCASION DE L'EXAMEN
DE LA PROPOSITION DE LOI

PROPOSITION DE LOI	DISPOSITIONS EN VIGUEUR MODIFIÉES	
<i>Article</i>	<i>Codes et lois</i>	<i>Numéro d'article</i>
Unique	Code de la santé publique	L. 1123-6 premier alinéa