

N° 498

SÉNAT

SESSION ORDINAIRE DE 2021-2022

Enregistré à la Présidence du Sénat le 16 février 2022

RAPPORT

FAIT

au nom de la commission des affaires sociales (1)
sur la proposition de loi relative à l'innovation en santé,

Par Mme Annie DELMONT-KOROPOULIS,

Sénatrice

(1) Cette commission est composée de : Mme Catherine Deroche, *présidente* ; Mme Élisabeth Doineau, *rapporteuse générale* ; M. Philippe Mouiller, Mme Chantal Deseyne, MM. Alain Milon, Bernard Jomier, Mme Monique Lubin, MM. Olivier Henno, Martin Lévrier, Mmes Laurence Cohen, Véronique Guillotin, M. Daniel Chasseing, Mme Raymonde Poncet Monge, *vice-présidents* ; Mmes Florence Lassarade, Frédérique Puissat, M. Jean Sol, Mmes Corinne Féret, Jocelyne Guidez, *secrétaires* ; Mme Cathy Apourceau-Poly, M. Stéphane Artano, Mme Christine Bonfanti-Dossat, MM. Bernard Bonne, Laurent Burgoa, Jean-Noël Cardoux, Mmes Catherine Conconne, Annie Delmont-Koropoulis, Brigitte Devésa, MM. Alain Duffourg, Jean-Luc Fichet, Mmes Frédérique Gerbaud, Pascale Gruny, M. Xavier Iacovelli, Mmes Corinne Imbert, Annick Jacquemet, Victoire Jasmin, Annie Le Houerou, Viviane Malet, Colette Mélot, Michelle Meunier, Brigitte Micoulean, Annick Petrus, Émilienne Poumirol, Catherine Procaccia, Daphné Ract-Madoux, Marie-Pierre Richer, Laurence Rossignol, M. René-Paul Savary, Mme Nadia Sollogoub, MM. Dominique Théophile, Jean-Marie Vanlerenberghe, Mme Mélanie Vogel.

Voir les numéros :

Sénat : 223 et 499 (2021-2022)

SOMMAIRE

	<u>Pages</u>
L'ESSENTIEL.....	5
EXAMEN DES ARTICLES	11
TITRE I ^{ER} DÉVELOPPER LA RECHERCHE EN SANTÉ.....	11
CHAPITRE I^{ER} RÉNOVER L'ÉVALUATION ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EN SANTÉ	11
• <i>Article 1^{er} Assouplissement des conditions d'organisation d'essais cliniques en ambulatoire.....</i>	<i>11</i>
• <i>Article 2 Changement de dénomination des comités de protection des personnes</i>	<i>15</i>
• <i>Article 3 Agrément des comités de protection des personnes.....</i>	<i>17</i>
• <i>Article 4 Missions de la commission nationale de la recherche impliquant la personne humaine</i>	<i>21</i>
• <i>Article 5 Financement et évaluation des comités de protection des personnes</i>	<i>24</i>
• <i>Article 6 Modalités d'examen des projets de recherche non interventionnelle</i>	<i>28</i>
• <i>Article 7 Portails national et européen pour la soumission et le traitement des projets de recherche</i>	<i>31</i>
• <i>Article 8 Valorisation dans leur carrière de la participation des membres et personnels au fonctionnement des comités de protection des personnes</i>	<i>33</i>
• <i>Article 9 Création d'un statut pour les comités d'éthique chargés d'évaluer les projets de recherche en santé sans finalité biologique ou médicale</i>	<i>35</i>
• <i>Article 10 Simplification des modalités de versement des indemnités attribuées aux rapporteurs experts et aux membres des comités de protection des personnes</i>	<i>37</i>
• <i>Article 10 bis (nouveau) Simplification des démarches relatives à l'importation ou à l'exportation d'échantillons biologiques issus du corps humain.....</i>	<i>38</i>
CHAPITRE II FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DE LA RECHERCHE PERSONNALISÉE.....	40
• <i>Article 11 Inscription d'objectifs d'ordre sanitaire dans le code de la recherche</i>	<i>40</i>
• <i>Article 12 Médecine personnalisée et recherche appliquée en santé.....</i>	<i>43</i>
• <i>Article 13 Prise en compte de la médecine personnalisée par les stratégies nationales de recherche et de santé.....</i>	<i>47</i>
TITRE II FAVORISER L'ACCÈS DES PATIENTS À L'INNOVATION	49
• <i>Article 14 Création d'un forfait de caractérisation d'un cancer</i>	<i>49</i>
• <i>Article 15 Enrichissement des missions et assouplissement de l'organisation de la Haute Autorité de santé</i>	<i>52</i>
• <i>Article 16 Assise du prix du médicament sur la valeur thérapeutique relative</i>	<i>55</i>
• <i>Article 17 Accès à la liste en sus des médicaments présentant une amélioration du service médical rendu de niveau IV ou équivalent</i>	<i>58</i>
• <i>Article 18 Intégration des données de santé en vie réelle dans l'évaluation de l'ASMR des médicaments innovants</i>	<i>59</i>

• <i>Article 18 bis (nouveau)</i> Intégration des données de santé en vie réelle dans l'évaluation de l'ASMR des médicaments innovants	61
• <i>Article 19</i> Rétablissement de la mise à disposition de chaque personne d'un espace numérique de santé	62
• <i>Article 20</i> Mise à disposition des données du système national des données de santé pour l'évaluation de l'efficacité en vie réelle des traitements	63
• <i>Article 21</i> Interdiction d'utilisation des données de santé par les organismes complémentaires à des fins autres que le remboursement des soins	67
• <i>Article 22</i> Sécurisation des données de santé stockées sur la plateforme des données de santé	70
EXAMEN EN COMMISSION	75
RÈGLES RELATIVES À L'APPLICATION DE L'ARTICLE 45 DE LA CONSTITUTION ET DE L'ARTICLE 44 BIS, ALINÉA 3, DU RÈGLEMENT DU SÉNAT (« CAVALIERS »)	97
LISTE DES PERSONNES ENTENDUES	99
LA LOI EN CONSTRUCTION	103

L'ESSENTIEL

Réunie le mercredi 16 février 2022 sous la présidence de Catherine Deroche, la commission des affaires sociales a adopté la proposition de loi relative à l'innovation en santé, qui vise notamment à :

- rénover l'évaluation éthique de la recherche en santé;
- préciser les objectifs de la politique de recherche et de santé publique ;
- faciliter l'accès aux médicaments et aux traitements innovants ;
- mieux encadrer l'utilisation des données de santé.

I. DÉVELOPPER LA RECHERCHE EN SANTÉ

A. RÉNOVER L'ÉVALUATION ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EN SANTÉ

L'article 1^{er} précise les dispositions relatives aux essais cliniques en ambulatoire. Il permet au promoteur d'une recherche de désigner des coordonnateurs par « site ou territoire », plutôt que par lieu de recherche, ce qui permettra de clarifier les dispositions relatives aux recherches menées au domicile des patients. La commission a en outre précisé, à l'initiative de la rapporteure, que le recours à la télémédecine serait possible lorsque les patients sont suivis à domicile. Elle a en outre confié à l'agence régionale de santé la tâche d'organiser le transport sanitaire des enfants atteints de pathologies rares vers les centres spécialisés, donc peu nombreux et mal répartis, où les essais cliniques peuvent être conduits.

L'article 2 renomme les comités de protection des personnes, afin d'introduire la notion d'éthique dans leur dénomination, conformément à ce qui se pratique chez nos voisins et à ce que préconisait l'Inspection générale des affaires sociales en 2014. Les CPP seraient ainsi appelés « comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes » (CERPP).

L'article 3 tâche de remédier au manque de moyens matériels des CPP. Dans sa version initiale, il rattachait systématiquement les CPP à un CHU. La commission a élargi le périmètre des hébergeurs de CPP aux centres hospitaliers et aux établissements de santé public et privés d'intérêt collectif - qui peuvent être par exemple des centres de lutte contre le cancer. Elle a en outre prévu **la spécialisation de certains CPP** en pédiatrie et en maladies rares, car ce sont des compétences spécifiques, dont la bonne identification contribuera à soutenir le développement des recherches.

L'article 4 concerne la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, chargée de la coordination de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des comités. Renommée « commission nationale des recherches en santé », elle serait chargée d'établir un référentiel commun à tous les comités d'évaluation des recherches, d'établir un annuaire des experts mobilisables, de proposer des formations aux membres des comités, et d'abriter un déontologue chargé de prévenir les conflits d'intérêts. La commission lui a simplement retiré son rôle de formation de recours en cas d'avis négatif rendu par un comité.

L'article 5 précise les modalités d'évaluation périodique des comités par les agences régionales de santé, selon une procédure établie par la Haute autorité de santé et la commission nationale.

L'article 6 s'attaque au délicat problème de l'engorgement des CPP par les projets de recherches impliquant la personne humaine mais non interventionnelles, dits aussi « RIPH 3 », c'est-à-dire sans risque pour les personnes.



**dossiers « RIPH 3 »,
soit plus du tiers du total,
soumis en 2021 à 39 CPP**

Dissuadée par ses auditions de poursuivre la piste dessinée par le rapport d'information de la commission de mars 2021, consistant à transférer ces dossiers à un comité d'éthique national spécialisé, et peu convaincue par la solution proposée par le député Isaac-Sibille consistant à créer un système de comités locaux parallèle à celui des CPP, la rapporteure a finalement proposé de rapprocher les CPP des comités d'éthique de la recherche, aujourd'hui logés dans les universités pour donner des avis consultatif sur tous projets n'impliquant pas la personne humaine, en les autorisant à examiner les RIPH 3 sur délégation des CPP.

Faire monter les CER en compétences est précisément l'objet de l'article 9, qui leur confère une base légale, la personnalité juridique, prévoit leur rattachement à des établissements publics de santé ou de recherche, leur agrément conjoint par les ministres de la santé et de la recherche, et leur évaluation par le Haut Conseil d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur.

Les articles 8 et 10 tâchent de rendre les fonctions de membre de CPP et de CER plus attractives, en prévoyant la valorisation d'une telle activité dans la carrière des universitaires et praticiens hospitaliers, et en simplifiant les modalités de versement des indemnités aux rapporteurs experts et aux membres des comités par le recours au chèque emploi service universel.

La commission a par ailleurs adopté, à l'initiative de la rapporteure, un amendement portant article additionnel visant à simplifier les démarches des promoteurs de recherches lorsque celles-ci nécessitent des importations ou des exportations d'échantillons biologiques issus du corps humain.

B. PRÉCISER LES OBJECTIFS DE LA POLITIQUE DE RECHERCHE ET DE SANTÉ

Les articles 11 à 13 visent à faire du développement de la médecine personnalisée un objectif commun aux politiques de recherche et de santé publique.

L'article 11 prévoit que la politique nationale de recherche et la recherche publique contribuent au **renforcement de la souveraineté et de la sécurité sanitaire**, ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie. Pour améliorer la qualité de prise en charge, rangée par l'article 12 parmi les objectifs de la politique de santé, la médecine personnalisée, désormais définie comme l'adaptation des actions de prévention et des stratégies diagnostiques et thérapeutiques aux spécificités du patient et de l'affection, constituerait un puissant adjuvant. Son développement s'appuierait sur la **recherche appliquée en santé, définie par l'article 12, ainsi que sur des volets spécifiques au sein de la stratégie nationale de santé et de la stratégie nationale de recherche**, comme le prévoit l'article 13.

II. ACCÉLÉRER L'ACCÈS DES PATIENTS AUX FRUITS DE L'INNOVATION

A. FACILITER LA DIFFUSION AUX PATIENTS DES AVANCÉES MÉDICALES

L'article 14 introduit un mécanisme original visant à mieux prendre en charge le diagnostic d'un cancer. De tels actes sont aujourd'hui financés par le « référentiel des actes innovants hors nomenclature » (RIHN), enveloppe fermée au sein de l'Ondam et rendue trop étroite par les progrès du séquençage de nouvelle génération. L'article 14 consiste à faire prendre en charge forfaitairement, par un nouveau dispositif, la recherche de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques ou théranostiques pour tout nouveau cancer diagnostiqué chez un patient.

Théranostique : néologisme issu de la contraction des termes « thérapeutique » et « diagnostic », désignant l'utilisation d'un test diagnostique identifiant un marqueur destiné à orienter la thérapeutique du patient. Cette molécule radioactive permet de détecter les cellules cancéreuses, d'étudier non plus seulement leur anatomie mais aussi leur activité, et de ne délivrer un traitement qu'aux patients qui pourront en tirer avantage.

L'article 15 confie à la Haute Autorité de santé une mission de veille et de prospective sur les produits de thérapies innovantes, en attendant que la future agence de l'innovation en santé l'exerce peut-être, et il assouplit en outre l'organisation de la Haute Autorité en l'autorisant à créer des commissions spécialisées, par exemple sur les technologies diagnostiques.

Les articles 16 et 18 visent à favoriser l'accès des patients aux médicaments innovants. Le premier prévoit, à titre expérimental, que le comité économique des produits de santé (CEPS) pourra fonder le prix d'un médicament innovant, dont l'amélioration du service médical rendu est par hypothèse difficile à mesurer par comparaison avec un autre, sur un critère nouveau, la « **valeur thérapeutique relative** », qui serait soumis à des réévaluations périodiques en fonction des données de vie réelle collectées. Le second précise que l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des médicaments innovants tient compte des données en vie réelle, en complément des résultats des essais cliniques des industriels.

Un amendement portant article additionnel a en outre été adopté à l'initiative de la rapporteure, qui transpose aux hypothèses d'accès précoce la dérogation au secret médical déjà faite en cas de recherche impliquant la personne humaine pour les attachés de recherche clinique que les promoteurs détachent dans les établissements de santé, afin que leur contrôle de la qualité des données saisies permette de libérer du temps aux soignants.

B. AFFINER LA RÉGULATION DES DONNÉES DE SANTÉ

L'**article 19** corrige une erreur légistique en réintroduisant dans le code de la santé publique la mise à disposition de toute personne de son espace numérique de santé (ENS).

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou les exploitants d'un traitement peuvent avoir besoin, pour évaluer son efficacité en vie réelle, d'accéder aux précieuses données du système national des données de santé (SNDS) : s'il est déjà en partie permis sous certaines conditions, **l'article 20 encadre mieux cet accès au SNDS, en le conditionnant à la remise annuelle à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'une étude évaluant les effets de la prescription des produits.** Dans ce cadre, la commission a adopté un amendement de la rapporteure visant à garantir que l'étude remise à l'ANSM évalue non seulement la tolérance du patient au traitement mais également l'efficacité de celui-ci. Cet amendement permet également de s'assurer du respect de la finalité scientifique des recherches conduites dans ce cadre, en conditionnant l'accès à ces données à la validation d'un protocole de recherche par le comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES).

Les articles 21 et 22, enfin, visent à renforcer les garanties des citoyens-patients quant à l'usage de leurs données personnelles de santé. La commission a adopté un amendement de la rapporteure proposant une rédaction plus aboutie de l'article 21, qui interdisait l'usage de ces données par les organismes complémentaires à des fins de sélection des risques, en permettant d'étendre l'application d'une des finalités interdites existant pour l'usage des données du SNDS à l'ensemble des données personnelles de santé.

L'article 22 vise à sécuriser le stockage des données en santé en réservant leur hébergement et leur gestion à des opérateurs relevant exclusivement de la juridiction de l'Union européenne. Il n'existe pas encore de solution technique souveraine à même de remplacer *Microsoft Azure*, l'outil auquel la plateforme des données de santé a recouru pour héberger et gérer les données de santé du SNDS. C'est pourquoi le Conseil d'État a permis de conserver cette solution, malgré les conditions contestables dans lesquelles a été décidé le recours à *Microsoft* et les risques de transfert des données personnelles vers les États-Unis rappelés par la jurisprudence *Schrems II* et confirmés par plusieurs avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). La commission des affaires sociales a toutefois estimé nécessaire de conserver cet article dans sa rédaction initiale, car les risques sont réels et peuvent saper la confiance de nos concitoyens dans le SNDS, entravant ainsi le plein déploiement de ses capacités.

EXAMEN DES ARTICLES

TITRE I^{ER}

DÉVELOPPER LA RECHERCHE EN SANTÉ

CHAPITRE I^{ER}

RÉNOVER L'ÉVALUATION ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EN SANTÉ

Article 1^{er}

Assouplissement des conditions d'organisation d'essais cliniques en ambulatoire

Cet article vise à faciliter l'organisation de recherches impliquant la personne humaine en dehors des lieux de soins habituels, en consacrant dans la loi la possibilité de leur réalisation au domicile des participants.

La commission a adopté cet article en précisant que les essais cliniques réalisés au domicile pourront appeler la réalisation d'actes de télémédecine, et en confiant à l'ARS la mission d'organiser le transport sanitaire des mineurs se prêtant à des essais dans des centres éloignés.

I - Le dispositif proposé

A. Le droit en vigueur

L'article L. 1121-13 du code de la santé publique pose le principe selon lequel les recherches impliquant la personne humaine « *ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent* ».

En application de ce principe, les lieux habituels de soins peuvent accueillir la réalisation de recherches impliquant la personne humaine sans qu'il soit besoin que ces lieux aient été préalablement autorisés par l'agence régionale de santé (ARS) territorialement compétente. Il s'agit notamment des établissements de santé, des centres et maisons de santé, mais aussi d'autres lieux d'exercice des professionnels de santé tels que les cabinets médicaux, dès lors que ceux-ci sont adaptés à la réalisation de la recherche et offrent les garanties de sécurité nécessaires.

En revanche, le lieu de réalisation de la recherche doit faire l'objet d'une autorisation préalable dans trois hypothèses :

- dans le cas d'une recherche interventionnelle qui comporte une intervention présentant un risque non négligeable pour la personne et non justifiée par sa prise en charge habituelle :

- lorsque cette recherche se situe en dehors des lieux de soins ;
- lorsque cette recherche nécessite des actes autres que ceux que les professionnels de santé pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque la recherche est réalisée sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service hospitalier a compétence ;

- dans le cas d'une recherche comportant la première administration d'un médicament à l'homme, c'est-à-dire un médicament non encore autorisé.

Dans ces trois hypothèses, l'autorisation du lieu de réalisation de la recherche est accordée par le directeur général de l'ARS compétente ou, le cas échéant, par les ministres chargés de la défense et des anciens combattants pour les lieux placés sous leur autorité. Cette autorisation a notamment pour objet de garantir la sécurité de l'approvisionnement, du conditionnement, de l'étiquetage et du stockage des médicaments expérimentaux.

B. La nécessité de faciliter l'organisation des essais cliniques ambulatoires

Le droit en vigueur n'empêche pas la réalisation d'essais cliniques au domicile, sous réserve que les conditions prévues par la réglementation soient respectées et qu'une autorisation ait été obtenue en ce sens. Le domicile des patients offre en effet des conditions représentatives de l'utilisation en vie réelle d'un médicament ou produit de santé. C'est, par hypothèse, le lieu de recherche le mieux indiqué pour l'évaluation de dispositifs médicaux spécifiquement conçus pour une utilisation à domicile : dispositifs de perfusion à domicile, matelas anti-escarres, etc.

Au cours de la crise sanitaire liée à l'épidémie de covid-19, plusieurs essais cliniques ont ainsi porté sur des médicaments administrés à des patients traités en ambulatoire¹.

¹ Au 16 décembre 2021, sur les 54 projets ayant reçu le label « Priorité nationale de recherche » décerné par le comité ad hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches, quatre essais concernent des patients traités en ambulatoire (<http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/recherche-sur-la-covid-19/etudes-cliniques-labellisees-priorite-nationale-de-recherche-sur-la-COVID-19>).

Pour autant, dans son rapport¹ de juin 2020 sur les essais cliniques en contexte épidémique, le Pr Patrick Rossignol a regretté l'absence de structuration de la recherche thérapeutique ambulatoire, « *faute de réseaux de médecins généralistes organisés et dotés de moyens d'investigation pour déployer immédiatement des essais cliniques thérapeutiques* », en soulignant le défi que constitue « *la dispensation des unités thérapeutiques au cabinet* ». Aussi a-t-il appelé à la création d'un réseau de recherche clinique en médecine générale et formulé plusieurs propositions tendant à faciliter les études ambulatoires, dont l'autorisation d'un « *e-consentement* » qui serait transmissible par le participant à distance ou en contact avec les infirmiers de recherche clinique.

Afin de favoriser l'organisation des essais cliniques en ambulatoire, l'article 1^{er} de la proposition de loi consacre dès lors dans le code de la santé publique la possibilité :

- de décentraliser l'organisation et la coordination d'une recherche au niveau de « *sites ou territoires* ». L'article L. 1121-1 prévoit, à l'heure actuelle, que, lorsque la réalisation d'une recherche est confiée à plusieurs investigateurs sur plusieurs lieux, le promoteur de la recherche peut désigner parmi ces investigateurs un coordonnateur. Le 1^{er} de l'article 1^{er} de la proposition introduit dès lors la possibilité d'une coordination de la mise en œuvre de la recherche par les investigateurs au niveau non plus de « *lieux* » mais de « *sites ou territoires* », ces derniers pouvant comprendre une variété de lieux de recherche, dont des lieux de soins et des domiciles de participants. Une telle précision permettra d'alléger la procédure d'évaluation du dossier d'autorisation de la recherche et les demandes de modifications éventuelles car le CPP évaluera l'adéquation des compétences des investigateurs coordonnateurs, à charge ensuite pour les investigateurs coordonnateurs de garantir la compétence des investigateurs de leur équipe ;

- d'organiser des recherches impliquant la personne humaine au domicile des patients. Le 2^o de l'article 1^{er} de la proposition de loi modifie ainsi l'article L. 1121-13 afin d'inscrire, au même titre que les services hospitaliers et les autres lieux d'exercice des professionnels de santé, le domicile des participants dans la liste des lieux qui doivent faire l'objet d'une autorisation par l'agence régionale de santé. Dans ces conditions, l'inclusion des domiciles des participants dans la liste des lieux de réalisation d'un essai clinique sur un médicament nouveau ou d'une recherche comportant des risques non négligeables et s'écartant de la prise en charge habituelle – c'est-à-dire dans les trois hypothèses décrites précédemment – nécessitera une autorisation préalable par l'ARS. En revanche, les recherches ne présentant pas de tels risques pourront être réalisées au domicile des patients sans autorisation préalable.

¹ Patrick Rossignol, Mission essais cliniques en contexte épidémique, 7 juin 2020.

Ces dispositions avaient déjà été insérées par l'Assemblée nationale à l'article 28 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2022, par l'adoption d'un amendement du député Cyrille Isaac-Sibille. Elles avaient toutefois été censurées par le Conseil constitutionnel¹ au motif qu'elles ne trouvaient pas leur place en LFSS.

II - La position de la commission

La commission souscrit pleinement à l'objectif de facilitation des essais cliniques en ambulatoire. Celle-ci passe en effet par la mise en réseau au niveau de sites ou territoires des lieux de réalisation des recherches, ainsi que par la diversification de ces lieux afin de mieux y inclure les centres ou maisons de santé, les cabinets médicaux mais également le domicile des patients. La multiplication des essais cliniques en ambulatoire constituera un apport précieux pour la collecte de données en vie réelle, indispensables pour compléter la robustesse des études préalables à la mise sur le marché de nouveaux médicaments.

Afin de favoriser la mise en réseau en ambulatoire des lieux de réalisation des recherches, la commission appelle de ses vœux l'identification au niveau territorial, le cas échéant par le promoteur ou l'ARS, d'un réseau de pharmacies d'officine et de pharmacies à usage intérieur qui assureraient le stockage des médicaments expérimentaux, leur acheminement vers les lieux de réalisation des essais ou leur dispensation aux participants, ainsi que la production de placebos et d'autres missions logistiques (reconditionnement des unités thérapeutiques, traçabilité...). Une fois clairement identifiées, ces pharmacies pourront ainsi être aisément mobilisées tant par les investigateurs que par les participants pour assurer la réalisation de la recherche en ambulatoire dans des conditions optimales.

La commission a encore introduit par l'amendement COM-14 plusieurs précisions au dispositif de l'article :

- d'une part, elle a reformulé la précision relative au domicile des patients, et ajouté que conduire des essais cliniques en ambulatoire pourrait s'appuyer sur des actes de télémédecine, au sens que lui donne l'article L. 6316-1 du code de la santé publique. Le décret prévu à cet article pour définir les actes de télémédecine pourra ainsi préciser, par exemple, les modalités de recueil du consentement à distance du patient ;

¹ *Décision n° 2021-832 DC du 16 décembre 2021, loi de financement de la sécurité sociale pour 2022.*

- d'autre part, elle a complété l'article du code de la santé publique visé pour disposer que l'agence régionale de santé arrête les modalités d'organisation du transport sanitaire des enfants sollicités pour se prêter à des recherches lorsqu'elles se tiennent dans les lieux de soin difficiles d'accès que sont les centres d'oncologie pédiatrique très spécialisés, donc peu nombreux et mal répartis sur le territoire – tels, par exemple, les sept centres labellisés INCa de phase précoce compétents en pédiatrie.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

Article 2

Changement de dénomination des comités de protection des personnes

Cet article vise à renommer les comités de protection des personnes en « comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes ».

La commission a adopté cet article sans modification.

I – Le dispositif proposé

Institués par la loi « Huriet-Sérusclat » du 20 décembre 1988¹, les comités chargés d'évaluer les projets de recherche biomédicale au regard des « *questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques* »² étaient anciennement dénommés « comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale » (CCPPRB). Ils ont été rebaptisés « comités de protection des personnes » (CPP) par la loi « Santé » du 11 août 2004³.

Le règlement européen du 16 avril 2014⁴ relatif aux essais cliniques de médicaments confie l'examen éthique des demandes d'essai clinique aux « comités d'éthique » institués par chaque État membre. Dans la plupart des autres pays européens, ces comités comprennent, dans leur dénomination, le terme « éthique » : les comités d'éthique en Belgique, le comité national d'éthique de recherche du Luxembourg, les comités d'éthique locaux en Allemagne, les comités éthiques de la recherche clinique en Espagne, les comités éthiques en Italie ou encore les comités d'éthique de la recherche⁵ du « *National Health Service* » (NHS) au Royaume-Uni – non soumis à la réglementation européenne depuis le Brexit.

¹ Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

² Aux termes de l'article L. 1123-1 du code de la santé publique dans sa rédaction en vigueur jusqu'au 11 août 2004.

³ Article 90 de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

⁴ 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.

⁵ Il existe plus de 80 « Research Ethics Committees » au sein du NHS britannique.

La France se distingue donc de ses partenaires européens en n'intégrant pas le terme « éthique » dans l'appellation des comités chargés d'évaluer sur le plan éthique les projets de recherche clinique. Cette singularité peut nuire à la visibilité du système français d'évaluation préalable des demandes d'essai clinique pour les promoteurs étrangers et constituer une faiblesse dans la compétition européenne et internationale pour l'accueil d'essais cliniques. Dans un rapport de 2014¹, l'inspection générale des affaires sociales souligne ainsi que « *selon les entretiens conduits par la mission, il semblerait que l'absence du terme éthique puisse être contestée dans certaines situations.* » Elle a dès lors préconisé, dans sa recommandation n° 8, de « *désigner à l'occasion du prochain texte législatif les actuels comités de protection des personnes sous l'appellation "comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes" – CERPP* ».

L'article 2 de la proposition de loi traduit cette recommandation dans la loi en renommant les CPP « *comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes* ».

II - La position de la commission

La commission est favorable à l'intégration du terme « éthique » dans la dénomination des comités chargés d'évaluer les projets de recherche impliquant la personne humaine, tout en conservant dans cette dénomination la notion de protection des personnes, composante de l'identité de ces comités en France.

La commission a adopté cet article sans modification.

¹ IGAS, Évolution des comités de protection des personnes (CPP) évaluant les projets de recherches impliquant la personne humaine, après la loi « Jardé » du 5 mars 2012, janvier 2014.

Article 3

Agrément des comités de protection des personnes

Cet article prévoit un avis préalable de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à l'agrément par le ministre chargé de la santé des comités de protection des personnes. Il pose, en outre, le principe d'un adossement obligatoire des comités de protection des personnes aux centres hospitaliers universitaires.

La commission a adopté plusieurs modifications élargissant le périmètre des structures pouvant héberger les comités, et imposant la création de comités spécialisés en pédiatrie et dans les maladies rares.

I - Le dispositif proposé

En application de l'article L. 1123-1 du code de la santé publique, les CPP sont agréés par le ministre chargé de la santé pour une durée de six ans et leurs membres sont nommés par le directeur général de l'ARS de leur ressort territorial. Cet agrément est délivré sur proposition du directeur général de l'ARS de la région concernée, sur la base d'un dossier comprenant un budget prévisionnel et, en cas de renouvellement de l'agrément, d'un rapport d'activité¹.

La France dénombre actuellement 39 CPP, qui ont le statut de personne morale de droit public et sont répartis entre sept inter-régions de recherche clinique :

- 10 en Île-de-France ;
- 6 dans l'inter-région Sud-Est ;
- 6 dans l'inter-région Ouest ;
- 5 dans l'inter-région Sud-Méditerranée ;
- 4 dans l'inter-région Nord-Ouest ;
- 4 dans l'inter-région Est ;
- 4 dans l'inter-région Sud-Ouest et Antilles-Guyane-Réunion.

Tous les CPP sont habilités à traiter de l'ensemble des projets de recherches impliquant la personne humaine, portant sur des essais cliniques de médicament ou des investigations cliniques ou études de performance. Sur recommandation d'une mission de la délégation interministérielle à la transformation publique, la direction générale de la santé (DGS) a choisi de sélectionner 19 CPP qui seuls traiteront des dossiers portant sur le médicament sur le fondement du règlement européen du 16 avril 2014.

¹ Article R. 1123-1 du code de la santé publique.

Dans une logique de rationalisation du fonctionnement des CPP et de professionnalisation de leur activité, l'article 3 de la proposition de loi modifie l'article L. 1123-1 du code de la santé publique afin de :

- prévoir que l'agrément d'un CPP par le ministre chargé de la santé sera précédé d'un avis de l'ANSM (1°) ;
- rattacher chaque CPP à un centre hospitalier universitaire (2°).

II - La position de la commission

A. Sur l'avis de l'ANSM requis pour agréer un CPP

L'implication de l'ANSM dans la procédure d'agrément des CPP a pour objectif de réunir les conditions d'une coordination renforcée entre ces deux types d'instances. Comme l'avance l'inspection générale des affaires sociales dans son rapport précité de 2014, l'examen par les CPP des questions éthiques, portant notamment sur les modalités de recueil du consentement des participants ainsi que sur la qualité et la lisibilité de l'information qui leur est délivrée, bénéficierait d'une analyse scientifique *a minima* - indispensable, par exemple, pour l'identification et la compréhension d'effets secondaires qui justifieraient des compléments d'information auprès des participants.

Sans nécessairement pousser le raisonnement jusqu'à l'hypothèse envisagée par l'IGAS d'un transfert de la tutelle des CPP à l'ANSM, le rapprochement se justifierait encore par le fait que l'ANSM a conduit d'importants efforts de réduction de ses délais d'examen des demandes d'essai clinique et dispose ainsi d'une expérience précieuse dans l'organisation et la méthodologie nécessaires à ce type d'examen.

La commission considère cependant qu'il convient de préserver l'indépendance de l'ANSM et des CPP pour maintenir une pluralité des visions et des avis portés sur les dossiers, garante à terme de la sécurité des participants aux recherches, y compris pour les essais cliniques, pour lesquels l'ANSM est destinataire de l'avis des CPP sur le protocole des essais. La nature différente de leurs missions prive à ce stade l'agence de tout moyen de donner un avis éclairé sur l'agrément d'un CPP. Aussi l'amendement COM-37 de la rapporteure a-t-il supprimé cette précision.

B. Sur l'hébergement des CPP

Parmi les 39 CPP existants aujourd'hui, une minorité seulement ne sont pas rattachés à un CHU :

- sur les 10 CPP agréés en Île-de-France, 8 sont rattachés à un hôpital appartenant au groupe de l'assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP), qui dispose du statut de CHU. Deux autres sont rattachés aux centres hospitaliers intercommunaux respectivement de Robert Ballanger à Aulnay-sous-Bois et de Poissy Saint-Germain ;

- sur les 4 CPP agréés dans l'inter-région Sud-Ouest et outre-mer, un seul est rattaché à un CHU (Bordeaux), deux situés à Toulouse sont rattachés à l'ARS d'Occitanie et un est rattaché au centre hospitalier Esquirol de Limoges ;

- sur les 4 CPP agréés dans l'inter-région Est, un comité est rattaché au centre hospitalier La Chartreuse à Dijon et les trois autres sont rattachés à un CHU (Besançon, Strasbourg et Nancy) ;

- les 5 CPP agréés dans l'inter-région Sud-Méditerranée sont tous rattachés à un CHU ou à une structure appartenant à un CHU (Marseille, Nice, Montpellier, Nîmes) ;

- sur les 6 CPP agréés dans l'inter-région Sud-Est, 5 sont rattachés à un CHU et un, au centre régional de lutte contre le cancer Léon Bérard, au statut d'établissement privé à but non lucratif ;

- les 4 CPP agréés dans l'inter-région Nord-Ouest sont tous rattachés à un CHU (Rouen, Caen, Amiens, Lille) ;

- les 6 CPP agréés dans l'inter-région Ouest sont tous rattachés à un CHU (Poitiers, Tours, Angers, Nantes, Brest, Rennes).

On peut attendre de l'hébergement de l'ensemble des CPP dans un CHU qu'il favorise l'homogénéisation du fonctionnement des comités, qui disposeront ainsi tous d'un niveau équivalent d'accès à l'expertise hospitalo-universitaire. Les CHU, qui ont chacun conclu une convention avec un établissement universitaire, entretiennent en effet un lien organique avec la recherche universitaire et académique. Le renforcement des liens entre CPP et CHU contribuera également à la professionnalisation des comités.

Pour mémoire, il existe aujourd'hui 30 CHU et deux centres hospitaliers régionaux. **Le rattachement des CPP à un CHU n'implique pour autant pas la disparition de ceux qui ne disposent pas aujourd'hui d'un tel lien.**

La commission estime opportun de préciser la loi pour imposer l'hébergement des CPP dans des établissements qui leur donneront les moyens de fonctionner, mais l'absence de lien causal entre le mode d'hébergement et le confort de travail doit conduire à préserver la préservation des modes de rattachement actuels. Aussi l'amendement COM-37 précise-t-il aussi que les CPP auront leur siège dans un établissement public, ou un établissement de santé public ou privé d'intérêt collectif – périmètre qui inclut également les centres de lutte contre le cancer.

Quant aux moyens réels mis par l'hébergeur à la disposition du comité qu'il héberge, cela relève davantage de la partie réglementaire du code de la santé publique : aux termes de son article R. 1123-17, le directeur général de l'ARS conclut avec l'établissement hébergeur et le comité une **convention** « *aux fins de mettre à la disposition du comité les moyens en locaux, matériels et personnel assurant les fonctions de secrétariat nécessaires pour assurer sa mission moyennant une rémunération forfaitaire* ». Il reviendra ainsi au pouvoir réglementaire, le cas échéant, d'être plus sourcilleux sur les moyens fournis aux comités pour exercer leurs missions.

C. Pour une spécialisation des CPP

L'amendement COM-15 de la rapporteure a par ailleurs saisi l'occasion de cet article pour introduire une modification plus substantielle, en prévoyant la spécialisation de certains CPP en pédiatrie et dans les maladies rares.

Le rapport de l'IGAS précité a envisagé l'hypothèse d'une spécialisation des comités pour finalement l'écarter, arguant que la diversité des objets de spécialisation est potentiellement sans fin – les pathologies, les produits, les types d'études, *etc.* –, que les risques de conflits d'intérêts ne sont pas nuls, et que, les CPP n'ayant pas une responsabilité d'expertise scientifique consistant à refaire le travail réalisé par le comité scientifique de l'étude, leurs avis sont d'autant plus solides qu'ils sont forts de la réunion de personnalités d'origines et de professions diverses.

L'attention de la rapporteure a cependant été appelée à plusieurs reprises lors de ses auditions sur la nécessité de disposer de CPP disposant de compétences renforcées dans les deux domaines essentiels que sont la pédiatrie et les maladies rares, dans lesquels les compétences fines ne sont pas si répandues que les comités puissent en s'en privant garantir la bonne instruction de tous les dossiers de recherches qui leur sont transmis dans des délais assurant notre compétitivité et encourageant en retour le maintien de notre niveau d'expertise.

Il semble par ailleurs possible d'obvier au risque de conflits d'intérêts en assurant que la spécialisation soit le fait de plusieurs comités plutôt qu'un seul, et que soit maintenu le principe du tirage au sort, ce qui semble possible avec la rédaction actuelle de l'article L. 1123-6, qui dispose qu'un comité est désigné « *de manière aléatoire parmi ceux disposant de la compétence nécessaire* » à l'examen du projet.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

Article 4

Missions de la commission nationale de la recherche impliquant la personne humaine

Cet article complète les missions de la commission nationale chargée de la coordination des comités de protection des personnes afin de renforcer l'accompagnement des CPP, notamment en matière de formation de ses membres, et d'harmoniser leurs pratiques.

La commission a allégé la rédaction de l'article, étendu la cible des formations proposées par la commission, et supprimé le rôle de formation de recours.

I - Le dispositif proposé

Instituée par la loi « Jardé » du 5 mars 2012¹, la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) est chargée, aux termes de l'article L. 1123-1-1 du code de la santé publique, « de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des comités de protection des personnes. » Ses missions, définies par l'article D. 1123-27 du code de la santé publique, comprennent notamment la transmission aux CPP de recommandations en vue de la coordination et de l'harmonisation de leur fonctionnement ainsi que d'avis interprétatifs sur la réglementation applicable aux CPP, l'élaboration d'un référentiel d'évaluation des CPP, l'organisation de cette évaluation et la mise en place d'un programme de formation des membres des CPP.

En pratique, la CNRIPH peine néanmoins à exercer un pilotage efficient du réseau des CPP alors que cette coordination est indispensable pour garantir la lisibilité et la crédibilité du système français d'évaluation éthique de la recherche biomédicale. Composée de bénévoles, elle ne dispose pas de moyens spécifiques, hormis le temps que peuvent y consacrer ses membres et les moyens mis à sa disposition par la DGS, qui en assure le secrétariat – soit une personne à temps partiel. L'adéquation entre les moyens mis à sa disposition et les missions qui lui sont confiées est donc très limitée.

Certaines des missions prévues par le code de la santé publique restent d'ailleurs à mettre en œuvre, telle l'élaboration du référentiel d'évaluation des comités de protection des personnes et l'organisation de leur évaluation. Elle a pourtant vocation à constituer le moteur de la modernisation des pratiques des CPP, en les accompagnant tout particulièrement dans leurs efforts de professionnalisation.

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

Afin de renforcer la CNRIPH dans son rôle de garant de l'efficacité du réseau des CPP, l'article 4 de la proposition de loi précise ses missions :

Le **b du 1°** consacre ainsi dans la loi la responsabilité de la commission dans :

- l'élaboration d'un référentiel de l'évaluation éthique des projets de recherche biomédicale. Ce référentiel devra définir les bonnes pratiques garantissant le recours à l'expertise pertinente, dans le respect de la réglementation applicable en matière de déontologie et de prévention des conflits d'intérêt. Ce référentiel, qui devra être actualisé tous les trois ans, sera rendu public, cette transparence permettant également aux promoteurs industriels et académiques de mieux préparer leurs projets de recherche ;

- la mise à disposition au profit des CPP d'un annuaire actualisé d'experts dans différentes spécialités concernées par la recherche biomédicale ;

- la mise en place d'un programme de formation au bénéfice non seulement de ses membres mais également des membres des CPP afin de mieux les familiariser aux mécanismes d'action des innovations de rupture en santé. Ces formations, qui pourront être assurées avec le concours d'organismes publics ou privés, devront être renouvelées périodiquement ;

- l'examen des demandes de second examen formulées par les promoteurs d'une recherche de catégorie 3 ayant reçu un avis défavorable du comité d'éthique des recherches non interventionnelles, de protection des personnes et des données de santé, institué par l'article 6 de la proposition de loi.

Le **2°** met en place, au sein de la CNRIPH, un déontologue chargé de veiller au respect par les CPP et les comités d'évaluation éthique de la recherche - institués par l'article 9 de la proposition de loi pour les recherches en santé ne poursuivant pas de finalité biologique ou médicale - de la charte de l'expertise sanitaire. Désigné par le ministre chargé de la santé à raison de ses compétences en matière de déontologie et de prévention des conflits d'intérêt, le déontologue devra formuler des propositions sur les bonnes pratiques à observer dans le recours à l'expertise pertinente et que la commission devra valider. Il pourra également être saisi par les CPP de toute question sur les enjeux de conciliation entre les exigences de mobilisation de l'expertise pertinente et de prévention des conflits d'intérêts.

Afin de tenir compte de l'insertion dans la loi, par l'article 9 de la proposition de loi, d'un statut pour les comités chargés d'évaluer sur le plan éthique les recherches dans le domaine de la santé ne relevant pas de la loi « Jardé », le **a du 1°** renomme la CNRIPH en « *commission nationale de la recherche en santé* », afin d'étendre son champ d'action en matière de coordination et d'harmonisation des pratiques aux comités d'évaluation éthique de la recherche.

Le c du 1° ainsi que le 3° opèrent plusieurs coordinations afin de tenir compte de la nouvelle dénomination de la CNRIPH et de l'extension de son champ d'intervention.

II - La position de la commission

L'article 4 de la proposition de loi traduit dans la loi plusieurs propositions déjà formulées par la commission. Dans le cadre de son suivi¹ des suites données à son rapport de juin 2018 sur l'accès précoce aux médicaments innovants², elle avait appelé à un renforcement des missions et des moyens de la CNRIPH afin d'en faire un véritable moteur de la professionnalisation des CPP. Elle avait renouvelé cet appel au travers des propositions du rapport d'Annie Delmont-Koropoulis et Véronique Guillotin sur l'innovation en santé de juin 2021³.

La proposition n°11 de ce rapport préconisait notamment *« le renforcement de la formation de leurs membres aux mécanismes des innovations de rupture ; la constitution, au plus tard avant la fin 2021, sous l'égide de la CNRIPH, d'un annuaire d'experts selon différentes aires thérapeutiques à la disposition des CPP, avec publication de leurs déclarations d'intérêts ; l'assouplissement, sous le contrôle de la CNRIPH qui serait dotée d'un déontologue de l'expertise sanitaire, des conditions de mobilisation de l'expertise pertinente en s'appuyant, à cet égard, sur un benchmark des pratiques dans d'autres pays européens en matière de prévention des conflits d'intérêts ».*

Les évolutions prévues par l'article 4 de la proposition de loi sont, du reste, cohérentes avec la recommandation n° 2 de l'inspection générale des affaires sociales formulée dans son rapport précité de 2013, qui appelait à l'élaboration d'une doctrine permettant de *« concilier au mieux expertise et maîtrise des conflits d'intérêts ».*

À l'initiative de la rapporteure, la commission a cependant adopté trois amendements COM-34, COM-35 et COM-36 visant à :

- supprimer l'avis de l'ANSM sur le référentiel de l'évaluation éthique des projets de recherche, considérant qu'il n'entre pas directement dans les missions de l'agence de donner un tel avis ;

- étendre aux membres des comités d'évaluation éthique de la recherche les formations qui seront proposées par la commission nationale ;

¹ Communication du 16 octobre 2019 à la commission des affaires sociales de Mmes Catherine Deroche et Véronique Guillotin et M. Yves Daudigny.

² Rapport d'information n° 569 (2017-2018) de M. Yves Daudigny, Mmes Catherine Deroche et Véronique Guillotin, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales, déposé le 13 juin 2018.

³ Rapport d'information n° 708 (2020-2021) de Mmes Annie Delmont-Koropoulis et Véronique Guillotin, fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 23 juin 2021.

- supprimer finalement le rôle de formation de recours confié à la commission en cas de demande de second examen d'un projet de recherche refusé par un comité, la commission nationale n'ayant pour l'heure pas les moyens des comités pluridisciplinaires agréés pour se prononcer au fond sur les dossiers qui auraient fait l'objet d'un premier avis négatif. Continuerait donc de s'appliquer la disposition du code de la sécurité sociale aux termes de laquelle le promoteur peut demander au ministre de la santé de soumettre le projet à un autre comité pour nouvel examen¹.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

Article 5

Financement et évaluation des comités de protection des personnes

Cet article institue une procédure d'évaluation périodique des comités de protection des personnes conditionnant le renouvellement de leur agrément. Il consacre, en outre, la possibilité pour les centres hospitaliers universitaires auxquels sont rattachés des CPP de reverser à ces derniers une fraction de leur dotation au titre des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation.

La commission a allégé la rédaction de l'article et précisé que la procédure d'évaluation des comités serait élaborée par la Haute autorité de santé.

I - Le dispositif proposé

A. La clarification et la sécurisation du mode de financement des CPP

Aux termes de l'article L. 1123-1 du code de la santé publique, les ressources des CPP sont constituées par une dotation de l'État. À ce titre, ils ont bénéficié, en 2021, de 4,1 millions d'euros au titre du programme 204 « Prévention, sécurité sanitaire et offre de soins » de la mission « Santé » en loi de finances pour 2021, un montant inchangé depuis plusieurs années. Dans son rapport sur les crédits de la mission « Santé » pour 2021, la commission avait regretté qu'« en dépit des promesses de la ministre des solidarités et de la santé fin 2018, 34 CPP sur 39 continuent de fonctionner avec seulement un équivalent temps plein », en rappelant qu'« avec un seul ETP, les CPP ne sont pas en capacité d'assurer la permanence administrative que requiert la gestion d'un flux croissant de dossiers, alimentée par le tirage au sort pour l'attribution de l'examen des projets de recherche ».

¹ Art. L. 1123-6.

Face à l'insuffisance des moyens des CPP, une voie de financement complémentaire a été explorée avec l'adoption, en LFSS pour 2021¹ et 2022², d'une augmentation du taux de contribution sur le chiffre d'affaires des entreprises exploitant des spécialités pharmaceutiques. Le rendement supplémentaire tiré de cette hausse avait vocation à être reversé aux CPP afin de renforcer les moyens de leur secrétariat et d'assurer ainsi la permanence au cours de l'année de l'instruction des dossiers dont ils sont saisis.

Dans son mécanisme actuel, cette voie de financement est problématique à plus d'un titre.

Tout d'abord, pour bénéficier aux CPP, le surcroît de ressources tiré de la hausse de la contribution des laboratoires pharmaceutiques est reversé par la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) à l'ANSM, l'agence étant désormais intégralement financée par l'assurance maladie depuis 2020. Une partie de ce reversement est ensuite attribuée par l'ANSM aux CPP selon des modalités et une répartition fixées par une instruction du directeur général de la santé.

En 2021, ce sont 2,5 millions d'euros qui ont été reversés par la CNAM à l'agence. Sur cette somme, 1,64 millions d'euros ont été conservés par l'agence pour financer 20,5 équivalents temps plein (ETP) et seulement 860 000 euros ont été attribués par l'ANSM à 34 comités de protection des personnes (CPP), dans le cadre d'une opération pour compte de tiers, afin de financer 17 recrutements de personnel administratif pour permettre à chaque CPP de disposer d'1,5 équivalent temps plein (ETP) administratif. Contrairement à l'intention affichée par le législateur lors de l'adoption de la hausse de la contribution des laboratoires pharmaceutiques, ce n'est donc pas la totalité du surplus de rendement qui a été reversé aux CPP.

Par ailleurs, le reversement à l'ANSM d'une partie du produit d'une contribution pharmaceutique entre en contradiction avec la suppression, depuis le 1^{er} janvier 2012, de la perception par l'agence de taxes et redevances acquittées par l'industrie pharmaceutique.

En conséquence, la commission avait préconisé, lors de l'examen en première lecture du PLFSS pour 2022, « *le reversement du rendement tiré de l'augmentation de la contribution de base de l'industrie pharmaceutique sur la dotation nationale de financement des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (Migac), afin qu'il vienne alimenter le budget des hôpitaux auxquels sont rattachés les CPP* »³.

¹ Article 37 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021.

² Article 28 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022.

³ Rapport n° 130 (2021-2022) de Mmes Élisabeth Doineau, rapporteure générale, Corinne Imbert, MM. René-Paul Savary, Olivier Henno, Mme Pascale Gruny et M. Philippe Mouiller, fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 3 novembre 2021.

Le **b du 1° du I** de l'article 5 de la proposition de loi traduit cette recommandation en prévoyant que les ressources des CPP pourront être alimentées, en complément de leur dotation inscrite sur le budget de l'État, par une fraction de la dotation des Migac¹ prévue par l'article L. 162-22-13 du code de la sécurité sociale, selon des conditions et montants fixés par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Ce mode de financement est au demeurant cohérent avec la précision de l'article 3 sur l'hébergement des comités.

Par coordination, le **II** de l'article 5 de la proposition de loi complète, à l'article L. 162-22-13 du code de la sécurité sociale, le champ des activités qui pourront être financées par les Migac, en y incluant les comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes.

B. Le renforcement de la qualité de l'activité des CPP

Le **2° du I** de l'article 5 de la proposition de loi institue une procédure d'évaluation périodique des CPP afin de garantir un niveau élevé de qualité de l'évaluation éthique des projets de recherche impliquant la personne humaine. Cette évaluation serait réalisée par l'ARS territorialement compétente, sur la base d'un cahier des charges défini par l'ANSM et la CNRIPH. Les résultats de l'évaluation seront communiqués au ministre chargé de la santé, à l'ANSM et à la CNRIPH et seront assortis d'un avis sur l'attribution de l'agrément au CPP, le maintien de cet agrément ou son retrait. En fonction de ces résultats et de cet avis, il reviendra au ministre de la santé de décider, dans l'hypothèse où les conditions d'indépendance, de composition ou de fonctionnement requises par la loi ne seraient pas réunies, si l'agrément doit être retiré au CPP.

Cette évaluation périodique, dont les résultats pourront peser sur la décision ministérielle d'attribution de l'agrément aux CPP, s'inspire de la procédure d'accréditation des comités d'éthique de la recherche espagnols, mise en place par la loi n° 14/2007 du 3 juillet 2007 relative à la recherche biomédicale et le décret royal n° 1090/2015 du 4 décembre 2015. Cette accréditation doit permettre de déterminer le respect des exigences légales d'indépendance et d'impartialité des membres du comité, ainsi que de composition interdisciplinaire.

Par coordination, le **a du 1° du I** de l'article 5 de la proposition de loi modifie l'article L. 1123-1 du code de la santé publique afin de préciser que l'agrément des CPP par le ministre chargé de la santé tient compte de la procédure d'évaluation instituée par l'article L. 1123-5 du même code.

¹ Les Migac bénéficient aux établissements de santé publics, aux établissements de santé privés à but non lucratif participant au service public hospitalier, aux établissements de santé privés à but non lucratif ayant opté pour la dotation globale de financement et aux établissements de santé privés ayant conclu un contrat pluriannuel d'objectifs et de moyens avec l'ARS.

II - La position de la commission

L'évaluation périodique de la qualité du fonctionnement des CPP constituera un gage puissant de leur professionnalisation. Les ARS devront ainsi s'assurer que sont respectées, outre les exigences d'indépendance et d'impartialité des membres des comités, des conditions efficaces de fonctionnement par l'attribution des moyens humains et matériels nécessaires. Selon la commission, cette évaluation doit permettre en particulier de veiller à la capacité de chaque comité à assurer la continuité de ses missions tout au long de l'année et de prévenir toute interruption dans l'instruction des dossiers.

Par ailleurs, la commission partage le souci de clarifier et sécuriser les modalités de financement des CPP en consacrant dans la loi, en complément d'un financement par dotation de l'État, un financement par les Migac. Ce mécanisme sera plus opérant que celui expérimenté depuis les LFSS pour 2021 et 2022 qui font transiter un surcroît de rendement tiré de la contribution des laboratoires pharmaceutiques par la dotation de l'ANSM vers les CPP. Les ressources additionnelles issues de cette contribution, qui sont aujourd'hui affectées à la CNAM, pourront par la suite venir alimenter les Migac selon une répartition fixée par l'État.

La commission a simplement adopté un amendement COM-16 remplaçant l'ANSM par la Haute Autorité de santé dans le rôle de définition de la procédure d'évaluation du fonctionnement des CPP.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

Article 6

Modalités d'examen des projets de recherche non interventionnelle

Cet article transfère l'examen des demandes de recherche non interventionnelle à un comité d'éthique spécialisé, afin d'alléger la charge de travail des comités de protection des personnes.

La commission a remplacé l'externalisation des demandes de recherches non interventionnelles vers un comité d'éthique spécialisé par une possibilité de délégation de l'examen de ces dossiers aux comités d'évaluation éthique de la recherche créés à l'article 9.

I - Le dispositif proposé

L'article 6 de la proposition de loi traduit dans la loi une des principales propositions formulées par la commission des affaires sociales en matière de modernisation et de rationalisation du fonctionnement des CPP, dans son **rapport¹ sur l'innovation en santé de juin 2021. Sa proposition n° 11 prévoit, en particulier**, « le transfert de l'examen des RIPH [recherches impliquant la personne humaine] de catégorie 3 à un comité d'éthique spécialisé sur les recherches non interventionnelles et la protection des données de santé personnelles ».

Cette proposition est très largement inspirée de la recommandation n° 9 formulée par l'inspection générale des affaires sociales dans son rapport précité de 2013, qui appelait à « revenir sur le transfert des recherches non interventionnelles aux CPP et maintenir leur évaluation par le CCTIRS [comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche] », et de sa recommandation n° 10 qui prévoit de faire évoluer les missions du CCTIRS pour le transformer en « comité d'éthique des recherches non interventionnelles, de protection des personnes et de leurs données de santé ».

Cette mesure vise à alléger la charge de travail des CPP dont l'ordre du jour est, depuis l'adoption de la loi « Jardé » de 2012, fortement encombré par l'addition des dossiers de recherche de catégorie 3. Une ordonnance du 16 juin 2016² a en effet élargi le champ des CPP aux recherches non interventionnelles, qui relevaient auparavant du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS), supprimé par la loi « Santé » du 26 janvier 2016³.

¹ Rapport d'information n° 708 (2020-2021) de Mmes Annie Delmont-Koropoulis et Véronique Guilloin, fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 23 juin 2021.

² Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

³ Article 193 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

Cette réforme a augmenté de 33 % la charge de travail des CPP, et pèse sur leur capacité à examiner les demandes d'essai clinique de médicaments dans le respect du délai règlementaire qui, au regard du droit européen, ne devrait pas dépasser 60 jours, hors demandes d'informations complémentaires, entre la soumission de la demande et la notification de la décision finale par l'ANSM. Selon des données transmises par la conférence nationale des CPP (CNCPP) à la commission au premier semestre 2021, le délai médian d'examen des essais cliniques de médicaments tous domaines confondus s'est établi à 77 jours (observé sur trois mois en 2021). En soustrayant le temps de réponse des promoteurs aux questions posées par les CPP, ce délai médian est néanmoins ramené à 53 jours.

À titre de comparaison, et même si l'indicateur n'est pas tout à fait le même, le délai moyen dans lequel les comités d'éthique de la recherche du NHS ont rendu leurs avis au Royaume-Uni a été inférieur à 40 jours en 2020¹.

Le nombre de demandes d'autorisation de RIPH augmente environ de 8 % par an². En 2020, les RIPH non interventionnelles, de catégorie 3, ont représenté 35,2 % des demandes de RIPH examinées par les CPP, soit 1 400 dossiers, contre 32,4 % (1 293 dossiers) pour les RIPH interventionnelles de catégorie 1, c'est-à-dire les essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux, et 32 % (1 276 dossiers) pour les RIPH interventionnelles de catégorie 2, c'est-à-dire présentant des risques moindres³. En 2021, les CPP ont examiné 1 251 dossiers de RIPH de catégorie 3.

Afin de décharger les CPP de l'examen des recherches non interventionnelles, l'article 6 de la proposition de loi prévoit ainsi de constituer un comité d'éthique des recherches non interventionnelles, de protection des personnes et des données de santé (CERNIPP) qui se voit confier l'examen des demandes de recherche de catégorie 3 (*a du 1° du I*). En cas d'avis défavorable, le promoteur pourra solliciter du ministre chargé de la santé un réexamen de son dossier par la commission nationale de la recherche en santé dont les missions ont été précisées à l'article 4 de la proposition de loi.

¹ <http://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/res-and-recs/research-ethics-committees-overview/> (consulté le 28 décembre 2021).

² Selon les réponses adressées par la CNCPP au questionnaire de la commission des affaires sociales dans le cadre de la mission d'information sur l'innovation en santé.

³ Le reste des dossiers examinés par les CPP est constitué des demandes de dérogation à l'obligation d'information du donneur sur l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés (article L. 1211-1 du code de la santé publique).

Héritier de l'ancien CCTIRS, ce comité verrait ses missions inscrites à l'article 76 de la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978¹ (II). Sa composition, qui devra garantir son indépendance et la diversité des compétences en matière de traitements de données concernant la santé, de même que ses règles de fonctionnement seront précisées par un décret en Conseil d'État, pris après avis de la commission nationale de l'informatique et des libertés.

Par ailleurs, le **b du 1° du I** de l'article 6 de la proposition de loi tend à permettre au ministre chargé de la santé, pour répondre aux situations d'urgence ou de menace sanitaire grave nécessitant la mise en œuvre sans délai d'une recherche, de déroger au principe de désignation aléatoire des CPP afin de désigner le comité devant se prononcer sur une recherche. Cette disposition tend à pérenniser la procédure accélérée² qui a permis, pendant la crise sanitaire liée à la covid-19, de faciliter l'examen des demandes de recherche participant de la lutte contre l'épidémie.

II - La position de la commission

Les auditions conduites par la rapporteure l'ont finalement dissuadée d'emprunter la voie dessinée dans le rapport publié en juin dernier consistant à renvoyer à un comité unique les dossiers de demande de RIPH de catégorie 3. D'une part, pour des raisons de volumétrie, peu d'interlocuteurs semblant juger possible l'absorption par un seul organe de près de 1 300 dossiers par an. D'autre part, pour des raisons tenant à la possible concentration des conflits d'intérêts dans une structure unique bien identifiée.

La rapporteure ne croit pas davantage, à ce stade, à la solution proposée par le député Cyrille Isaac-Sibille dans le cadre du PLFSS pour 2022. L'article introduit à son initiative dans le texte final, mais considéré par le Conseil constitutionnel comme un cavalier social et censuré pour ce motif, prévoyait la création d'un système parallèle aux CPP de « comités d'éthique locaux » compétents pour les RIPH 3, et coiffés de leur propre commission nationale d'harmonisation et de recours. Une telle solution aurait impliqué de former de nouveaux acteurs pour faire fonctionner ces structures, donc de faire grossir un vivier de volontaires qui permet déjà difficilement de faire fonctionner les CPP.

¹ Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'information, aux fichiers et aux libertés.

² En application de l'article 17 de l'ordonnance n° 2020-460 du 22 avril 2020 portant diverses mesures prises pour faire face à l'épidémie de covid-19.

En conséquence, la rapporteure propose d'explorer une nouvelle voie, qui consisterait à allouer aux CPP le concours d'autres acteurs : les comités d'éthique de la recherche. Tirant argument de la porosité des frontières entre les recherches biomédicales et les études hors loi Jardé, elle propose d'autoriser les CER à examiner les demandes de RIPH 3, dans des conditions qu'il resterait à définir précisément. En première intention, son amendement COM-27 propose prudemment d'autoriser la délégation par les CPP de l'examen de ces dossiers aux CER, dans des conditions qui seraient déterminées par décret. Une telle procédure conserverait aux CPP leur cœur de compétence, ne modifierait en rien la procédure tracée par les articles L.1123-1 et suivants du code de la santé publique, et ne bouleverserait donc pas les grands équilibres de la loi Jardé.

Une telle démarche exigerait certes des CER une forme de structuration de leur cadre d'activité : elle fait l'objet de l'article 9 de la présente proposition de loi, en cohérence d'ailleurs avec leur rapprochement des CPP sous la houlette de la commission nationale prévu à l'article 4. À terme, il n'est pas interdit d'envisager d'autres formes d'échanges de bonnes pratiques ou de rapprochements ; les CER pourraient par exemple solliciter du ministre de la santé un agrément complémentaire les autorisant à exercer toutes les missions des CPP, dès lors qu'ils rempliraient les conditions requises.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

Article 7

Portails national et européen pour la soumission et le traitement des projets de recherche

Cet article consacre dans la loi l'existence de deux portails, l'un national, l'autre européen, pour la soumission et le traitement des projets de recherche impliquant la personne humaine.

La commission a supprimé cet article.

I - Le dispositif proposé

L'article 7 de la proposition de loi introduit dans le code de la santé publique un nouvel article L. 1123-8-1 transposant dans le droit national le principe posé par le règlement européen 536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments, selon lequel toute demande de mise en œuvre d'un essai clinique doit donner lieu à une décision unique notifiée par l'ANSM.

Cette notification devra s'effectuer par l'intermédiaire d'un portail national puis, à compter de l'entrée en vigueur du règlement européen, au travers du portail de l'Union européenne mentionné à l'article 80 du même règlement. L'entrée en vigueur du portail européen, le « *Clinical Trials Information System* », plusieurs fois reportée, devait constituer le point d'entrée unique pour l'ensemble des demandes d'essai clinique dans le territoire de l'Union.

Le portail national a vocation à constituer le point d'entrée unique pour la soumission de tous les projets de recherche impliquant la personne humaine, à l'exception des projets concernant un essai clinique de médicaments. Ces derniers devront être soumis par le biais du portail de l'Union européenne, une fois le règlement européen entré en vigueur. Jusqu'au déploiement du portail européen, la soumission des demandes d'essai clinique doit intervenir par l'intermédiaire du portail national qui opère la désignation aléatoire du CPP.

À l'heure actuelle, le portail national repose sur le système d'information des recherches impliquant la personne humaine (SI RIPH) dont les fonctionnalités sont aujourd'hui précisées à l'article R. 1123-20-1 du code de la santé publique.

II - La position de la commission

Le règlement européen prévoyant la soumission des demandes et obtention des autorisations d'essais cliniques de l'ensemble des 27 États membres de l'Union européenne est entré en vigueur le 31 janvier 2022, et le portail unique CTIS est opérationnel depuis cette date. L'amendement de suppression COM-17 de la rapporteure propose d'en tirer les conséquences.

La commission a supprimé cet article.

Article 8

Valorisation dans leur carrière de la participation des membres et personnels au fonctionnement des comités de protection des personnes

Cet article renvoie à un décret le soin de préciser les conditions dans lesquelles la participation des praticiens hospitaliers, des personnels relevant de la fonction publique hospitalière et d'enseignants-chercheurs et de chercheurs relative de la fonction publique de l'État à l'activité et au fonctionnement des comités de protection des personnes pourra être valorisée dans leur carrière.

La commission a modifié cet article par un amendement de coordination.

I - Le dispositif proposé

Le recrutement des membres des CPP repose en grande partie sur le bénévolat des personnels hospitaliers et universitaires. La mobilisation de certains membres pour exercer les fonctions de rapporteur dans l'examen de demandes de RIPH ainsi que d'experts extérieurs reste néanmoins faiblement indemnisée. Selon les cas et les types de dossiers examinés¹, l'indemnisation représente une vacation de 90 euros affectée d'un coefficient 0,75, 1 ou 1,5 et éventuellement majorée de 15 euros pour les dossiers examinés au mois d'août. Le président du comité perçoit quant à lui pour son activité de gestion du comité une indemnité de 200 euros par mois pour les comités ayant deux séances par mois et une séance en août, et 100 euros par mois pour les autres.

Afin de renforcer l'attractivité de la participation aux activités des comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes, mais aussi des comités d'évaluation éthique de la recherche, l'article 8 pose le principe d'une valorisation, dans le cadre de la carrière, de cette participation pour des personnels titulaires de la fonction publique, dans des conditions qui resteront à définir par décret. Cette valorisation concernera des praticiens hospitaliers, des personnels relevant de la fonction publique hospitalière et des enseignants-chercheurs et chercheurs relevant de la fonction publique de l'État. Elle sera ouverte tant aux membres des CPP qu'aux personnels administratifs mis à leur disposition, ainsi qu'aux experts mobilisés.

¹ Voir l'arrêté du 23 janvier 2009 relatif au montant des indemnités susceptibles d'être allouées aux membres du comité de protection des personnes, aux experts et aux spécialistes appelés à participer aux travaux du comité.

Si la proposition de loi ne précise pas les modalités de cette valorisation qui devront être définies par décret, il est possible d'envisager un certain nombre d'hypothèses :

- la procédure spécifique d'avancement de grade fixée par le décret du 6 juin 1984¹ modifié pourrait ainsi inclure dans les fonctions prises en compte pour l'avancement la présidence ou la vice-présidence d'un CPP ;

- les fonctions de membre de CPP étant de plus en plus chronophages, elles pourraient être intégrées au référentiel d'équivalence horaire des enseignants pour constituer un forfait d'heures statutaires, de manière à libérer du temps pour les activités relatives au CPP, ce qui nécessiterait une modification de l'arrêté du 31 juillet 2009² ;

- les missions des CPP pourraient également être qualifiées de missions d'intérêt général, ce qui permettrait aux praticiens hospitaliers d'obtenir une reconnaissance de ces fonctions par la direction de l'hôpital.

II - La position de la commission

La commission estime que cette mesure sera de nature à rendre plus attractive la participation aux activités et au fonctionnement des CPP. L'amendement COM-19, proposé par la rapporteure, visait simplement à tenir compte de la réécriture de l'article 6.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

¹ Décret n° 84-431 du 6 juin 1984 fixant les dispositions statutaires communes applicables aux enseignants-chercheurs et portant statut particulier du corps des professeurs des universités et du corps des maîtres de conférences.

² Arrêté du 31 juillet 2009 approuvant le référentiel national d'équivalences horaires établi en application du II de l'article 7 du décret n° 84-431 du 6 juin 1984 modifié fixant les dispositions statutaires communes applicables aux enseignants-chercheurs et portant statut particulier du corps des professeurs des universités et du corps des maîtres de conférences.

Article 9

Création d'un statut pour les comités d'éthique chargés d'évaluer les projets de recherche en santé sans finalité biologique ou médicale

Cet article inscrit dans la loi un statut pour les comités d'éthique chargés d'évaluer les projets de recherche en santé ne relevant pas de la loi « Jardé », c'est-à-dire sans finalité biologique ou médicale.

La commission a adopté un amendement de coordination avec les modifications apportées à l'article 6.

I - Le dispositif proposé

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine à caractère non interventionnel n'a pas pour objet de développer des connaissances biologiques ou médicales au sens de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, elle est dite « hors loi Jardé » et ne fait pas l'objet d'une réglementation spécifique concernant l'examen des questions éthiques qu'elle peut soulever. L'usage dans les milieux scientifiques veut néanmoins qu'elle soit, préalablement à sa mise en œuvre, validée dans son principe et son organisation par un comité éthique pour permettre sa publication dans une revue scientifique.

À l'heure actuelle, ces projets sont examinés par des comités d'éthique de la recherche (CER) qui ont été mis en place en dehors de tout cadre juridique. Ils ont généralement été créés au sein d'universités, à l'initiative de facultés, et, faute d'encadrement, leurs pratiques restent très hétérogènes d'un comité à l'autre.

Comme le soulignent Annie Delmont-Koropoulis et Véronique Guillotin dans leur rapport précité de juin 2021 sur l'innovation en santé, les recherches hors loi « Jardé » « *qui nourrissent pour partie les sciences humaines et sociales, restent l'angle mort de l'encadrement de la recherche sur la personne humaine, alors que certaines d'entre elles peuvent présenter des risques éthiques pour les personnes* ». Dans ces conditions, « *par souci de sécurisation juridique, les études impliquant la collecte de nouvelles données et supposant le consentement des personnes à l'utilisation de ces données empruntent bien souvent la voie des RIPH de catégorie 3 et sont alors envoyées pour avis aux CPP, ce qui tend à augmenter d'autant la charge de travail de ces derniers* ».

En conséquence, la proposition n° 12 de ce rapport préconise d'« *inscrire dans la loi un statut des comités d'éthique de la recherche chargés d'examiner les protocoles de recherche n'ayant pas de finalité biologique et médicale et clarifier les méthodologies de référence applicables à ces recherches* ».

Dès lors, l'article 9 de la proposition de loi introduit, au sein du titre II du livre I^{er} de la première partie du code de la santé publique, un nouveau chapitre établissant un statut pour les comités chargés d'évaluer, sur le plan éthique, les projets de recherche intervenant dans le domaine de la santé mais ne poursuivant pas une finalité biologique ou médicale. La soumission de ces projets à l'examen d'un comité d'évaluation éthique de la recherche (CEER) reste facultative, conformément à la pratique actuelle : le responsable de la recherche reste libre de solliciter l'avis du comité, même si l'usage veut que les résultats d'une telle recherche ne puissent faire l'objet d'une publication sans un avis favorable préalable.

L'évaluation réalisée par les CEER devra ainsi examiner la pertinence scientifique et éthique de la recherche, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, la qualification de l'investigateur et la méthodologie de la recherche au regard de la loi « Informatique et libertés ».

Rattachés à des établissements publics d'enseignement supérieur, à des établissements publics de recherche ou à des établissements de santé, les CEER devront être agréés par le ministre chargé de la santé pour une durée déterminée. Leurs règles de composition et de fonctionnement seront déterminées par décret. Par analogie avec les comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes, les CEER devront faire l'objet d'une évaluation périodique réalisée par le Haut Conseil d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES) et les résultats de cette évaluation pourront être pris en compte par le ministre de la santé pour le renouvellement de leur agrément.

Enfin, afin de tenir compte des frontières poreuses entre les recherches biomédicales et les études hors loi « Jardé », un CEER pourra saisir la commission nationale de la recherche en santé ou la CNIL en cas de doute sérieux sur la qualification d'une recherche.

II - La position de la commission

La commission se félicite de la mise en place d'un cadre juridique spécifique à l'activité et au fonctionnement des comités d'évaluation des recherches ne relevant pas de la loi « Jardé ». La création de ce statut participera d'une plus grande lisibilité des modalités d'examen des recherches susceptibles d'impliquer la personne humaine dans le domaine de la santé.

La commission a adopté, à l'initiative de la rapporteure, trois amendements COM-28, COM-29 et COM-30 visant à :

- modifier l'intitulé du chapitre du code de la santé publique relatif à ces comités, qui auront à connaître aussi bien des recherches en santé qu'en sciences humaines ;

- ajouter à la tutelle du ministre de la santé sur les comités celle du ministre de la recherche ;

- tenir compte des modifications apportées à l'article 6 et ouvrir ainsi un article nouveau relatif à leur rôle en matière d'examen de RIPH de catégorie 3, sur délégation par un CPP.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

Article 10

Simplification des modalités de versement des indemnités attribuées aux rapporteurs experts et aux membres des comités de protection des personnes

Cet article prévoit une simplification du versement des indemnités attribuées aux rapporteurs experts et aux membres des comités de protection des personnes par le recours au chèque emploi service universel.

La commission a adopté cet article sans modification.

I - Le dispositif proposé

L'article 10 de la proposition de loi entend manifestement permettre le recours au dispositif du chèque emploi service universel pour le versement d'indemnités à des personnes mobilisées pour leur expertise.

Il modifie à cette fin l'article L. 133-5-6 du code de la sécurité sociale afin de permettre aux « organismes publics ou privés chargés d'une mission de service public dans le domaine sanitaire nécessitant le recours à une expertise, lorsque le recours à cette expertise ouvre droit à une indemnisation de l'intéressé » de bénéficier d'un dispositif simplifié de déclaration et de recouvrement de cotisations et de contributions sociales ainsi que de la retenue à la source.

Cette disposition traduit une recommandation formulée par l'inspection générale des affaires sociales dans son rapport précité de 2013. Celle-ci rappelait en effet, « s'agissant de la fiscalisation et des charges sociales liées aux indemnités versées aux rapporteurs ou aux membres », que « des moyens de simplification, type "CESU" (chèque emploi service universel), pourraient être envisagés, ainsi que le suggère le [Conseil général économique et financier]. Ces règles pourraient d'ailleurs être définies pour toutes les indemnisations d'experts auxquels ont recours les instances publiques. »

II - La position de la commission

L'extension aux organismes intervenant en matière sanitaire de dispositifs de simplification de versement d'indemnités dans le recours à l'expertise scientifique est bienvenue dans un contexte marqué par un besoin croissant en expertise extérieure dans des domaines de plus en plus pointus.

La rapporteure s'interroge toutefois sur les possibilités de mise en œuvre d'une telle disposition, dès lors qu'est visé le seul article L. 133-5-6 du code de la sécurité sociale relatif à la possibilité de bénéficier d'un dispositif simplifié de l'Urssaf, et non l'article L. 1271-1 du code du travail, relatif au dispositif du chèque emploi service universel proprement dit.

Au reste, le chèque emploi service universel est en principe un titre de paiement destiné à un particulier employeur, ce que ne sont pas les comités de protection des personnes. En attendant d'obtenir davantage de précision sur la faisabilité du dispositif, la nécessité de le compléter ou la possibilité de le raccrocher à un dispositif simplifié analogue applicable à ces organismes, **la commission a adopté cet article sans modification.**

Article 10 bis (nouveau)

Simplification des démarches relatives à l'importation ou à l'exportation d'échantillons biologiques issus du corps humain

Cet article, introduit à l'initiative de la rapporteure, simplifie les démarches des promoteurs ayant obtenu une autorisation de l'ANSM ou d'un CPP.

I - Le dispositif proposé

Cet article vise à simplifier les démarches administratives des promoteurs de recherches impliquant la personne humaine, dans les cas où ces recherches nécessitent des importations ou exportations d'éléments issus du corps humain dans un but scientifique.

Les promoteurs de recherche ayant obtenu une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou l'avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) pour mettre en œuvre leur recherche doivent ensuite adresser une demande d'autorisation d'importation ou d'exportation au ministère chargé de la recherche. Cette nouvelle autorisation est délivrée après un nouvel avis émis, cette fois, par l'Agence de biomédecine.

De fait, pourtant, le ministère de la recherche et l'agence de biomédecine ne font rien d'autre que de constater l'autorisation de RIPH, et n'ont aucune raison de refuser l'importation ou l'exportation si elle est accordée.

Il est donc proposé de simplifier ce circuit administratif de sorte que les promoteurs de recherche ayant reçu une autorisation et/ou un avis favorable pour la mise en œuvre d'une RIPH puissent importer ou exporter les échantillons nécessaires à la recherche sans accomplir de formalité supplémentaire.

Une telle précision avait déjà été votée par le Sénat sous la forme d'un amendement du Gouvernement déposé en octobre 2020 sur le projet de loi de programmation de la recherche¹. Elle avait ensuite été censurée par le Conseil constitutionnel, qui y avait vu un cavalier législatif².

La commission a adopté cet article additionnel ainsi rédigé.

¹ Devenu loi n° 2020-1674 du 24 décembre 2020 de programmation de la recherche pour les années 2021 à 2030 et portant diverses dispositions relatives à la recherche et à l'enseignement supérieur.

² Décision n° 2020-810 DC du 21 décembre 2020, considérants 52 et 53.

CHAPITRE II

FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DE LA RECHERCHE PERSONNALISÉE

Article 11

Inscription d'objectifs d'ordre sanitaire dans le code de la recherche

Cet article attribue à la politique nationale de recherche et à la recherche publique des objectifs de souveraineté sanitaire et d'amélioration de la santé et de la qualité de vie.

La commission a modifié cet article..

I – Le dispositif proposé : la réorientation de la recherche vers des objectifs de souveraineté sanitaire et d'amélioration de la santé

A. Une orientation insuffisante de la recherche française en faveur de la souveraineté sanitaire

Le rôle de la politique nationale en matière de recherche est détaillé par les articles L. 111-1 à L. 111-7-1 du code de la recherche. Depuis la loi n° 82-610 du 15 juillet 1982 d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique de la France, plusieurs objectifs larges et transversaux ont été assignés à cette politique, comme la détermination d'une stratégie de long terme¹, la définition d'une politique globale d'échanges et de coopération scientifiques et technologiques², ou encore l'accroissement des connaissances, le partage de la culture scientifique, technique et industrielle, la valorisation des résultats de la recherche au service de la société, en développant notamment la capacité d'expertise et d'appui à certaines associations, ainsi qu'aux politiques publiques menées pour répondre aux défis sociétaux, aux besoins sociaux, économiques et du développement durable³.

En particulier, l'article L. 111-4 du code de la recherche, codification de l'article 3 de la loi du 23 décembre 1985 relative à la recherche et au développement technologique, dispose que la politique nationale de la recherche concourt « *au renforcement de la capacité de l'Europe en matière de développement scientifique et technologique* », en insistant sur « *les technologies de la production et de l'information, les grands projets technologiques d'intérêt économique et stratégique et les technologies du vivant au service du développement économique et social* ».

¹ Article L. 111-2 du code de la recherche.

² Article L. 111-3 du code de la recherche.

³ Article L. 111-1 du code de la recherche.

L'article L. 112-1, issu de la loi de 1982 et modifié par la loi n° 2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et la recherche, **visé quant à lui la recherche publique** et lui assigne plusieurs objectifs : le développement et le progrès de la recherche, la valorisation de ses résultats au service de la société, le partage des connaissances scientifiques, la formation à la recherche et l'organisation de l'accès libre aux données scientifiques. Il reprend les termes de l'article L. 111-1 concernant le développement d'une capacité d'expertise et d'appui aux associations et politiques publiques.

Ces dispositions paraissent toutefois en décalage avec la situation observée en France dans le cadre de la crise sanitaire débutée en mars 2020. Au-delà de la « blessure d'ego française dans la course aux vaccins »¹, la délocalisation des capacités de production en principes actifs² n'a pas été étrangère aux fortes tensions observées sur l'approvisionnement en certaines substances, comme les curares, anesthésiants particulièrement utilisés pour la prise en charge des patients graves atteints de la covid-19. **Outre cette dépendance vis-à-vis de l'étranger pour l'approvisionnement en médicaments anciens, la France et l'Europe se reposent encore trop sur l'extérieur pour l'approvisionnement en médicaments innovants**, souvent indispensables³ pour le traitement des patients.

Ces considérations entrent en résonance avec la diminution depuis 2016 des crédits alloués aux recherches en santé, mise en avant par l'office parlementaire d'évaluation des choix techniques et technologiques (OPECST) dans un rapport récent⁴. L'OPECST fait ainsi le constat d'un sous-financement de la recherche en sciences biologiques et de santé par rapport aux autres pays, et en particulier d'une baisse des crédits consacrés aux composantes « santé » et « sciences biologiques » de la mission interministérielle « Recherche et enseignement supérieur » (Mires) – tant en niveau absolu que relativement aux autres actions de la mission –, relayant ainsi une préoccupation affichée par l'Académie nationale de médecine⁵.

¹ Rapport d'information n° 708 (2020-2021) de Mmes Annie Delmont-Koropoulis et Véronique Guillotin, fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 23 juin 2021.

² Également pointée du doigt dans le rapport d'information susmentionné.

³ Les pratiques abusives de Novartis, Roche et Genentech pour favoriser le médicament innovant mais très onéreux Lucentis au détriment d'Avastin – 30 fois moins cher et aussi efficace – dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, sanctionnées par l'Autorité de la concurrence par une décision du 9 septembre 2020, montrent que ce n'est pas toujours le cas.

⁴ Rapport d'information n° 770 (2020-2021) de MM. Cédric Vilani et Gérard Longuet, fait au nom de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, déposé le 15 juillet 2021, pp. 6 et 8.

⁵ A. Migus, R. Ardaillou, P. Berche, C. Boitard, B. Clément, P. Couvreur, P. Debré, P. Netter, au nom d'un groupe de travail bi-académique de l'Académie nationale de pharmacie et de l'Académie nationale de médecine, Rapport 21-06. Réformer la recherche en sciences biologiques et en santé : partie I, le financement. Bull. Acad. Natl. Med. 2021, in press, cité dans le rapport susmentionné de l'OPECST.

Ce recul peut être mis en relation – sans que le lien ne soit bien sûr direct – avec la relative imprécision entourant les quatre catégories d’actions que met en œuvre la Mires au titre de l’article L. 113-2 du code de la recherche. En particulier, « *les recherches appliquées et les recherches finalisées entreprises ou soutenues par les ministères et les organismes publics* » que vise la Mires ont pour objectif de répondre aux besoins « *culturels, sociaux et économiques* ». Quoiqu’ils puissent figurer parmi les besoins sociaux, les besoins sanitaires ne sont ainsi pas mentionnés.

B. Une réaffirmation de l’enjeu de souveraineté sanitaire et de l’objectif d’amélioration de la santé

Dans ces conditions, le 1° du présent article modifie l’article L. 111-4 du code de la recherche pour réaffirmer que la politique nationale de recherche doit concourir au renforcement de la souveraineté sanitaire en Europe en mettant l’accent sur les technologies de la recherche en santé, et que ce renforcement doit être mis au service non seulement du développement économique et social, mais également de la sécurité sanitaire et de l’amélioration de la santé et de la qualité de vie.

Son 2° modifie l’article L. 112-1 du code de la recherche sur les objectifs de la recherche publique et les complète par celui d’amélioration de la santé et de la qualité de vie et de renforcement de la sécurité et de la souveraineté sanitaires.

Son 3° modifie l’article L. 113-2 du code de la recherche de façon à préciser que, parmi les actions dont la Mires permet la mise en œuvre, les recherches appliquées et les recherches finalisées entreprises ou soutenues par les ministères et les organismes publics ont également pour but de répondre aux besoins sanitaires.

Le 4°, le 5° et le 6° permettent d’appliquer ces dispositions à Wallis-et-Futuna, en Polynésie française et en Nouvelle-Calédonie.

II - La position de la commission

La rapporteure souscrit à l’ensemble des modifications introduites par cet article. En particulier, l’objectif de souveraineté sanitaire, en ce qu’il vise à ce que le *continuum* qui relie la recherche, l’innovation et les soins se déroule sur le territoire, permettra de rendre plus accessible et plus sûr l’accès des patients à l’innovation en santé.

Elle a toutefois déposé un amendement rédactionnel (amendement COM-22), ainsi qu'un amendement (amendement COM-23) visant à prendre en compte les modifications introduites dans le code de la recherche par l'ordonnance du 22 décembre 2021 relative à l'enseignement supérieur et la recherche¹ que la présente proposition de loi, déposée le 25 novembre 2021, n'avait pas intégrées.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

Article 12

Médecine personnalisée et recherche appliquée en santé

Cet article range l'amélioration de la qualité de prise en charge – à laquelle participe la médecine personnalisée définie par l'article – parmi les objectifs de la politique de santé. Il définit également la recherche appliquée en santé et dispose qu'elle contribue aux progrès de la médecine personnalisée.

La commission a adopté cet article sans modification.

I – Le dispositif proposé

A. Les apports de la médecine « personnalisée », ou « de précision », et son déploiement

Comme le rappelle l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) dans un rapport de 2014 sur la médecine personnalisée², ce terme a été **développé à la fin des années 1990 par le laboratoire pharmaceutique Roche**, qui avait observé que l'Herceptine, médicament utilisé pour traiter le cancer du sein, pouvait entraîner des réactions différentes selon les malades. La notion fait son apparition dans la littérature scientifique en 1999³ : le **but affiché de la médecine personnalisée est alors d'adapter le traitement médicamenteux en fonction du profil génétique du patient**, de façon à n'administrer un médicament qu'aux patients réagissant positivement.

¹ Ordonnance n° 2021-1747 du 22 décembre 2021 portant suppression de la carte des formations supérieures, mettant en cohérence et abrogeant diverses dispositions relatives à la recherche et à l'enseignement supérieur et étendant certaines dispositions relatives aux mêmes domaines à Wallis-et-Futuna, en Polynésie française et en Nouvelle-Calédonie.

² Rapport d'information n° 306 (2013-2014) de MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, fait au nom de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, déposé le 22 janvier 2014.

³ Langreth R., Waldholz, M., « New Era of Personalized Medicine. Targeting Drugs for Each Unique Genetic Profile », *The Oncologist*, vol.4, n°5 :426-427, 1999, cité par Guchet, X. (2019). *De la médecine personnalisée à l'exposomique: Environnement et santé à l'ère des big data*. *Multitudes*, 75, 72-80. <https://doi.org/10.3917/mult.075.0072>

L'intérêt principal de la médecine personnalisée est donc d'adapter le traitement aux **caractéristiques propres** du patient ou, plus exactement, d'un **sous-groupe de patients**. La médecine personnalisée s'intéresse moins à la singularité du cas de chaque patient qu'aux différences entre patients d'une même catégorie¹. L'enjeu est alors de **définir des sous-groupes étroits de patients grâce à des biomarqueurs permettant de trouver les molécules soignantes les plus appropriées**.

Ces techniques sont particulièrement **utiles pour le traitement du cancer**, dans la mesure où il existe **plusieurs types de cancer d'une même espèce**, chacun caractérisé par une anomalie précise. **La médecine de précision permet d'adapter le traitement à chaque type particulier de cancer**. Comme le précise l'INCa, pour le traitement des cancers, la médecine de précision **ne remplace pas les traitements déjà en place**, qui permettent actuellement de guérir un cancer sur deux, mais **vient compléter l'arsenal thérapeutique existant**. Elle repose actuellement sur **deux types de traitements : les thérapies ciblées²**, qui bloquent le mécanisme à l'origine du cancer, **et l'immunothérapie spécifique**, qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses. La médecine de précision ne concerne pas tous les cancers ou tous les patients mais permet de développer de nouveaux traitements ciblant précisément des mécanismes biologiques jouant un rôle majeur dans le développement des tumeurs, et d'identifier des groupes de patients dont les tumeurs présentent des anomalies moléculaires communes et susceptibles d'être ciblées par des traitements spécifiques³.

La médecine personnalisée est fondée sur l'exploitation des données génétiques et génomiques des patients, dont il apparaît alors nécessaire d'assurer la confidentialité⁴.

Elle bénéficie du soutien d'une politique publique : le plan « France médecine génomique 2025 », piloté par l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), soutenu par l'État, et dont le déploiement a débuté en 2017, vise à développer la médecine personnalisée à travers le séquençage du génome et prévoit la création de 12 plateformes de séquençage très haut débit à visée sanitaire. Ce plan prend en compte quatre enjeux majeurs⁵ :

- l'organisation de la santé publique : le séquençage en routine permettrait une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée, concernant d'abord les patients atteints de maladies rares ou de cancers puis les patients atteints de maladies communes ;

¹ Simone Bateman. *Médecine personnalisée : Un concept flou, des pratiques diversifiées.* médecine/sciences, EDP Sciences, 2014, 30, pp.8-13.

² Il en existe actuellement plusieurs dizaines, et plusieurs centaines sont en cours de développement.

³ Institut national du cancer, « Qu'est-ce que la médecine de précision », cf infra.

⁴ Rapport susmentionné de l'Opecst. Cf article 20.

⁵ [Présentation du plan France Médecine Génomique 2025](#)

- les aspects scientifiques et cliniques ;
- l'aspect technologique : il s'agit d'apprendre à acquérir, stocker, distribuer, apparier et interpréter les données de santé ;
- l'aspect économique : le système de soin serait plus efficace et la médecine génomique donnerait lieu au développement d'une nouvelle filière industrielle.

Au-delà du seul traitement de maladies déjà constatées, l'analyse du génome peut permettre d'identifier les prédispositions potentielles d'un individu et de proposer des actions de prévention correspondantes, y compris pour les maladies chroniques.

Le concept plus large encore de médecine « 4P » (prédictive, personnalisée, préventive et participative), défini en 2013 par le biologiste américain Leroy Hood, se situe dans le fil de ces recherches.

L'ensemble des pratiques recouvertes par la « médecine personnalisée » paraît dès lors hétérogène, conduisant l'OPECST, dans son rapport de 2014 sur le sujet, à souligner « *le caractère flou et polysémique du concept* » (p. 14). Toute **médecine étant personnalisée par essence**, le terme peut également être mal interprété : on pourrait comprendre qu'il s'agit d'une médecine plus empathique ou qui consacre davantage de temps au patient. Plus fondamentalement, comme le rappelle l'OPECST, « *dans le cadre de la médecine stratifiée, la médecine personnalisée n'est pas la médecine personnelle d'un seul individu mais celle d'un groupe ciblé en fonction du profil médical des individus qui le composent* » (p. 16). On préfère ainsi souvent le vocable de médecine de précision¹ ou de médecine stratifiée.

Une définition claire de la médecine personnalisée paraît par conséquent nécessaire, ce que s'attache à proposer le présent article.

B. La définition de la médecine personnalisée, intégrée, à travers l'objectif d'amélioration de la qualité de prise en charge, dans la politique de santé et accompagnée par la recherche appliquée en santé

Le I du présent article vise à compléter l'article L. 1411-1 du code de la santé publique, en introduisant un alinéa 9° bis qui dispose que la politique de santé comprend l'amélioration de la qualité de la prise en charge, notamment par **le développement de la médecine personnalisée**.

En effet, pour « *garantir (...) l'accès effectif de la population à la prévention et aux soins* », la politique de la santé, telle que définie par cet article L. 1411-1, comprend déjà des dispositions précises relatives à la veille sanitaire, à la promotion de la santé, à la prévention ou encore à la prise en charge collective et solidaire des conséquences financières et sociales de la maladie, de l'accident et du handicap.

¹ Institut national du cancer (INCa), « [Qu'est-ce que la médecine de précision ?](#) ».

Elle comprend également l'organisation des parcours de santé, qui visent notamment, « *par la coordination des acteurs* », à améliorer « *la qualité (...) de la prise en charge de la population* ». C'est donc seulement **en tant qu'elle fait l'objet d'une coordination que la prise en charge des patients doit voir sa qualité renforcée, et non pas en tant qu'elle est assurée par un professionnel de santé particulier et selon des méthodes spécifiques, comme la médecine personnalisée.**

C'est précisément pour favoriser l'utilisation d'une telle méthode, et pour tenir compte des récentes évolutions de la recherche, qu'est inséré ce nouvel alinéa 9° bis : **la médecine personnalisée y est définie comme l'adaptation des actions de prévention et des stratégies diagnostiques et thérapeutiques aux spécificités, y compris génétiques et épigénétiques¹, du patient et de l'affection**, et en tenant compte, le cas échéant, des données relatives à l'exposome du patient – à savoir l'ensemble des expositions environnementales auxquelles nous sommes soumis au cours de notre vie.

Remplir cet objectif ambitieux suppose la réalisation de recherches qui contribuent aux progrès de la médecine personnalisée. Il est donc également créé un chapitre préliminaire au début du titre II (« Recherches impliquant la personne humaine ») du livre Ier (« Protection des personnes en matière de santé ») du code de la santé publique, concernant la « **Recherche appliquée en santé** ». Selon le nouvel article L. 1121-1 A du code de la santé publique que crée le présent article, cette recherche appliquée en santé concourt au développement de traitements et de soins, y compris non médicamenteux, permettant de répondre aux besoins sanitaires de la population et à la mise en œuvre de la politique de santé définie à l'article L. 1411-1. Elle contribue, en particulier, aux progrès de la médecine personnalisée précédemment évoquée.

Le **II** du présent article insère dans le code de la recherche un article L. 112-3-1 qui renvoie au nouvel article L. 1121-1 A du code de la santé publique, et dispose que la recherche appliquée en santé est régie par celui-ci.

¹ L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Les modifications épigénétiques sont induites par l'environnement, qui lui envoie des informations lui permettant de se spécialiser. C'est par ces mécanismes que les cellules, au départ identiques chez l'embryon, vont se différencier et construire l'organisme. Les signaux entraînant des modifications épigénétiques sont aussi liés à nos comportements (alimentation, tabagisme, stress...). [Dossier Inserm : « Epigénétique. Un génome, plein de possibilités ! »](#)

II - La position de la commission

Si la médecine personnalisée est pratiquée par les médecins lorsqu'ils le peuvent, la commission estime que ces dispositions permettent au droit de prendre acte de l'évolution des pratiques médicales, d'en proposer une définition enfin plus aboutie et surtout d'intégrer les évolutions permises par la médecine personnalisée et les recherches qui l'entourent dans la politique de santé - et donc dans la stratégie nationale de santé définie par l'article L. 1411-1-1 du code de la santé publique¹.

L'accès à la médecine personnalisée souffre encore d'une certaine hétérogénéité que vise à corriger la présente proposition de loi. La commission souligne que, pour éviter le risque d'une inégalité de traitement de la prise en charge, il est nécessaire d'entourer ces dispositions de garanties sur l'évolution des conditions technologiques - ce qui est hors du champ de cette proposition de loi - et sur la sécurité des données - ce que se proposent de faire les articles 21 et 22.

La commission a adopté cet article sans modification.

Article 13

Prise en compte de la médecine personnalisée par les stratégies nationales de recherche et de santé

Cet article prévoit l'intégration, dans la stratégie nationale de recherche, d'un volet relatif à la recherche et à l'innovation thérapeutique incluant un programme dédié à la médecine personnalisée et, dans la stratégie nationale de santé, d'un volet consacré au développement de la médecine personnalisée.

La commission a modifié cet article.

I - Le dispositif proposé

La stratégie nationale de recherche (SNR), prévue par l'article L. 111-6 du code de la recherche, a été instituée par l'article 15 de la loi du 22 juillet 2013². Élaborée et révisée tous les cinq ans sous la coordination du ministre de la recherche, elle comporte une **programmation pluriannuelle des moyens** et fait l'objet d'une concertation. Le ministre chargé de la recherche veille aussi à la **cohérence de la stratégie nationale avec celle élaborée dans le cadre de l'Union européenne**.

¹ Voir l'article 13.

² Loi n° 2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche.

Le I du présent article prévoit que la SNR comprend un **volet relatif à la recherche et à l'innovation thérapeutiques** incluant un **programme dédié à la médecine personnalisée**¹. Ce programme fait l'objet, le cas échéant, d'une **coordination avec la politique de l'Union européenne** pour la recherche et l'innovation.

Par ailleurs, la **stratégie nationale de santé (SNS)**, prévue par l'article L. 1411-1-1 du code de la santé publique, a été instituée par l'article 1^{er} de la loi du 26 janvier 2016². Elle est un des **supports de la politique de santé** définie à l'article L. 1411-1 du même code, et détermine, de manière pluriannuelle, des **domaines d'action prioritaires et des objectifs d'amélioration de la santé et de la protection sociale contre la maladie**.

Le II du présent article prévoit que la SNS comporte un **volet consacré au développement de la médecine personnalisée** qui tient compte, le cas échéant, des priorités définies dans ce domaine par la politique de l'Union européenne pour la recherche et l'innovation.

II - La position de la commission

La commission approuve l'introduction d'un volet relatif à la recherche et à l'innovation thérapeutiques dans la SNR, cohérente avec le développement de la médecine personnalisée telle que définie dans l'article 12 de la présente proposition de loi.

Dans la mesure toutefois où l'article L. 111-6 du code de la recherche prévoit déjà que le ministre chargé de la recherche veille à la cohérence de la stratégie nationale avec celle élaborée dans le cadre de l'Union européenne, il paraît superfluetatoire de préciser que l'inclusion, dans le volet « recherche et innovation thérapeutique » de la SNR, du programme dédié à la médecine personnalisée se fasse en coordination avec la politique de l'Union européenne pour la recherche et l'innovation. Sur la proposition de la rapporteure, la commission a supprimé cette précision (amendement COM-24).

Par ailleurs, il paraît particulièrement nécessaire à la commission, pour rester à la pointe dans le domaine de l'innovation en santé et la rendre accessible aux patients, d'introduire dans la SNS – et donc dans la réflexion de long terme menée par le Gouvernement – un volet spécifique consacré à la médecine personnalisée.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

¹ Cf article 12.

² Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

TITRE II

FAVORISER L'ACCÈS DES PATIENTS À L'INNOVATION

Article 14

Création d'un forfait de caractérisation d'un cancer

Cet article institue un forfait de caractérisation d'un cancer, financé par l'agence régionale de santé, destiné à rechercher les biomarqueurs des tumeurs cancéreuses et à adapter la stratégie thérapeutique.

La commission a adopté cet article sans modification.

I - Le dispositif proposé

A. Les limites du financement des tests génétiques en oncologie par le RIHN et sa liste complémentaire

Créés en 2015¹, le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) et sa liste complémentaire permettent de prendre en charge les actes de biologie médicale et d'anatomopathologie présentant un caractère innovant, sous réserve du recueil de données destinées à évaluer leur efficacité et leur utilité cliniques. Ils assurent en particulier le financement des tests dits « compagnons », définis par la Haute Autorité de santé comme un type de « test diagnostique permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Le test est considéré comme "compagnon" d'utilisation du traitement. »²

Le RIHN et sa liste complémentaire sont financés, au titre des dotations des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (Merri), dans le cadre d'une enveloppe fermée au sein de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (Ondam). Le montant annuel de cette enveloppe s'établissait à 380 millions d'euros en 2018, et 406 millions d'euros en 2021. Toutefois, ce montant ne permet pas de couvrir l'intégralité de la valorisation théorique des actes effectués.

¹ Par l'instruction n° DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet 2015 relative aux modalités d'identification, de recueil des actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie hors nomenclature éligibles au financement au titre de la MERRI G03. Avant 2015, la « grille de Montpellier », tenue par le CHU de Montpellier établissait la liste des actes pris en charge par une dotation annuelle spécifique de 250 millions d'euros, en dehors des actes de génétique qui étaient pris en charge par la dotation des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (Merri) de 130 millions d'euros.

² Haute Autorité de santé, Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation, guide méthodologique, février 2014.

À l'heure où le recours aux tests génétiques et au diagnostic moléculaire, facilité par le séquençage de nouvelle génération, s'installe durablement dans la pratique médicale, en particulier en cancérologie, le dispositif du RIHN et de sa liste complémentaire (LC) montre d'importantes limites. Plusieurs spécialistes des tests compagnons dénoncent en effet une enveloppe « asphyxiée » par l'entrée dans le dispositif d'un très grand nombre de tests, alors même que peu d'actes en sortent, quand bien même ceux-ci ont fait la preuve de leur efficacité et s'inscrivent désormais dans la pratique courante.

Dans un rapport conjoint produit en février 2021¹, la fédération Unicancer et la Ligue nationale contre le cancer ont alerté sur les effets pervers induits par les nouvelles modalités d'attribution du financement au titre du RIHN et de la LC. Depuis 2018², le laboratoire effecteur doit facturer à l'établissement du prescripteur un montant qu'il aura déterminé au préalable, sur la base d'une cotation définie par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) qui n'est plus qu'indicative. Or, en 2019, le taux de remboursement aurait été, selon ce même rapport, de l'ordre de 50 % de la cotation établie par la DGOS, faisant peser un reste à charge du même ordre sur l'établissement du prescripteur.

Cette situation conduit, selon Unicancer et la Ligue, à « *des dérives sur les bonnes pratiques de prescription et à une limitation des prescriptions des praticiens, entraînant une iniquité d'accès aux tests sur le territoire et un risque de perte de chance pour les patients* ». Par ailleurs, le financement des tests par le RIHN ou sa liste complémentaire est subordonné à l'éligibilité de l'établissement du prescripteur à la dotation des Merri, si bien que l'exercice d'une oncologie de précision s'appuyant sur la recherche de biomarqueurs reste réservé aux établissements de santé qui peinent à répondre à la demande de consultation de plus en forte en oncogénétique constitutionnelle.

À ces difficultés, s'ajoute un autre risque de dérive pointé par le rapport précité d'Unicancer et de la Ligue nationale contre le cancer : « *des laboratoires pharmaceutiques contribuent au paiement d'un test théranostique s'il est accompagné, en cas de résultat positif, de la prescription de sa molécule plutôt qu'une autre en mettant à disposition des automates et/ou des réactifs pour réaliser ces tests ou en finançant directement des tests. Enfin et plus préoccupant, certains laboratoires pharmaceutiques ont leur propre plateforme de tests et proposent des tests dont le résultat peut conduire à la prescription d'une molécule qu'ils vendent. On assisterait alors à une rupture d'indépendance entre la réalisation du test, la prescription du médicament et sa vente, une situation dont il est indispensable de se prémunir.* »

¹ Unicancer et la Ligue nationale contre le cancer et d'autres organismes associés, Accès aux tests génétiques en oncologie, février 2021.

² Instruction n° DGOS/PF4/DSS/1A/2018/101 du 16 avril 2018 relative aux actes de biologie médicale et d'anatomopathologie hors nomenclatures éligibles au financement au titre de la mission d'intérêt général d'enseignement, de recherche, de rôle de référence et d'innovation G03, aux règles de facturation de ces actes et aux modalités de délégation associées.

Une évolution du RIHN ne semble pas envisagée à court terme, la rapporteure de la branche maladie ayant regretté, dans son rapport en première lecture sur le PLFSS pour 2022, que « *la révision des actes hors nomenclature n'aboutisse pas en dépit des annonces régulières du Gouvernement* »¹.

B. La création d'un forfait pour mieux garantir l'accès des patients aux tests compagnons et aux thérapies ciblées

Face aux limites du dispositif du RIHN et de sa liste complémentaire, l'article 14 de la proposition de loi complète le chapitre V bis du titre I^{er} du livre IV de la première partie du code de la santé publique par une section 3 intitulée « *Forfait de caractérisation d'un cancer* » et constituée d'un article unique. Le nouvel article L. 1415-9 du code de la santé publique prévoit ainsi la mise en place et le financement par chaque ARS d'un forfait de caractérisation d'un cancer ouvert à tout patient pour lequel un cancer aurait été diagnostiqué.

Ce forfait a vocation à prendre en charge le financement de la recherche de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques ou théranostiques, en fonction des besoins identifiés par le médecin prescripteur. Les modalités de mise en œuvre de ce forfait devront être définies par un décret en Conseil d'État, pris après avis de l'Institut national du cancer (INCa) et de la Haute Autorité de santé.

On entend par biomarqueur, selon la définition qui en est donnée par la Haute Autorité de santé, elle-même inspirée de celle proposée par les « *National Institutes of Health* » (NIH) aux États-Unis², une « *caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique.* »³ L'identification et l'analyse de ces biomarqueurs doit permettre, dans le cadre de la médecine dite « préventive, prédictive, personnalisée et participative », ou « 4P », de mieux cibler la stratégie thérapeutique aux caractéristiques du patient et de sa pathologie.

Pour la recherche de ces biomarqueurs, interviennent les tests à visée diagnostique, pronostique et théranostique – ce dernier néologisme résultant de la combinaison des termes « thérapie » et « diagnostic » pour signifier que le diagnostic a précisément pour objectif de cibler la thérapie.

¹ Rapport n° 130 (2021-2022) de Mmes Élisabeth Doineau, rapporteure générale, Corinne Imbert, MM. René-Paul Savary, Olivier Henno, Mme Pascale Gruny et M. Philippe Mouiller, fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 3 novembre 2021.

² FDA-NIH Biomarker Working Group, BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource, Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US), www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/, 2016.

³ Haute Autorité de santé, Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation, guide méthodologique, février 2014.

II - La position de la commission

En l'absence de refonte globale du dispositif du RIHN et de sa liste complémentaire, la commission estime indispensable de trouver une solution à la problématique du financement des tests en oncogénétique qui ne constituent qu'une partie des actes pris en charge par le RIHN. La mise en place d'un forfait de caractérisation d'un cancer peut permettre de sécuriser la prise en charge des tests d'oncogénétique et leur accès à l'ensemble des patients éligibles, au moins à titre temporaire dans l'attente d'une réforme plus globale du financement des actes de biologie médicale et d'anatomopathologie.

Il est néanmoins nécessaire de préciser l'articulation entre ce nouveau forfait et le mécanisme de financement par le RIHN, le premier ayant vocation à prendre en charge des tests aujourd'hui déjà financés par le second. En toute logique, la prise en charge dans le cadre du forfait devrait exclure l'éligibilité à un financement par le RIHN.

Par ailleurs, la prescription, la réalisation et l'analyse d'un test en oncogénétique s'insère dans un parcours de soins pluridisciplinaire susceptible de faire intervenir une multiplicité de structures : établissement de santé, laboratoire de biologie médicale, cabinet de médecine génétique... Il reviendra au pouvoir réglementaire de préciser les catégories d'établissements et de structures susceptibles de bénéficier de ce forfait. En tout état de cause, le versement direct du forfait au patient semble devoir être écarté afin d'éviter de faire peser tout le reste à charge sur celui-ci.

La commission a adopté cet article sans modification.

Article 15

Enrichissement des missions et assouplissement de l'organisation de la Haute Autorité de santé

Cet article confie à la Haute Autorité de santé une mission de veille et de prospective sur le développement de produits de santé innovants, et assouplit son organisation.

La commission a levé une ambiguïté rédactionnelle concernant la première de ces missions.

I - Le dispositif proposé

A. Exercice de la fonction de veille et de prospective

Le 1° de l'article 15 complète l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale, relatif aux missions de la Haute Autorité de santé (HAS), pour y ajouter celle d' « assurer une mission de veille et de prospective sur le développement de » médicaments innovants « visant à évaluer l'impact sanitaire, budgétaire, éthique, économique et social du développement et de la commercialisation de ces produits ».

La HAS dispose en effet d'outils lui donnant une vision prospective des innovations à venir, concernant d'ailleurs tant les médicaments que les dispositifs médicaux ou les actes : les rendez-vous d'orientation stratégique, les rencontres précoces, organisées lors de la conception du protocole et des essais non encore démarrés, ou encore les rendez-vous pré-dépôt, en amont du dépôt d'une demande de remboursement mais aussi, et en lien avec l'ANSM, en prévision du dépôt d'une demande d'autorisation d'accès précoce.

La HAS s'est par ailleurs largement mobilisée, dans le contexte de la crise sanitaire liée à la covid-19, pour réaliser une veille active pour anticiper l'arrivée de nouveaux médicaments et se préparer à leur évaluation.

Elle est enfin appelée à travailler en lien avec d'autres acteurs de l'écosystème. À l'échelle nationale sans doute, l'INCa développant un outil de prospective sur les médicaments du cancer, et le CEPS organisant pour sa part des réunions régulières avec les industriels pour anticiper l'arrivée de médicaments innovants. À l'échelle européenne sûrement, l'Union européenne ayant en chantier son propre outil *de veille, ou horizon scanning, sur les médicaments et les dispositifs médicaux à risque*, qui prendra la forme du dispositif Euroscan ou de la nouvelle « *International Horizon Scanning Initiative* ».

B. Assouplissement de l'organisation de la HAS

Le 2° de l'article 15 permet en outre à la HAS de créer des commissions spécialisées chargées, pour certains produits de santé ou actes médicaux, d'exercer tout ou partie des attributions des commissions existantes.

Une telle facilité d'organisation est accueillie favorablement par la Haute Autorité elle-même, notamment pour l'examen de technologies diagnostiques. Le nombre de ces technologies à évaluer augmente en effet très fortement avec l'essor de la biologie moléculaire syndromique en microbiologie, du séquençage très haut-débit en génétique et en oncogénétique, du développement des tests compagnons, de nouveau radiotraceurs, de nouvelles modalités de radiologie impliquant ou non de l'intelligence artificielle.

Or pour permettre la diffusion adéquate de ces innovations, il convient de disposer de moyens adéquats pour augmenter la quantité et la qualité des études cliniques requises pour l'évaluation en vue du remboursement de ces technologies diagnostiques, donc de rendre possibles des modalités d'évaluation distinctes de celles des technologies thérapeutiques, avec les compétences et l'expérience qui leur sont associées. Comparativement à l'évaluation des technologies thérapeutiques, l'évaluation des technologies diagnostiques se révèle en effet méthodologiquement plus complexe :

- les outils statistiques utilisés pour les technologies diagnostiques sont encore mouvants méthodologiquement et leur maîtrise est encore souvent imparfaite par les professionnels de santé ;

- la dimension d'efficacité et d'utilité clinique s'entendent différemment, rendant l'évaluation plus complexe ;

- cette multiplicité de dimension à prendre en compte nécessite plusieurs types d'études cliniques à mener successivement ;

- les technologies diagnostiques sont très majoritairement des approches multi-spécialités, pour lesquelles l'obtention d'un consensus professionnel est souvent plus complexe à obtenir ;

- la confusion est enfin fréquente entre approche diagnostique et approche dépistage.

La HAS accueille ainsi favorablement une telle souplesse dans la création de ses organes internes. Une commission spécialisée dans les technologies diagnostiques aurait pour missions :

- d'évaluer les actes diagnostiques ;

- d'évaluer les médicaments à visée diagnostique, tels les produits de contraste et radiopharmaceutiques ;

- d'évaluer les tests compagnons en coordination avec l'évaluation du médicament par la Commission de la transparence ;

- d'élaborer, avec le service évaluation des actes professionnels de la Haute autorité, des documents méthodologiques, en lien avec l'évaluation des technologies diagnostiques ;

- de fournir, sur sollicitation, des experts dans le cadre de rencontres précoces, de forfait innovation, voire de RIHN, portant sur les technologies diagnostiques.

Une telle mission nouvelle nécessitera cependant probablement des moyens supplémentaires spécifiques.

II - La position de la commission

En attendant l'éventuelle création d'une agence de l'innovation en santé, dont l'annonce a été faite par le Premier ministre le 14 décembre 2021, il convient de préciser dans la loi l'exercice d'une fonction de prospective et de veille, et d'assouplir l'organisation de la Haute Autorité de santé pour évaluer les dispositifs les plus innovants.

À l'initiative de la rapporteure, la commission a adopté l'amendement COM-21 qui supprime la mention selon laquelle la mission de la HAS vise « à évaluer l'impact sanitaire, budgétaire, éthique, économique et social du développement et de la commercialisation de ces produits » d'une part, car la rédaction entretenait une ambiguïté sur le responsable d'une telle évaluation, et d'autre part car il est douteux que la HAS ait elle-même les moyens de couvrir toutes les dimensions d'une telle évaluation.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

Article 16

Assise du prix du médicament sur la valeur thérapeutique relative

Cet article autorise à titre expérimental le Comité économique des produits de santé à fonder le prix d'un médicament innovant sur sa valeur thérapeutique relative.

La commission a adopté un amendement de clarification rédactionnelle.

I - Le dispositif proposé

A. L'enjeu de l'accès rapide des patients aux médicaments innovants

Les voies d'accès au marché dérogatoire au droit commun, pour les médicaments innovants, ont été réformées par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021¹. En vertu de la nouvelle procédure d'accès précoce, un médicament peut être rendu immédiatement disponible sans négociation avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) si cinq conditions sont réunies² :

- le médicament est indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante ;

- il n'existe pas de traitement approprié ;

- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;

- l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ;

- le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

L'autorisation d'accès précoce est subordonnée au respect, par l'entreprise qui assure l'exploitation du médicament, d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, défini par la Haute Autorité de santé, les données à recueillir devant porter sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ainsi que les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament ainsi autorisé. Le code de la sécurité sociale prévoit par ailleurs, lorsque le médicament est admis au remboursement, un mécanisme de restitution ou de remise supplémentaire, égal à la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé pendant la période d'accès précoce et le chiffre d'affaires qui aurait résulté de l'application du prix net de référence³.

¹ Article 78 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021.

² Article L. 5121-12 du code de la santé publique.

³ Article L. 162-16-5-1-1.

La LFSS de 2022 a par ailleurs, en application de la mesure n° 4 du CSIS 2021, créé un mécanisme expérimental d'accès immédiat au marché, hors accès précoce, d'une spécialité pharmaceutique avec une ASMR 1 à 4 après que la Haute Autorité de santé a rendu son avis.

Hors hypothèse d'accès précoce, la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé peut déjà, sur le fondement de l'article R. 163-18 du code de la santé publique, indiquer « *les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation ultérieure du service médical rendu ou de l'amélioration du service médical rendu par le médicament, qui devront être présentées* » par le fabricant à une date qu'elle fixe, pour délivrer ce que l'on appelle parfois un SMR ou une ASMR à titre conditionnel.

B Le dispositif proposé : une nouvelle voie d'accès dérogatoire

L'article 16 crée une nouvelle voie d'accès dérogatoire au marché pour les médicaments innovants. L'hypothèse retenue est déterminée par :

- l'absence de données cliniques suffisantes et pertinentes pour l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu ;
- le médicament présente une efficacité et une sécurité présumées ;
- il répond à un besoin thérapeutique majeur au regard des alternatives existantes.

À la réunion de ces trois conditions, la fixation du prix du médicament pourrait tenir compte, à titre expérimental pour une durée de cinq ans, d'une évaluation de sa « *valeur thérapeutique relative* », dans des conditions définies par décret en Conseil d'État.

La convention conclue avec le CEPS fixerait les conditions de réévaluation périodique, dans un délai maximal de deux ans, de cette valeur thérapeutique relative et du prix du médicament ainsi que les conditions de remboursement à la caisse nationale d'assurance maladie de tout ou partie de la différence entre les montants remboursés et les montants qui auraient résulté de l'application du prix révisé. L'inscription du médicament sur la liste des médicaments de ville et sur la liste en sus serait conditionnée à la présentation par l'entreprise qui exploite le médicament de données cliniques et de vie réelle permettant de procéder à la réévaluation périodique de sa valeur thérapeutique relative.

II - La position de la commission

Les auditions conduites par la rapporteure ont renouvelé le constat que faisait déjà le rapport de notre collègue Jocelyne Guidez sur la proposition de loi visant à renforcer la prise en charge des cancers pédiatriques¹, « *au regard de leur caractère particulièrement innovant et de l'étroitesse des populations concernées pour chaque pathologie, l'efficacité de certaines molécules développées spécifiquement dans le traitement des cancers pédiatriques ne peut bien souvent être étayée par des études cliniques suffisamment larges, d'autant qu'il s'agit généralement de traitements de dernière intention qui empruntent des mécanismes d'action en rupture avec les thérapeutiques traditionnelles et ne peuvent donc être comparés à des médicaments existants dans l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR). C'est notamment le cas des immunothérapies, à l'instar des « CAR T-cells », dont le mode d'action n'a plus rien à voir avec les chimiothérapies. En l'absence de données cliniques qui satisfassent les standards d'évaluation de la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé, le niveau d'ASMR attribué à ces molécules innovantes se situe alors généralement à IV, voire V, ce qui leur nie l'accès à l'inscription sur la liste en sus et explique des délais de négociation du prix considérables.* »

C'est notamment dans l'optique de faciliter l'accès au marché des médicaments innovants qu'a été repris le chantier de refonte des critères d'évaluation des médicaments par la création, dans le cadre du CSIS 2018, d'un groupe de travail sur la « *valeur thérapeutique relative* ». Utilisée en réalité depuis le CSIS 2013 pour désigner un nouvel indicateur unique agréant le « *service médical rendu* » (SMR), qui détermine l'accès au remboursement, et l'« *amélioration du service médical rendu* » (ASMR), qui détermine le prix, cette notion a notamment été promue par deux rapporteurs généraux successifs du projet de loi de financement de la sécurité sociale au Sénat, en 2013 et 2014. Reprise par Dominique Polton dans un rapport de novembre 2015², puis dans le rapport de Gilbert Barbier et Yves Daudigny de juin 2016³ et régulièrement depuis, elle est toutefois restée, à ce jour, au stade d'hypothèse de travail.

Le dispositif proposé vise ainsi à contourner la difficulté présentée par des médicaments très innovants, et donc difficilement comparables, et par conséquent susceptibles d'être affectés d'une ASMR de niveau V, en les rendant accessibles sur le fondement d'un nouvel indicateur.

¹ Rapport n° 306 (2018-2019) de Mme Jocelyne Guidez, fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 13 février 2019.

² Dominique Polton, Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments, novembre 2015.

³ Le médicament : à quel prix ?, rapport d'information de MM. Gilbert Barbier et Yves Daudigny, fait au nom de la commission des affaires sociales n° 739 (2015-2016), 29 juin 2016.

Les travaux du comité d'interface HAS/Leem du 23 janvier 2018 relèvent ainsi que les critères proposés pour évaluer la VTR pourraient être :

- la quantité d'effet (tant en termes d'efficacité, de qualité de vie que de tolérance), eu égard à la gravité de la maladie ;
- la pertinence de l'effet ;
- la qualité de la démonstration ;
- la place dans la stratégie thérapeutique.

La qualité de vie, en particulier, ne figure pas explicitement dans les critères aujourd'hui pris en compte pour déterminer le service rendu par un médicament. Or un traitement innovant dont on sait par ailleurs qu'il présente un intérêt immédiat pour la qualité de vie du patient – un mode d'administration ou un effet conservant par exemple la possibilité de rester à domicile ou de se déplacer – peut présenter un intérêt pour le patient en dépit d'un SMR ou d'une ASMR faible.

Aussi la rapporteure estime-t-elle, même si la précision des contours du dispositif peut encore être améliorée et son articulation avec les autres dispositifs de diffusion des médicaments innovants mieux établie, qu'il convient de rouvrir avec cet article la réflexion sur la réforme de la tarification des médicaments.

La commission a adopté, à l'initiative de la rapporteure, l'amendement COM-33 de précision rédactionnelle.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

Article 17

Accès à la liste en sus des médicaments présentant une amélioration du service médical rendu de niveau IV ou équivalent

Cet article permet l'inscription sur la liste en sus des médicaments présentant une amélioration du service médical rendu de niveau IV ou équivalent, afin de s'adapter à la progression incrémentale de l'innovation.

La commission a supprimé cet article.

I – Le dispositif proposé

Cet article complète l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale pour préciser que l'inscription sur la liste en sus est conditionnée à l'obtention d'un niveau suffisant d'amélioration du service médical rendu, selon des critères définis par décret. Sur recommandation de la Haute Autorité de santé, un tel niveau serait réputé suffisant lorsqu'une spécialité pharmaceutique justifie d'un niveau d'ASMR non nul et présente un caractère innovant du fait de son nouveau mécanisme d'action.

II - La position de la commission

Le décret du 9 décembre 2021 modifiant les critères d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste en sus¹, entré en vigueur le 1er janvier 2022, satisfait l'objectif poursuivi par cet article, dans une formulation même moins restrictive puisqu'il n'y est fait mention non du caractère innovant de la spécialité pharmaceutique « *du fait de son nouveau mécanisme d'action* », mais d'un « *intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur* ».

La commission a supprimé cet article.

Article 18

Intégration des données de santé en vie réelle dans l'évaluation de l'ASMR des médicaments innovants

Cet article intègre les données en vie réelle dans l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu des médicaments innovants.

La commission a adopté un amendement rédactionnel.

I - Le dispositif proposé

L'article 18 modifie l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale, relatif aux missions de la Haute Autorité de santé, pour préciser que l'évaluation médico-économique qu'elle réalise pour l'évaluation du service attendu des différents produits, actes ou prestations qui lui sont soumis « *intègre les données de santé en vie réelle* ».

La HAS n'ignore certes pas ces données, dites aussi observationnelles, c'est-à-dire concernant l'utilisation, l'efficacité ou la tolérance d'un produit de santé en pratique courante : elle les analyse lorsqu'elle en dispose et il lui arrive d'en solliciter à titre complémentaire aux essais cliniques lorsqu'elles sont indispensables à une réévaluation.

D'après la Haute Autorité, l'analyse rétrospective des avis rendus par sa Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (Cnedimts) de mars à juin 2021 montre que la moitié des dossiers soumis comportaient des données en vie réelle. Il en va de même de sa Commission de la transparence, que ce soit dans le cadre de l'accès précoce ou dans le cadre de la demande d'études post-inscription dans le droit commun.

¹ Décret n° 2021-1614 du 9 décembre 2021 modifiant les critères d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

Depuis la réforme des autorisations d'accès précoces, entrée en vigueur en juillet 2021, la mise à disposition accélérée des médicaments innovants est de plus conditionnée au respect d'un protocole d'utilisation temporaire et de recueil de données, qui permet donc le recueil des toutes premières données en vie réelle sur les médicaments innovants pouvant alimenter les évaluations de la Haute Autorité.

Le guide méthodologique de la Haute Autorité sur le sujet n'a toutefois été publié que le 10 juin 2021¹.

II - La position de la commission

La commission voit dans une telle précision le moyen de systématiser ce qui n'est qu'une pratique.

À terme, la politique traditionnelle de fixation d'un prix de référence par le comité économique des produits de santé (CEPS) pourrait évoluer vers la fixation d'un prix différencié sur la base de l'efficacité constatée en vie réelle pour chaque traitement et, corrélativement, conduire à établir la relation entre les industriels et le CEPS sur la base d'accords de prix différenciés, évolutifs, ajustés et révisés de manière dynamique en fonction de l'efficacité constatée des traitements innovants et des tests compagnons sur les populations concernées.

Cet objectif rejoint les propositions que faisait déjà le rapport de 2018 de la commission des affaires sociales du Sénat², selon lequel *« le principe de prix plus évolutifs, en fonction de l'efficacité du médicament "en vie réelle", c'est-à-dire dans la pratique courante, est depuis quelques années au centre de nombreuses réflexions. Une révision plus dynamique des prix et leur ajustement plus fin seraient pour certains susceptibles de faciliter et d'accélérer les accords de prix et donc la mise à disposition aux patients »*.

La commission a simplement adopté l'amendement COM-31 de correction rédactionnelle de la rapporteure.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

¹ HAS, Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux, 10 juin 2021.

² Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, rapport d'information n° 569 (2017-2018) de M. Yves Daudigny, Mmes Catherine Deroche et Véronique Guillotin, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales - 13 juin 2018.

Article 18 bis (nouveau)

**Intégration des données de santé en vie réelle
dans l'évaluation de l'ASMR des médicaments innovants**

Cet article, issu d'un amendement de la rapporteure, étend aux hypothèses d'accès précoce les dispositions permettant déjà aux attachés de recherche clinique d'accéder aux données individuelles en échange de leur soumission au secret professionnel, afin de libérer du temps de travail des professionnels de santé.

I - Le dispositif proposé

L'article L. 1121-3 du code de la santé publique dispose aujourd'hui que « les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine et dûment mandatées à cet effet par le promoteur ont accès, sous réserve de l'absence d'opposition des personnes concernées dûment informées, aux données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle ; elles sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal ».

Cet article étend ce principe aux hypothèses d'accès précoce et d'accès compassionnel, ainsi que le propose, notamment, la Haute Autorité de santé. Les attachés de recherche clinique, qui sont les personnes chargées du contrôle de qualité mandatées par le laboratoire, pourront donc être davantage mobilisés pour faire remonter les données utiles que les professionnels de santé, libérant ainsi au profit de ces derniers du temps utile de soin.

La commission a adopté cet article additionnel ainsi rédigé.

Article 19

**Rétablissement de la mise à disposition de chaque personne
d'un espace numérique de santé**

Cet article vise à corriger une erreur légistique ayant abouti à l'effacement du code de la santé publique de dispositions relatives à l'espace numérique de santé.

La commission a modifié cet article.

I - Le dispositif proposé

Le premier alinéa de **l'article 45 de la loi du 24 juillet 2019**¹ avait inséré dans le code de la santé publique un nouvel article L. 1111-13 prévoyant la **mise à disposition de toute personne d'un espace numérique de santé** « *lui permettant de gérer ses données de santé et de participer à la construction de son parcours de santé en lien avec les acteurs des secteurs sanitaire, social et médico-social, favorisant ainsi la prévention, la coordination, la qualité et la continuité des soins* ».

Cet espace numérique devait être mis en place au plus tard en 2022. Après une expérimentation dans les départements de la Haute-Garonne, la Loire-Atlantique et la Somme, il fait l'objet d'un déploiement national depuis janvier 2022 sous une forme intitulée « *Mon espace santé* ».

Or **l'article 98 de la loi du 7 décembre 2020**² a, par mégarde, abouti à **supprimer ces dispositions**, et à leur remplacement par un nouvel article L. 1111-13, prévoyant désormais simplement que le dossier médical partagé soit « *intégré à l'espace numérique de santé dont il constitue l'une des composantes* ».

Le présent article vise à rétablir l'article L. 1111-13 dans sa rédaction issue de l'article 45 de la loi du 24 juillet 2019, tout **en maintenant, dans un second alinéa, les dispositions** introduites par l'article 98 de la loi du 7 décembre 2020 **intégrant le dossier médical partagé dans l'espace numérique de santé**.

II - La position de la commission

La commission, favorable sur le fond à ces dispositions, ne peut que constater la nécessité de corriger les erreurs légistiques découlant de rédactions précédentes afin de combler un vide juridique préjudiciable et de redonner à l'espace numérique le fondement qui était le sien.

¹ Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé.

² Loi n° 2020-1525 du 7 décembre 2020 d'accélération et de simplification de l'action publique.

Considérant que l’affichage de l’objectif, dévolu à l’espace numérique de santé, de promotion du rôle de chacun dans l’amélioration de sa santé relevait davantage d’un exposé des motifs que de la loi, la commission a adopté un amendement (amendement COM-13) d’Émilienne Poumirol visant à supprimer cet objectif.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

Article 20

Mise à disposition des données du système national des données de santé pour l’évaluation de l’efficacité en vie réelle des traitements

Cet article encadre la mise à disposition des données du système national des données de santé au titulaire d’une autorisation de mise sur le marché ou à l’exploitant d’un traitement à des fins d’évaluation de l’efficacité en vie réelle d’un produit de santé. Il le conditionne à la remise annuelle d’une étude évaluant les effets du produit et à la validation d’un protocole de recherche.

La commission a modifié cet article.

I - Le dispositif proposé

Cet article vise à modifier l’article L. 1461-1 du code de la santé publique relatif aux données de santé du système national des données de santé (SNDS). Il est la traduction logique de la réforme de l’évaluation de l’amélioration médicale du service rendu (ASMR) prévue par la présente proposition de loi, et vise à mieux encadrer l’accès des industriels du médicament aux données du SNDS à des fins d’étude sur l’efficacité en vie réelle des traitements.

A. Les finalités des données du SNDS

Selon l’article L. 1461-1 du code de la santé publique, les données du SNDS contribuent :

1° À l’information sur la santé ainsi que sur l’offre de soins, la prise en charge médico-sociale et leur qualité ;

2° À la définition, à la mise en œuvre et à l’évaluation des politiques de santé et de protection sociale ;

3° À la connaissance des dépenses de santé, des dépenses d’assurance maladie et des dépenses médico-sociales ;

4° À l’information des professionnels, des structures et des établissements de santé ou médico-sociaux sur leur activité ;

5° À la surveillance, à la veille et à la sécurité sanitaires ;

6° À la recherche, aux études, à l’évaluation et à l’innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale.

Les cinquième et sixième finalités permettent déjà de réaliser des études sur l'efficacité en vie réelle des traitements, y compris par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou par l'exploitant de ce traitement.

B. Le régime de traitement des données personnelles de santé

Parallèlement, la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés prévoit actuellement que les traitements de données personnelles de santé ne peuvent être mis en œuvre qu'en considération de la finalité d'intérêt public qu'ils présentent¹ et s'ils respectent la réglementation en matière de protection de données. En concertation avec la Plateforme des données de santé (PDS), la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) établit et publie ainsi des référentiels destinés à faciliter la **mise en conformité des traitements de données à caractère personnel avec les textes relatifs à la protection des données à caractère personnel et à procéder à l'évaluation préalable des risques** par les responsables de traitement et leurs sous-traitants. Elle homologue et publie les **méthodologies de référence** destinées à favoriser la conformité des traitements de données de santé à caractère personnel².

À ce jour, six méthodologies de référence ont été homologuées par la CNIL, correspondant à différentes typologies de recherche³ :

- la **MR-001** applicable aux recherches impliquant la personne humaine interventionnelles et aux recherches nécessitant la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques ;
- la **MR-002** applicable aux études non interventionnelles de performances de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ;
- la **MR-003** applicable aux recherches impliquant la personne humaine pour lesquelles la personne concernée ne s'oppose pas à participer après avoir été informée ;
- la **MR-004** applicable aux recherches n'impliquant pas la personne humaine ;
- la **MR-005** et la **MR-006** qui encadrent les accès aux données hospitalières (les données du programme de médicalisation des systèmes d'information détenues par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation) par les établissements de santé et leurs fédérations représentatives (MR-005), ainsi que par les industriels commercialisant des produits de santé (MR-006).

¹ Article 66 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

² Article 8 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

³ Source : « Les traitements de données de santé à des fins de recherche liés à la Covid-19 : quelle régulation par la CNIL ? », Manon de Fallois, Journal du Droit de la Santé et de l'Assurance-Maladie, 2021/2 n° 29, pp. 26-32.

Le responsable de traitement, dès lors que son projet satisfait à l'ensemble des conditions prévues par la méthodologie de référence, peut n'adresser à la CNIL qu'un simple **engagement de conformité à la méthodologie** en lieu et place d'une demande d'autorisation. Cet engagement sera aussi valable pour tous ses autres traitements qui seront conformes à cette méthodologie.

Il faut noter que lorsque le responsable de traitement **souhaite traiter une catégorie de données à caractère personnel non listée dans la méthodologie de référence applicable à la typologie de sa recherche, une autorisation de la CNIL est nécessaire**¹. C'est le cas des recherches impliquant un accès direct aux données du SNDS, à l'exception des données du programme de médicalisation des systèmes d'information, qui peuvent être consultées sous certaines conditions dans le cadre des MR-005 et MR-006. L'autorisation de la CNIL est obtenue après avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) pour les recherches impliquant la personne humaine (RIPH) ou un avis du comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES), pour les recherches n'impliquant pas la personne humaine.

Ainsi, à l'exception des données PMSI qui peuvent être consultées sous certaines conditions dans le cadre des MR-005 et MR-006, l'accès aux données du SNDS est conditionné à une autorisation de la CNIL.

Selon la plateforme des données de santé (PDS), l'étude déployée par un industriel est mise en ligne dans son répertoire public et les résultats sont publiés une fois celle-ci terminée. À titre d'exemple, plus de 600 études commanditées par des industriels de santé ont ainsi été mises en œuvre depuis la création de ces méthodologies de référence en 2018 auxquelles s'ajoutent 250 études mobilisant des données du SNDS requérant une autorisation de la CNIL. Il n'est en effet pas rare que la Commission de la Transparence dans ses avis enjoigne aux industriels de santé de réaliser une évaluation d'impact de la mise sur le marché de leur médicament en ayant recours aux données du SNDS².

C. La mise en place d'un régime particulier pour l'évaluation des traitements en vie réelle

L'accès aux données particulièrement précieuses du SNDS est donc juridiquement encadré, mais il est uniquement conditionné au respect d'une finalité d'intérêt public et de certaines méthodologies de référence ou, à défaut, à une autorisation de la CNIL. Le respect de ces obligations a davantage vocation à protéger les droits et libertés du patient – à travers la protection de ses données personnelles – qu'à enrichir nos connaissances sur les médicaments dont l'évaluation est effectuée en vie réelle.

¹ Article 66 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

² Réponse de la Plateforme des données de santé au questionnaire de la rapporteure.

Le présent article vise ainsi à préciser les conditions d'accès aux données du SNDS dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité en vie réelle des traitements. Non seulement cet objectif serait explicitement prévu dans la loi¹ et donc rehaussé, mais l'accès aux données du SNDS, par les titulaires d'un AMM ou les exploitants d'un traitement, serait conditionné à la remise annuelle à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'une étude de pharmacovigilance évaluant les effets de la prescription de leurs produits constatés au travers de l'exploitation de ces données en vie réelle. Concernant les études mises en ligne sur le répertoire public de la PDS, il s'agirait donc d'une précision quant à leur contenu et leur finalité, et d'un renforcement de leur périodicité pour fournir à l'ANSM des données actualisées.

II - La position de la commission

Les industriels du médicament ont alerté la rapporteure sur le cadre réglementaire contraint auquel ils étaient déjà soumis dans le domaine de la pharmacovigilance. Les titulaires d'une AMM doivent ainsi transmettre régulièrement des **rapports périodiques de pharmacovigilance** (PSUR, pour *periodic safety update report*) sur une plateforme (*PSUR Repository*) accessible à l'Autorité européenne du médicament et à l'ANSM.

Toutefois, les PSUR se concentrent essentiellement sur la question des effets indésirables plus que sur celle de **l'efficacité du traitement**, ce pourquoi d'ailleurs la commission a rééquilibré l'article 21 supprimant la précision restrictive d'étude « de pharmacovigilance » (amendement COM-25). Cela revient à éviter toute confusion et à étendre l'objet de l'étude remise annuellement à l'ANSM à la tolérance et à l'efficacité.

On ne saurait d'ailleurs autoriser l'accès à une base de données aussi précieuse que le SNDS sans la contrepartie minimale de la remise de cette étude annuelle. L'application du **principe de transparence** est en effet le **corollaire incontournable du plein déploiement du potentiel des données du SNDS pour favoriser les recherches sur les traitements innovants**.

Au-delà des obligations déjà existantes pour assurer la protection des données personnelles, la commission a enfin estimé qu'il était nécessaire de **vérifier la finalité scientifique de la démarche, grâce à la validation du protocole de recherche** par le comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES) (amendement COM-25).

¹ L'utilisation des données personnelles de santé serait toujours soumise aux obligations prévues par la loi « Informatique et libertés ».

Il a semblé à la commission que ce dernier comité, qui peut déjà se saisir ou être saisi sur le caractère d'intérêt public que présentent les traitements automatisés de données à caractère personnel dont la finalité est ou devient la recherche ou les études dans le domaine de la santé, ainsi que l'évaluation ou l'analyse des pratiques ou des activités de soins ou de prévention¹, était particulièrement approprié pour valider le protocole de recherche du titulaire de l'AMM ou de l'exploitant du traitement.

La commission a adopté cet article ainsi modifié.

Article 21

Interdiction d'utilisation des données de santé par les organismes complémentaires à des fins autres que le remboursement des soins

Cet article prévoit l'interdiction de l'usage des données personnelles de santé par les complémentaires à des fins de sélection des risques.

La commission a modifié cet article.

I - Le dispositif proposé

A. Forces et faiblesses du dispositif de protection des assurés quant à l'utilisation de leurs données de santé

En matière d'**assurance santé collective**, les assureurs peuvent recourir à des questionnaires médicaux, mais **la loi « Évin » du 31 décembre 1989² institue un encadrement juridique contraignant quant à l'usage que les assureurs peuvent faire des informations recueillies**, en matière d'accès à la couverture collective, de tarification et de prise en charge. Il existe même une obligation de prise en charge des suites des états pathologiques antérieurs à la souscription du contrat d'assurance. En particulier, **l'article 6 de cette loi interdit toute modification individuelle du tarif du contrat en raison de l'évolution de l'état de santé de l'assuré.**

¹ Article 72 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

² Loi n° 89-1009 du 31 décembre 1989 renforçant les garanties offertes aux personnes assurées contre certains risques.

En matière d'assurance santé individuelle, des fragilités demeurent¹. Certes, l'article L. 110-2 du code de la mutualité² prévoit que les mutuelles « ne peuvent moduler le montant des cotisations qu'en fonction du revenu ou de la durée d'appartenance à la mutuelle ou du régime de sécurité sociale d'affiliation ou du lieu de résidence ou du nombre d'ayants droit ou de l'âge des membres participants (...). Pour les opérations individuelles et collectives à adhésion facultative (...), les mutuelles et les unions ne peuvent en aucun cas recueillir des informations médicales auprès de leurs membres ou des personnes souhaitant bénéficier d'une couverture, ni fixer les cotisations en fonction de l'état de santé. »

Toutefois, **aucun texte équivalent à l'article L. 110-2 du code de la mutualité n'existe pour les autres opérateurs**. Ainsi des opérateurs non mutualistes peuvent recueillir des données renseignant sur l'état de santé du candidat à l'assurance par la recherche d'informations numériquement accessibles. Il existe certes un **mécanisme de taxation incitant les assureurs non mutualistes à renoncer à toute sélection médicale à l'entrée** : depuis 2001-2002, les assureurs non mutualistes sont incités à proposer quasi exclusivement des contrats satisfaisant aux conditions des contrats solidaires au point que 95 % des contrats d'assurance santé sont solidaires. Il apparaît toutefois que **le cadre de protection des données se déclenche seulement sur la base du volontariat**.

B. Le dispositif proposé : une interdiction de l'utilisation des données de santé par les organismes complémentaires à des fins de sélection du risque

Les traitements de données, contenant des données concernant la santé des personnes, sont soumis aux dispositions du règlement général sur la protection des données (RGPD)³ mais aussi aux dispositions de la troisième section du chapitre 3 de la loi « Informatique et libertés »⁴, relative aux traitements de données à caractère personnel dans le domaine de la santé. **Toutefois, l'article 65 de ladite loi prévoit un certain nombre de dérogations**. En particulier, ne sont pas soumis aux dispositions protectrices de la section susmentionnée « les traitements de données mis en œuvre pour l'exercice de leurs missions par les organismes chargés de la gestion d'un régime de base d'assurance maladie ainsi que la prise en charge des prestations par les organismes d'assurance maladie complémentaire ». Il est observé que cette formulation, fruit de modifications successives, est peu compréhensible.

¹ Voir en particulier Marion del Sol, « La réglementation française de l'assurance santé à l'épreuve des objets connectés et des pratiques de profilage », in Sandrine Turgis, Marilyn Boizard, Alexandra Bensamoun, Le profilage en ligne : entre libéralisme et régulation, Mare & Martin, 2020.

² Et, par association, les articles L. 145-2 du code des assurances et L. 932-14-1 du code de la sécurité sociale, relatifs aux contrats faisant l'objet d'une coassurance avec au moins une mutuelle ou union.

³ Règlement UE 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE.

⁴ Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Le présent article, qui provient d'un amendement déposé par votre rapporteure et adopté par le Sénat mais rejeté par l'Assemblée nationale à l'occasion de l'examen de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles, prévoit que **la dérogation dont font l'objet les organismes d'assurance maladie complémentaire lorsqu'ils traitent des données pour assurer la prise en charge des prestations, ne doit en aucun cas les conduire à utiliser ces données avec pour fin « la détermination des choix thérapeutiques et médicaux et la sélection des risques ».**

L'objectif est de circonscrire le traitement des données de santé aux seules fins de remboursement des soins, sans qu'il ne soit permis d'appliquer des majorations sur les contrats d'assurance-maladie en fonction des données relatives à un état de santé.

II - La position de la commission

La commission souscrit à l'objectif visé par le présent article, dans la mesure où il constitue une meilleure garantie pour l'ensemble des assurés. Elle a toutefois estimé, à la suite de la rapporteure, qu'il gagnerait à être amélioré dans sa formulation.

En effet, **la notion de « détermination des choix thérapeutiques et médicaux » appliquée à des organismes complémentaires ne semble pas appropriée.** Tel que rédigé, l'article risquerait ainsi d'empêcher certains organismes mutualistes de mener des activités qu'ils assurent déjà - en conformité avec l'article L. 110-2 du code de la mutualité - comme le remboursement différencié des prothèses dentaires de couleur blanche selon qu'elles concernent des dents cachées ou apparentes.

Par ailleurs, **le concept de « sélection des risques » gagnerait à être précisé.**

Votre commission a ainsi adopté un amendement COM-26 de la rapporteure de rédaction complète. D'une part, il procède à la **correction de la formulation malheureuse** du 3° de l'article 65 de la loi « Informatique et libertés », et, d'autre part, et tout en conservant l'objectif d'interdiction de la sélection des risques par les organismes complémentaires, il en améliore l'effectivité en **l'adossant aux dispositions déjà bien connues des professionnels sur les finalités interdites de l'utilisation des données du SNDS¹.** Il s'agit ainsi d'élargir le périmètre de l'une de ces finalités interdites - l'interdiction de l'exclusion des garanties des contrats d'assurance et de la modification des cotisations selon l'état de santé - pour l'étendre à l'ensemble des données de santé personnelles auxquelles pourraient avoir accès les organismes complémentaires.

La commission a adopté cet article ainsi rédigé.

¹ 2° du V de l'article L. 1461-1 du code de la santé publique.

Article 22
**Sécurisation des données de santé stockées
sur la plateforme des données de santé**

Cet article prévoit de réserver l'hébergement et la gestion de ces données à des opérateurs dont la domiciliation juridique et commerciale relève de la juridiction de l'Union européenne.

La commission a adopté cet article sans modification.

I - Le dispositif proposé

A. Le déploiement riche en rebondissements juridiques de la plateforme des données de santé¹

Plus d'un an après la publication des préconisations du député Cédric Villani dans son rapport de mars 2018 sur l'intelligence artificielle² et l'annonce par le Président de la République, le 29 mars 2018, de la mise en place d'une plateforme des données de santé, la **loi du 24 juillet 2019³** prévoyait qu'elle prendrait la forme d'un **groupement d'intérêt public** dont les objectifs étaient précisés par l'article L. 1462-1 du code de la santé publique. **La plateforme des données de santé (PDS)**, ou *Health Data Hub*, a ainsi notamment pour but de réunir, organiser et mettre à disposition les données du système national des données de santé et promouvoir l'innovation dans l'utilisation des données de santé. Elle a été créée par un arrêté du 29 novembre 2019⁴.

¹ Voir, pour un panorama plus complet, Bévière-Boyer, Bénédicte. « La protection des données de santé mises à disposition par le Health Data Hub pour les recherches sur la Covid-19 », *Journal du Droit de la Santé et de l'Assurance - Maladie (JDSAM)*, vol. 29, no. 2, 2021, pp. 37-48.

² « Donner un sens à l'intelligence artificielle. Pour une stratégie nationale et européenne », rapport remis le 28 mars 2018 par le député Cédric Villani, missionné par le Premier ministre.

³ Article 41 de la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé.

⁴ Arrêté du 29 novembre 2019 portant approbation d'un avenant à la convention constitutive du groupement d'intérêt public « Institut national des données de santé » portant création du groupement d'intérêt public « Plateforme des données de santé ».

La PDS a fait l'objet d'une **mise en œuvre anticipée pour les besoins de la gestion de l'urgence sanitaire et de l'amélioration des connaissances sur la covid-19** par le biais d'un arrêté du 21 avril 2020¹, précédé de peu par un **contrat de prestation conclu sans appel d'offre préalable le 15 avril 2020** avec une filiale irlandaise de Microsoft, les responsables de la plateforme ayant opté pour les produits *Microsoft Azure* (hébergement de données de santé, logiciels de traitement de ces données). Interrogée sur l'arrêté du 21 avril 2020, la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) avait attiré l'attention, dans son avis du 20 avril 2020², sur les **risques liés aux conditions de démarrage anticipé** de la solution technique, les opérations de **garantie de la sécurité des données** prévues pour s'étaler sur plusieurs mois n'ayant été **menées qu'en quelques semaines**, et sur les éventuels **risques matériels et juridiques en matière d'accès direct par les autorités de pays tiers**. L'avis évoquait en particulier la **collecte et l'accès aux données personnelles transférées aux États-Unis** à des fins de sécurité nationale, rendus possibles par **l'article 702 du Foreign Intelligence Surveillance Act (FISA) de 1978 et par le décret (« executive order ») 12333 de 1981**. Il est également possible d'évoquer ici le risque de non-conformité avec le règlement général de protection des données (RGPD) que pouvait courir un tel arrêté en raison de la loi fédérale américaine du 23 mars 2018, le « *Clarifying Lawful Overseas Use of Data Act* » ou *CLOUD Act*, qui permet aux forces de l'ordre et agences de renseignements américaines de demander aux multinationales américaines de rapatrier les données en leur possession pour la protection de l'ordre public.

Saisi d'un référé-liberté enjoignant au ministère des solidarités et de la santé de suspendre l'exécution de l'arrêté du 21 avril 2020, du fait notamment de l'absence des certifications nécessaires et de mise en concurrence transparente, **le Conseil d'État, dans une décision *Plateforme Health Data Hub* du 19 juin 2020, a estimé que l'arrêté ne présentait pas une atteinte grave et illégale au respect de la vie privée et au droit à la protection des données personnelles**. La décision se prévalait notamment du « *Privacy Shield* », accord négocié par l'Union européenne en 2016 comportant une série de dispositions réglementant la protection des données personnelles et auquel avait adhéré Microsoft.

¹ Arrêté du 21 avril 2020 complétant l'arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

² Délibération n° 2020-044 du 20 avril 2020 portant avis sur un projet d'arrêté complétant l'arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

L'accord allait pourtant être remis en cause par l'**arrêt Schrems II** de la Cour de justice de l'Union Européenne (CJUE), rendu le 16 juillet 2020¹, au motif que **le caractère extraterritorial de la législation américaine ne permettait pas de garantir un niveau de protection des données de citoyens européens équivalent à celui assuré par le RGPD**, notamment en raison de l'article 702 du FISA et de l'*Executive order* 12333 déjà cités.

À la suite d'une nouvelle saisine infructueuse en référé dont le Conseil d'État contestait le caractère urgent, celui-ci a été **saisi le 28 septembre 2020 d'une requête qui demandait, à titre subsidiaire, de solliciter la CNIL** pour statuer sur les implications du « *Privacy Shield* » sur le traitement et la collecte des données au sein de la PDS. Le mémoire confidentiel remis par la CNIL le 8 octobre 2020² émettait des doutes sérieux sur la sécurité de la PDS, en particulier du fait que si les données, « au repos », restent bien dans l'Union européenne - le serveur étant situé aux Pays-Bas - elles peuvent être transférées aux États-Unis pour des raisons de maintenance. **La CNIL confirmait également que Microsoft pouvait être soumise à des injonctions des services de renseignement obligeant à transférer des données stockées et traitées sur le territoire de l'Union européenne**, la circonstance que le contrat ait été conclu avec une filiale irlandaise de Microsoft ne suffisant pas à écarter ce risque.

Un arrêté du 9 octobre 2020 dispose ainsi qu'*« aucun transfert de données à caractère personnel ne peut être réalisé en dehors de l'Union européenne sauf dans le cas d'accès ponctuels aux données par des personnes situées en dehors de l'Union européenne »*, pour des fins de recherche d'étude ou d'évaluation contribuant à une des finalités du SNDS en matière de mise à disposition des données et répondant à un motif d'intérêt public. Le Conseil d'État, dans une ordonnance du 13 octobre 2020, a confirmé les craintes formulées par la CNIL, reconnaissant un risque de transfert de données vers les États-Unis, mais en raison de l'intérêt public qui s'attachait au maintien d'un outil de gestion de données - en particulier dans le contexte de la crise sanitaire - il a estimé que le maintien du contrat avec Microsoft, à condition qu'il soit entouré de garanties supplémentaires, n'était pas illégal.

¹ [Cour de justice de l'Union européenne, 16 juillet 2020](#), DPC c. Facebook Ireland Ltd et M. Schrems, [affaire C-311/18](#).

² Rendu public par Mediapart dans un article du 9 octobre 2020, « [La Cnil demande l'arrêt du stockage de nos données de santé par Microsoft](#) ».

B. L'hébergement et la gestion des données de santé par des opérateurs relevant exclusivement de la juridiction de l'Union européenne

Comme le soulignait votre rapporteure dans un rapport de 2021 consacré à l'innovation en santé¹, les conditions de stockage, de fiabilisation et d'exploitation sécurisée sont primordiales pour assurer la confiance des patients dans l'utilisation de leurs données de santé. En conséquence, et prenant en considération l'ensemble des données de contexte précédemment présentées, la proposition n° 25 du rapport visait à « *privilégier l'hébergement des données de santé par un opérateur national ou européen* ».

Dès lors, le présent article s'attache à sécuriser les données de santé stockées sur la plateforme des données de santé. Il insère un article L. 1462-1-1 dans le code de la santé publique, qui réserve l'hébergement et la gestion de ces données à des opérateurs dont la domiciliation juridique et commerciale relève de la juridiction de l'Union européenne.

II - La position de la commission

Sur la base de l'audition de la directrice de la PDS par la rapporteure, la commission a pris acte du caractère très improbable de la possibilité de trouver, à court terme, une solution européenne de gestion aussi performante que celle proposée par *Microsoft* et propre à assurer notre sécurité en matière de stockage de données de santé.

Elle a toutefois tenu à réaffirmer cet impératif, prenant en compte autant les signaux d'alarme lancés par la CNIL que les conditions contestables dans lesquelles s'est conclu le contrat liant la PDS à *Microsoft* en avril 2020. La commission estime en effet que, dans la mesure où un risque réel a été identifié, il n'est pas suffisant de s'en tenir à la circonstance que les États-Unis n'auraient aucun intérêt à récupérer ces données ou bien qu'un transfert de ces données reviendrait pour *Microsoft* à rompre son contrat.

La commission des affaires sociales a ainsi estimé nécessaire de conserver cet article dans sa rédaction initiale, car les risques sont réels et peuvent saper la confiance de nos concitoyens dans le SNDS, entravant ainsi le plein déploiement de ses capacités.

La commission a adopté cet article sans modification.

La commission des affaires sociales a adopté la proposition de loi ainsi modifiée.

¹ Rapport d'information n° 708 (2020-2021) de Mmes Annie Delmont-Koropoulis et Véronique Guillotin fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 23 juin 2021.

EXAMEN EN COMMISSION

Réunie le mercredi 16 février 2022, sous la présidence de Mme Catherine Deroche, présidente, la commission examine le rapport de Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure, sur la proposition de loi n° 223 (2021-2022) relative à l'innovation en santé.

Mme Catherine Deroche, présidente. – Nous en arrivons à l'examen du rapport et du texte de la commission sur la proposition de loi relative à l'innovation en santé.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – La proposition de loi relative à l'innovation en santé est dense. Tout d'abord, il me revient de vous proposer un périmètre pour l'application des irrecevabilités au titre de l'article 45 de la Constitution. Je considère qu'il comprend toutes dispositions relatives aux règles encadrant les essais cliniques et à l'évaluation éthique de la recherche en santé, aux objectifs, aux principes et aux moyens de la politique de recherche en santé, aux mécanismes de fixation des prix et du remboursement des médicaments innovants, et aux données de santé.

En revanche, j'estime que ne présenteraient pas de lien, même indirect, avec le texte déposé, tous amendements relatifs à l'évaluation de la recherche dépourvue de lien avec la santé, aux composantes sectorielles de la politique de santé publique, à la politique du médicament d'une manière générale, ou aux données personnelles n'ayant pas le caractère de données de santé. De tels amendements seraient donc déclarés irrecevables au titre de l'article 45 de la Constitution.

Vous connaissez le contexte de cette proposition de loi, puisque Véronique Guillotin et moi-même vous l'avions présenté en juin dernier avec notre rapport d'information dressant le bilan du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) de 2018 et préparant son édition 2021. Le constat que nous faisons était celui du déclassement de notre pays dans le développement et la production de thérapies innovantes en dépit de ses qualités académiques, industrielles et de recherche.

Afin d'apporter notre pierre à la reconstruction de l'appareil d'innovation en santé, cette proposition de loi, que j'ai cosignée avec la présidente Catherine Deroche, reprend certaines recommandations que nous avons formulées séparément en 2019 et en 2020, ainsi que celles qui sont issues des derniers travaux de la commission.

J'ai en outre auditionné près d'une soixantaine de personnes reflétant la richesse de l'écosystème de la recherche en santé : acteurs de la recherche académique, industriels du médicament, spécialistes des traitements innovants en oncologie ou en pédiatrie, autorités de régulation, entrepreneurs des biotechnologies, etc.

Les articles 1^{er} à 10 sont relatifs à l'évaluation éthique des recherches conduites dans le domaine de la santé.

L'article 1^{er} précise les dispositions relatives aux essais cliniques en ambulatoire. Il permet au promoteur d'une recherche de désigner des coordonnateurs par « site ou territoire », plutôt que par lieu de recherche, et clarifie les dispositions relatives aux recherches menées au domicile des patients. Je vous proposerai un amendement précisant que le recours à la télémédecine est possible lorsque les patients sont suivis à domicile, et tendant à remédier au problème du transport des enfants atteints de pathologies rares vers les centres spécialisés, peu nombreux et mal répartis.

L'article 2 renomme les comités de protection des personnes (CPP) afin d'introduire la notion d'éthique, conformément à ce qui se pratique chez nos voisins et à ce que préconisait l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) en 2014. Les CPP seraient ainsi appelés « comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes » (Cerpp).

L'article 3 visait, afin de garantir aux comités les moyens matériels nécessaires à l'exercice de leurs missions, à les rattacher systématiquement à un centre hospitalier universitaire (CHU). Je vous proposerai d'élargir ce rattachement aux centres hospitaliers et aux établissements de santé publics et privés d'intérêt collectif, par exemple les centres de lutte contre le cancer. Je vous propose également que certains CPP soient spécialisés en pédiatrie et en maladies rares, compétences dont la bonne identification soutiendra le développement des recherches.

L'article 4 renomme la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) en « commission nationale des recherches en santé ». Elle serait chargée d'établir un référentiel commun à tous les comités d'évaluation des recherches et non aux seuls CPP, d'établir un annuaire des experts mobilisables, de proposer des formations aux membres des comités, et d'abriter un déontologue chargé de prévenir les conflits d'intérêts. Je vous proposerai de dispenser la commission de statuer en formation de recours sur les demandes de second examen des dossiers.

L'article 5 précise les modalités d'évaluation périodique des comités par les agences régionales de santé (ARS), selon une procédure établie par la Haute Autorité de santé (HAS) et par la commission nationale.

L'article 6 s'attaque à un problème épineux : les CPP sont aujourd'hui engorgés, notamment en raison de la forte croissance des dossiers de recherches non interventionnelles, dits aussi « RIPH 3 », car il s'agit de la troisième catégorie des recherches impliquant la personne humaine définie par la loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé. Dans le rapport de juin dernier, Véronique Guillotin et moi-même proposons de transférer ces dossiers à un comité d'éthique spécialisé. L'IGAS formulait déjà une proposition analogue en 2014.

Les auditions m'ont toutefois conduit à reconsidérer le problème. Peu d'interlocuteurs semblent croire à la solution du comité unique spécialisé, pour des raisons tenant à son volume d'activité attendu et au risque de concentration des conflits d'intérêts.

Je reste par ailleurs sceptique sur la solution proposée par le député Cyrille Isaac-Sibille lors de l'examen de la dernière loi de financement de la sécurité sociale consistant à créer un système parallèle à celui des CPP. Dans son amendement, adopté, mais censuré par le Conseil constitutionnel, les dossiers RIPH 3 étaient ainsi soumis à des comités d'éthique locaux coiffés de leur propre commission nationale de coordination et de recours. Une telle solution manque de légèreté.

Aussi, autorisons les CPP à déléguer l'examen des RIPH 3 aux comités d'éthique de la recherche (CER). Actuellement, ces derniers sont consultatifs et logés dans les universités. Ils examinent les recherches n'impliquant pas la personne humaine au sens de la loi Jardé, qui peuvent concerner la santé, mais aussi les sciences de l'homme. Si certains, dans les CER, sont aussi membres de CPP, les deux mondes s'ignorent largement. Pourquoi ne pas prévoir un partage, sans priver les CPP de leur compétence, d'une matière commune, définie comme sans risque pour les personnes se prêtant à la recherche ? Beaucoup d'auditions ont porté sur ce sujet et nous avons recherché un compromis.

Cela exigera certes de porter les CER au niveau de compétences exigé pour ce type de recherches. Or, conférer une base légale et mieux encadrer la création, le fonctionnement et l'évaluation des CER est l'objet de l'article 9. De même, c'était un objectif de l'article 4, qui rendait la CNRIPH compétente pour chapeauter « les pratiques » des CER aussi bien que des CPP. Bref, autoriser les CER – renommés comités d'évaluation éthique de la recherche – à examiner les RIPH 3 consiste moins à modifier l'équilibre de la loi Jardé qu'à autoriser un nouvel acteur à venir prêter main-forte dans le périmètre que cette loi a délimité, et à favoriser les échanges de bonnes pratiques.

Cependant, simplifier l'examen des dossiers ne garantit pas une pleine vigueur aux comités, qui dépendent largement du goût de leurs membres pour le travail bénévole. Les articles 8 et 10 prévoient donc la valorisation de cette activité dans la carrière des universitaires et praticiens hospitaliers, et simplifient le versement des indemnités aux rapporteurs experts et aux membres des comités par le recours au chèque emploi service universel.

Je vous proposerai en outre de voter un amendement, déjà adopté par le Sénat sur proposition du Gouvernement dans la loi de programmation de la recherche, mais censuré par le Conseil constitutionnel pour des raisons de procédure, tendant à simplifier les démarches des promoteurs de recherches lorsque celles-ci nécessitent des importations ou des exportations d'échantillons biologiques issus du corps humain.

Les articles 11 à 13 visent à faire du développement de la médecine personnalisée un objectif commun aux politiques de recherche et de santé publique.

En accord avec la préoccupation de développer l'innovation en santé sur notre territoire qui parcourt cette proposition de loi, l'article 11 prévoit que la politique nationale de recherche et la recherche publique concourent au renforcement de la souveraineté et de la sécurité sanitaire, ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie.

Pour améliorer la qualité de prise en charge, classée par l'article 12 parmi les objectifs de la politique de santé, la médecine personnalisée, désormais définie comme l'adaptation des actions de prévention et des stratégies diagnostiques et thérapeutiques aux spécificités du patient et de l'affection, serait un puissant adjuvant. Certains la connaissent sous le terme de « médecine de précision » ou de « médecine 4P », ou « 5P ».

Son développement s'appuierait sur la recherche appliquée en santé, également définie par l'article 12, ainsi sur des volets spécifiques au sein de la stratégie nationale de santé et de la stratégie nationale de recherche, comme le prévoit l'article 13.

L'article 14 vise à mieux prendre en charge le diagnostic d'un cancer. De tels actes sont aujourd'hui financés par le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), enveloppe fermée au sein de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (Ondam) et rendue trop étroite par les progrès du séquençage de nouvelle génération. Issu des réflexions que j'ai pu avoir avec Dominique Stoppa-Lyonnet, professeur de génétique et ancienne membre du Comité consultatif national d'éthique (CCNE), cet article consiste à prendre en charge forfaitairement la recherche de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques ou théranostiques pour tout nouveau cancer diagnostiqué chez un patient.

L'article 15 confie à la HAS une mission de veille et de prospective que la future agence de l'innovation en santé exercera peut-être, mais qu'il n'est pas inutile en attendant d'inscrire dans la loi. Il assouplit en outre l'organisation de la HAS.

Les articles 16 et 18 favorisent l'accès des patients aux médicaments innovants. Le premier prévoit, à titre expérimental, que le Comité économique des produits de santé (CEPS) pourra fonder le prix d'un médicament innovant, dont l'amélioration du service médical rendu est par hypothèse difficile à mesurer par comparaison avec un autre, sur le critère nouveau de sa « valeur thérapeutique relative ». Ce critère serait soumis à des réévaluations périodiques en fonction des données de vie réelle collectées. Le second précise que l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu des médicaments innovants tient compte des données en vie réelle en complément des résultats des essais cliniques des industriels.

La dernière partie du texte est relative aux données de santé.

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou les exploitants d'un traitement peuvent avoir besoin, pour évaluer son efficacité en vie réelle, d'accéder aux données de santé du système national des données de santé (SNDS) : si l'accès des industriels à ces données précieuses est déjà en partie permis sous certaines conditions, l'article 20 vise à mieux l'encadrer et à le conditionner à la remise annuelle à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'une étude évaluant les effets de la prescription des produits.

Pour s'assurer du respect de la finalité scientifique des recherches conduites dans ce cadre, je vous proposerai de conditionner l'accès à ces données à la validation d'un protocole de recherche par le comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé. Je vous proposerai aussi de garantir que l'étude remise à l'ANSM évalue bien l'efficacité du traitement.

Les articles 21 et 22, enfin, renforcent les garanties des citoyens-patients quant à l'usage de leurs données personnelles de santé. L'article 21 interdit l'usage de ces données par les organismes complémentaires à des fins de sélection des risques. Je vous en proposerai une nouvelle rédaction, permettant d'étendre l'application de l'une des finalités interdites existant pour l'usage des données du SNDS à l'ensemble des données personnelles de santé.

L'article 22 vise à sécuriser le stockage des données en santé en réservant leur hébergement et leur gestion à des opérateurs relevant exclusivement de la juridiction de l'Union européenne (UE). Certes, il n'existe pas encore de solution technique souveraine à même de remplacer Microsoft Azure, auquel la plateforme des données de santé a recouru pour héberger et gérer les données de santé du SNDS.

C'est d'ailleurs la raison pour laquelle le Conseil d'État a permis de conserver cette solution, malgré les conditions contestables dans lesquelles a été décidé le recours à Microsoft et les risques de transfert des données personnelles vers les États-Unis, mis en exergue par la jurisprudence Schrems II et confirmés par plusieurs avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

J'estime toutefois nécessaire, à ce stade de la discussion, de conserver cet article dans sa rédaction actuelle : les risques sont réels et ils peuvent saper la confiance de nos concitoyens dans le SNDS, entravant ainsi le plein déploiement de ses capacités, en particulier au bénéfice de l'innovation en santé.

Vous le voyez, ce texte tend, dans un format réduit, à lever un certain nombre de freins à l'innovation en santé, dans le souci de soutenir l'ensemble de l'écosystème. Puisse-t-il bénéficier de la navette pour être amélioré, et profiter à la recherche et à notre pays dans son ensemble.

EXAMEN DES ARTICLES

Article 1^{er}

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. - L'amendement COM-14 précise l'article 1^{er} pour faciliter la réalisation d'essais cliniques. Tout d'abord, il reformule la précision relative au domicile des patients, et ajoute que les essais cliniques conduits en ambulatoire pourront impliquer des actes de télémédecine.

Il a aussi pour objet de remédier au délicat problème du transport d'enfants atteints de pathologies pour lesquelles les essais cliniques ne se tiennent que dans des centres très spécialisés et donc peu nombreux et mal répartis sur le territoire - tels, par exemple, les sept centres labellisés par l'Institut national du cancer (INCa) de phase précoce compétents en pédiatrie - en prévoyant que l'agence régionale de santé définit les modalités de leur transport sanitaire.

L'amendement COM-14 est adopté.

L'article 1^{er} est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 2

L'article 2 est adopté sans modification.

Article 3

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-15 maintient la nouvelle dénomination des « comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes » en remplacement des CPP. Toutefois, il supprime l'avis du directeur général de l'ANSM avant agrément du ministre de la santé, car une telle mission n'est pas du ressort de l'agence.

L'amendement impose aussi une spécialisation de certains Cerpp en pédiatrie et en maladies rares, ce que proposait Élisabeth Doineau. Cela favorisera le développement d'essais cliniques dans ces domaines très spécialisés, sans pour autant déroger au principe général du tirage au sort pour l'examen des dossiers.

L'amendement COM-15 est adopté.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-37 précise la notion de rattachement des comités en préservant l'actuelle diversité des modes d'hébergement des comités, sans porter atteinte à leur indépendance, et vise à encourager leur hébergement dans des établissements qui leur fourniront les moyens de fonctionner.

Les amendements identiques COM-1 rectifié et COM-5 rectifié sont satisfaits par mon amendement, qui précise que les comités sont rattachés à des établissements publics ou des établissements de santé publics ou privés d'intérêt collectif – catégorie dont relèvent les centres de lutte contre le cancer qu'ils prévoient.

L'amendement COM-37 est adopté ; les amendements COM-1 rectifié et COM-5 rectifié deviennent sans objet.

L'article 3 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 4

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-34 supprime l'avis de l'ANSM sur le référentiel de l'évaluation éthique des projets de recherche, parce que cela sort de son domaine de compétence.

L'amendement COM-34 est adopté.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-9 précise que les experts rassemblés dans l'annuaire tenu par la CNRIPH sont agréés par le ministère de la santé. Son emplacement n'est sans doute pas le bon, car les règles de recours aux experts figurent dans la partie réglementaire du code de la santé publique.

En outre, l'instance collégiale qui seule se prononce, le CPP, est bien titulaire d'un agrément du ministre, et les règles de prévention des conflits d'intérêts s'appliquent aussi aux experts extérieurs. Avis défavorable à défaut d'un retrait.

L'amendement COM-9 est retiré.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L’amendement COM-35 précise que les formations proposées par la commission nationale de la recherche en santé s’adresseront aussi aux membres des comités d’évaluation éthique de la recherche.

L’amendement COM-35 est adopté.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L’amendement COM-36 supprime le rôle de formation de recours confié à la commission nationale en cas de demande de second examen. Celle-ci n’en a en effet pas les moyens.

Le code de la santé publique prévoit en outre, à l’article L. 1123-6, que, en cas d’avis défavorable, le promoteur peut demander au ministre chargé de la santé de soumettre le projet pour un second examen à un autre comité.

L’amendement COM-36 est adopté.

L’article 4 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 5

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L’amendement COM-16 remplace l’Agence nationale de sécurité du médicament par la HAS dans le rôle de définition de la procédure d’évaluation du fonctionnement des Cerpp, en lien avec la commission nationale.

L’amendement COM-16 est adopté.

L’article 5 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 6

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L’amendement COM-10 supprime la procédure d’externalisation des RIPH 3 à un comité d’éthique spécialisé et restreint l’hypothèse dite *fast track* de l’examen rapide des dossiers de recherche au cas d’état d’urgence sanitaire. Mon amendement COM-27 peut satisfaire la première partie de cet amendement en proposant une troisième voie.

Sur le second point, la rédaction de l’article 6 semble suffisamment précise. Du reste, une telle situation peut précéder la déclaration de l’état d’urgence sanitaire à proprement parler, et attendre la déclaration de l’état d’urgence par les deux chambres du Parlement peut faire perdre du temps. Avis défavorable à cet amendement COM-10.

Mon amendement COM-27 simplifie le mécanisme d’externalisation des RIPH 3. Les CPP pourront déléguer l’examen des dossiers de RIPH 3 qu’ils reçoivent aux comités d’éthique de la recherche. Le principe de la soumission de tels projets sans risque à un CPP choisi aléatoirement serait donc maintenu, mais l’aiguillage des dossiers moins complexes vers d’autres organes d’évaluation serait rendu possible.

Mme Catherine Deroche, présidente. – En d’autres termes, nous maintenons ce que sont les CPP, mais leur permettons de déléguer à des CER.

Mme Michelle Meunier. – Quelle est l’articulation avec les espaces de réflexion éthique régionaux (ERER) ?

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Ces espaces ne sont pas tournés vers la recherche, contrairement aux CER.

L’amendement COM-10 n’est pas adopté.

L’amendement COM-27 est adopté.

L’article 6 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 7

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Le règlement européen 536/2014 portant sur les essais cliniques des médicaments, adopté en mai 2014 et entré en vigueur le 31 janvier 2022, prévoit un point d’entrée unique pour les demandes et les autorisations d’essais cliniques des 27 États membres de l’Union européenne avec le portail *Clinical Trial Information System* (CTIS). L’article 7 en devient sans objet, d’où mon amendement COM-17 de suppression.

L’amendement COM-17 est adopté.

L’article 7 est supprimé.

Article 8

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L’amendement COM-19 tient compte de la réécriture de l’article 6.

L’amendement COM-19 est adopté.

L’article 8 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 9

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L’amendement COM-28 renomme le chapitre du code de la santé publique consacré aux comités d’évaluation éthique de la recherche et dispose que les recherches en santé hors loi Jardé font l’objet d’une évaluation par ces comités.

L’amendement COM-28 est adopté.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – La proposition de loi plaçait les comités d’évaluation éthique de la recherche sous la tutelle du ministre de la santé. Puisque ces comités, le plus souvent logés dans des universités, n’ont pas vocation à examiner exclusivement des recherches en santé, l’amendement COM-30 leur ajoute la tutelle du ministre de la recherche.

M. René-Paul Savary. – Ne devrait-on pas séparer ce qui relève de la recherche en santé de la recherche universitaire en général, afin d'éviter une double tutelle ?

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Il ne s'agit que d'une question d'agrément du ministère.

L'amendement COM-30 est adopté.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Cet amendement COM-29 complète les dispositions relatives aux comités d'évaluation éthique de la recherche pour tirer les conséquences de la nouvelle version de l'article 6, qui préserve le principe du guichet unique et la classification issue de la loi Jardé tout en visant à désengorger les CPP.

L'amendement COM-29 est adopté.

L'article 9 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 10

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-11 supprime l'article 10, qui simplifie les modalités de versement des indemnités versées aux rapporteurs experts et aux membres des CPP par le recours au chèque emploi service universel. Cet article reprend une proposition conforme aux recommandations de l'IGAS et du contrôle général économique et financier, et ne fait qu'introduire une possibilité, pas une obligation. Avis défavorable.

Mme Émilienne Poumirol. – Il semble pourtant que la création d'une fonction d'agent comptable unique a résolu un certain nombre de problèmes.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Certes, mais il faut prendre en compte les différentes possibilités d'indemnisation des membres des comités, sous réserve d'éléments complémentaires qui pourraient nous parvenir avant la séance publique.

M. Alain Milon. – C'est l'État qui indemnise. Nous avons voté des amendements sur les conflits d'intérêts. Y en a-t-il s'agissant de ces rémunérations ?

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Non, ce n'est qu'un simple défraiement. Un vrai conflit d'intérêts aurait lieu si les laboratoires payaient.

Mme Catherine Deroche, présidente. – Il s'agit plutôt d'une forme d'indemnisation, en raison des frais, que d'une rémunération.

L'amendement COM-11 n'est pas adopté.

L'article 10 est adopté sans modification.

Après l'article 10

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-20, qui a déjà été déposé par le Gouvernement et adopté par le Sénat lors de l'examen du projet de loi de programmation de la recherche de décembre 2020, mais censuré par le Conseil constitutionnel, vise à simplifier les démarches administratives des promoteurs de recherches impliquant la personne humaine (RIPH) dans les cas où ces recherches nécessitent des importations ou exportations d'éléments issus du corps humain dans un but scientifique.

L'amendement COM-20 est adopté et devient article additionnel.

Article 11

L'amendement rédactionnel COM-22 est adopté, de même que l'amendement de coordination COM-23.

L'article 11 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 12

L'article 12 est adopté sans modification.

Article 13

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-24 vise à éviter une répétition inutile dans l'article L. 111-6 du code de la recherche, que l'article 13 modifie.

L'amendement COM-24 est adopté.

L'article 13 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 14

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-8 rectifié précise que le forfait de dépistage d'un cancer « peut être utilisé à tout moment » dans le parcours du patient. Mais sa rédaction rend son interprétation difficile. Retrait sinon avis défavorable.

L'amendement COM-8 rectifié n'est pas adopté.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-2 rectifié vise à rendre possible l'inscription dans l'espace numérique de santé des résultats de tests de dépistage de cancer. L'idée est intéressante, toutefois il conviendrait de demander l'autorisation du patient. Je vous invite éventuellement à modifier la rédaction en vue de la séance. En attendant, j'émet un avis défavorable à cet amendement, ainsi qu'à l'amendement COM-6 rectifié pour les mêmes raisons.

L'amendement COM-2 rectifié n'est pas adopté, non plus que l'amendement COM-6 rectifié.

L'article 14 est adopté sans modification.

Article 15

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Mon amendement COM-21 tend à supprimer non pas la fonction de veille prospective, qu'il est ici proposé de confier à la HAS, mais la mention selon laquelle cette fonction « vise à évaluer » l'impact des produits innovants selon une multitude de dimensions : la formulation est ambiguë, et il n'entre de toute façon pas dans les compétences de la Haute Autorité d'embrasser toutes ces dimensions.

L'amendement COM-21 est adopté.

L'article 15 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 16

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-4 rectifié vise à réécrire l'article 16, afin notamment de substituer la notion d' « amélioration du service médical rendu conditionnelle » à celle de « valeur thérapeutique relative ». Le débat est essentiellement lexical, car le dispositif reste au fond le même. Retrait sinon avis défavorable. Je préfère maintenir le terme de « valeur thérapeutique relative » (VTR), car il renvoie à un débat désormais un peu ancien et assez complexe relatif au mode d'évaluation de la valeur des médicaments innovants, cette notion de VTR étant appelée par la plupart des acteurs de l'écosystème à remplacer à la fois le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu.

L'amendement COM-4 rectifié n'est pas adopté.

L'amendement rédactionnel COM-33 est adopté.

L'article 16 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 17

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-18 tend à supprimer l'article 17 qui est devenu sans objet, car le décret du 9 décembre 2021 permet depuis le 1^{er} janvier 2022 l'inscription sur la liste en sus de spécialités pharmaceutiques avec une ASMR IV.

L'amendement COM-18 est adopté.

L'article 17 est supprimé.

Article 18

L'amendement rédactionnel COM-31 est adopté ; l'amendement COM-12 devient sans objet.

L'article 18 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Après l'article 18

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-32 étend aux hypothèses d'accès précoce et d'accès compassionnel le principe, déjà posé à l'article L. 1121-3 pour les recherches impliquant la personne humaine, d'une dérogation au secret médical pour les attachés de recherche clinique chargés de contrôler la qualité des données, en échange de leur soumission au secret professionnel. Ce personnel, mandaté par le laboratoire, pourra donc être davantage mobilisé que les professionnels de santé pour faire remonter les données utiles, libérant ainsi du temps de travail aux soignants.

Mme Catherine Deroche, présidente. – Je m'étais interrogée sur l'opportunité de confier à ces « attachés de recherche clinique », mandatés par les laboratoires, cette mission. Mais il s'agit d'une demande de la HAS.

Mme Émilienne Poumirol. – Ainsi que de l'INCa. L'enjeu est de décharger les chercheurs de ce temps passé en paperasserie. Ces attachés doivent être soumis au secret professionnel.

Mme Catherine Deroche, présidente. – Nous avons pu constater en effet lors d'un déplacement au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) l'importance du temps passé par les chercheurs en tâches administratives.

L'amendement COM-32 est adopté et devient article additionnel.

Article 19

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-13 tend à supprimer l'objectif de promotion du rôle de chaque personne dans la protection et l'amélioration de sa santé dévolu à l'espace numérique de santé. Avis favorable sous réserve de l'adoption du sous-amendement rédactionnel COM-38.

Le sous-amendement COM-38 est adopté. L'amendement COM-13, ainsi sous-amendé, est adopté.

L'article 19 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 20

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-25 vise deux objectifs. D'abord, l'étude de pharmacovigilance, telle qu'elle est prévue dans l'article 20, ne concerne que les effets indésirables d'un traitement, mais ne s'intéresse pas à son efficacité. Pour éviter toute confusion, il paraît nécessaire de supprimer cette précision restrictive. Ainsi, l'accès aux données du système national des données de santé pour évaluer l'efficacité d'un traitement de vie réelle serait conditionné à la remise annuelle à l'ANSM d'une étude évaluant les effets de la prescription du produit évalué. La formulation retenue permet ainsi de s'assurer que l'étude remise à l'ANSM porte à la fois sur la pharmacovigilance, et donc sur la tolérance du patient au traitement, – et sur son efficacité.

Ensuite, l'amendement vise à conditionner l'accès aux données du SNDS pour évaluer l'efficacité en vie réelle d'un traitement au respect d'un protocole de recherche dont la finalité scientifique est évaluée par le comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES). Il me semble en effet que ce comité indépendant, qui peut déjà se saisir ou être saisi sur le caractère d'intérêt public que présentent les traitements automatisés de données à caractère personnel dont la finalité est, ou devient, la recherche ou les études dans le domaine de la santé, est le plus approprié pour valider le protocole de recherche du titulaire de l'AMM ou de l'exploitant du traitement. On ne saurait d'ailleurs autoriser l'accès à une base de données aussi précieuse que le SNDS sans une contrepartie minimale. L'application du principe de transparence est en effet le corollaire incontournable du plein déploiement du potentiel des données du SNDS pour favoriser les recherches sur les traitements innovants.

Mme Catherine Deroche, présidente. – Cela ne risque-t-il pas de complexifier la recherche ?

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Il convient de vérifier l'intérêt scientifique du projet avant d'autoriser l'accès au SNDS, ne serait-ce que pour éviter d'encombrer ce dernier.

L'amendement COM-25 est adopté.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Les amendements identiques COM-3 rectifié et COM-7 rectifié, qui prévoient une mise à jour trimestrielle des données du système national des données de santé, ne semblent pas nécessaires au regard des efforts déjà réalisés par la plateforme des données de santé pour mettre à jour les données. En effet, pour ce qui concerne la base de données individuelles des bénéficiaires (DCIR), les données du SNDS sont remontées tous les mois.

En ce qui concerne les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), on peut distinguer les données infra-annuelles qui sont remontées d'abord en un premier lot au mois de juin, puis, par la suite, chaque mois, et les données *fast track* qui, jusqu'à récemment, faisaient l'objet d'une remontée hebdomadaire. Néanmoins, ce dispositif a depuis été remplacé par le dispositif dit TAE, mis en place depuis juillet 2020, qui donne lieu à une remontée mensuelle. Avis défavorable.

M. René-Paul Savary. – Est-ce que cela fonctionne réellement sur le terrain ?

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Oui, si l'on en croit la directrice de la plateforme des données de santé.

M. René-Paul Savary. – Ces amendements se fondent sur des remontées de terrain. Nous devons être vigilants à l'avenir sur ce point.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Nous avons interrogé spécifiquement la directrice sur ce point qui nous a adressé une réponse écrite.

Les amendements COM-3 rectifié et COM-7 rectifié ne sont pas adoptés.

L'article 20 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 21

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – L'amendement COM-26 vise à réécrire l'article, avec deux objectifs. D'une part, il tend à opérer une clarification rédactionnelle au 3° de l'article 65 de la loi du 6 janvier 1978. D'autre part, et surtout, il prévoit que, par parallélisme avec l'article L. 1461-1 du code de la santé publique relatif aux données du SNDS, les données concernant la santé des personnes et traitées pour la prise en charge des prestations par les organismes d'assurance maladie complémentaire ne pourraient être utilisées avec pour finalité l'exclusion de garantie des contrats d'assurance et la modification de cotisations ou de primes d'assurance d'un individu selon son état de santé, ou d'un groupe d'individus présentant un même risque. Cet amendement précise ainsi plus clairement le concept de sélection des risques contenu dans l'article originel. De plus, il en améliore la rédaction initiale, qui aurait empêché des organismes comme les mutuelles de mettre en œuvre les mesures de prévention qu'elles mènent déjà et d'assurer des remboursements différenciés dans le cadre du 100 % santé – c'est le cas, par exemple, des prothèses dentaires pour lesquelles il faut préciser aux organismes complémentaires si elles sont situées sur les dents visibles ou sur les dents invisibles pour savoir si elles doivent être remboursées entièrement ou non. Enfin, l'espace numérique de santé ne doit pas devenir une proie pour les assurances.

L'amendement COM-26 est adopté.

L'article 21 est adopté dans la rédaction issue des travaux de la commission.

Article 22

M. Jean Sol. – Que pensez-vous du recours au système Azure, géré par Microsoft, pour héberger les données de santé ? Je sais que le Conseil d'État a rendu un avis, mais cette solution me semble éminemment contestable.

Mme Annie Delmont-Koropoulis, rapporteure. – Les données de santé françaises sont aujourd'hui bien hébergées en Europe. La CNIL est très claire sur le sujet : en raison de certaines dispositions du droit américain, l'utilisation d'une solution fournie par Microsoft, entreprise placée sous juridiction américaine, entraîne un risque de transfert de données personnelles de santé vers les États-Unis. Elle s'appuie notamment sur l'arrêt *Schrems II* de la Cour de justice de l'Union européenne du 16 juillet 2020, selon lequel le caractère extraterritorial de la législation américaine ne permet pas de garantir un niveau de protection des données de citoyens européens équivalent à celui assuré par le règlement général sur la protection des données (RGPD). Le Conseil d'État a également souligné, dans une ordonnance du 13 octobre 2020, le risque de transferts de données personnelles vers les États-Unis ; mais en raison de l'intérêt public qui s'attache au maintien d'un outil de gestion de données – en particulier dans le cadre de la crise sanitaire –, il a estimé que le maintien du contrat avec Microsoft, à condition qu'il soit entouré de garanties supplémentaires, n'était pas illégal. Ces garanties ont été incluses par un arrêté du 9 octobre 2020 selon lequel aucun transfert de données à caractère personnel ne peut être réalisé en dehors de l'Union européenne.

Il paraît très improbable de trouver à court terme une solution européenne de gestion propre à assurer notre sécurité en matière de stockage de données de santé. Mais à ce stade de la discussion parlementaire, il est politiquement important de réaffirmer cet impératif, et de pousser le Gouvernement à s'expliquer sur le sujet : quelles sont les conditions qui ont entouré la conclusion du contrat, sans appel d'offre préalable, avec Microsoft en avril 2020 ? Où en sont les démarches engagées par le Gouvernement pour nous permettre de nous conformer à l'esprit de la jurisprudence *Schrems II* ? Il n'est pas suffisant d'affirmer que « les États-Unis n'auraient aucun intérêt à récupérer ces données ». Il y va de la confiance que nos concitoyens peuvent accorder au système national des données de santé. Je vous propose d'interroger le ministre sur ce point en séance.

Mme Catherine Deroche, présidente. – Nous devons réaffirmer notre volonté de trouver un hébergeur européen.

L'article 22 est adopté sans modification.

Article 23

L'article 23 est adopté sans modification.

La proposition de loi est adoptée dans la rédaction issue des travaux de la commission.

TABLEAU DES SORTS

Auteur	N°	Objet	Sort de l'amendement
TITRE I^{er} : Développer la recherche en santé			
Chapitre I^{er} : Renover l'évaluation éthique de la recherche en santé			
Article 1^{er} Assouplissement des conditions d'organisation d'essais cliniques en ambulatoire			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	14	Possibilité de réalisation d'actes de télémédecine sur les essais cliniques en ambulatoire et facilitation du transport des enfants vers des centres spécialisés	Adopté
Article 3 Agrément des comités de protection des personnes			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	15	Suppression de l'avis du directeur général de l'ANSM avant agrément des CERPP et spécialisation de certains d'entre eux en pédiatrie et maladies rares	Adopté
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	37	Rattachement des CERPP aux établissements publics, établissements publics de santé et établissements de santé privés d'intérêt collectif	Adopté
Mme LASSARADE	1 rect.	Rattachement des CPP aux centres de lutte contre le cancer	Rejeté
Mme GUILLOTIN	5 rect.	Rattachement des CPP aux centres de lutte contre le cancer	Rejeté
Article 4 Missions de la commission nationale de la recherche impliquant la personne humaine			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	34	Suppression de l'avis de l'ANSM sur le référentiel de l'évaluation éthique des projets de recherche	Adopté
Mme POUMIROL	9	Agrément des experts rassemblés dans l'annuaire tenu par la CNRIPH	Retiré
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	35	Extension des formations proposées par la commission nationale de la recherche en santé aux membres des comités d'évaluation éthique de la recherche	Adopté

Auteur	N°	Objet	Sort de l'amendement
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	36	Suppression du rôle de formation de recours confié à la commission nationale de la recherche en santé	Adopté
Article 5 Financement et évaluation des comités de protection des personnes			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	16	Remplacement de l'ANSM par la HAS pour la définition de la procédure d'évaluation du fonctionnement des CERPP	Adopté
Article 6 Modalités d'examen des projets de recherche non interventionnelle			
Mme POUMIROL	10	Suppression du comité d'éthique des recherches non interventionnelles et restriction de la fast-track aux situations d'état d'urgence sanitaire	Rejeté
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	27	Simplification de l'externalisation des RIPH 3	Adopté
Article 7 Portails national et européen pour la soumission et le traitement des projets de recherche			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	17	Suppression de l'article	Adopté
Article 8 Valorisation dans leur carrière de la participation des membres et personnels au fonctionnement des comités de protection des personnes			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	19	Coordination avec les modifications apportées à l'article 6	Adopté
Article 9 Création d'un statut pour les comités d'éthique chargés d'évaluer les projets de recherche en santé sans finalité biologique ou médicale			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	28	Évaluation des recherches n'impliquant pas la personne humaine par les comités d'évaluation éthique de la recherche	Adopté
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	30	Ajout de la tutelle du ministre de la recherche sur les comités d'évaluation éthique de la recherche	Adopté
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	29	Coordination avec les modifications apportées à l'article 6	Adopté

Auteur	N°	Objet	Sort de l'amendement
Article 10 Simplification des modalités de versement des indemnités attribuées aux rapporteurs experts et aux membres des comités de protection des personnes			
Mme POUMIROL	11	Suppression de la possibilité du recours au CESU pour les membres des comités	Rejeté
Article additionnel après l'article 10			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	20	Simplification des démarches des promoteurs de RIPH en cas d'exportation ou importation d'éléments issus du corps humain	Adopté
Chapitre II : Favoriser le développement de la recherche dans le domaine de la médecine personnalisée			
Article 11 Inscription d'objectifs d'ordre sanitaire dans le code de la recherche			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	22	Rédactionnel	Adopté
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	23	Coordination avec une ordonnance du 22 décembre 2021	Adopté
Article 13 Prise en compte de la médecine personnalisée par les stratégies nationales de recherche et de santé			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	24	Rédactionnel	Adopté
TITRE II : Favoriser l'accès des patients à l'innovation			
Article 14 Création d'un forfait de caractérisation d'un cancer			
Mme GUILLOTIN	8 rect.	Utilisation du forfait diagnostic cancer à tout moment dans le parcours du patient	Rejeté
Mme LASSARADE	2 rect.	Inscription des résultats de tests de biologie moléculaire dans l'espace de santé numérique	Rejeté
Mme GUILLOTIN	6 rect.	Inscription des résultats de tests de biologie moléculaire dans l'espace de santé numérique	Rejeté
Article 15 Enrichissement des missions et assouplissement de l'organisation de la Haute Autorité de santé			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteure	21	Précision du contenu de la fonction de veille prospective confiée à la HAS	Adopté

Auteur	N°	Objet	Sort de l'amendement
Article 16 Assise du prix du médicament sur la valeur thérapeutique relative			
Mme LASSARADE	4 rect.	Nouvelle rédaction du dispositif de l'article	Rejeté
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteuse	33	Rédactionnel	Adopté
Article 17 Accès à la liste en sus des médicaments présentant une amélioration du service médical rendu de niveau IV ou équivalent			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteuse	18	Suppression de l'article	Adopté
TITRE III : Renforcer le pilotage et la régulation des données de santé			
Article 18 Intégration des données de santé en vie réelle dans l'évaluation de l'ASMR des médicaments innovants			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteuse	31	Rédactionnel	Adopté
Mme POUMIROL	12	Correction rédactionnelle	Rejeté
Article additionnel après l'article 18			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteuse	32	Extension de la dérogation au secret médical pour les attachés de recherche clinique chargés de contrôler la qualité des données	Adopté
Article 19 Espace numérique de santé			
Mme POUMIROL	13	Suppression de l'objectif de promotion du rôle de chaque personne dans la protection et l'amélioration de sa santé dévolu à l'espace numérique de santé	Adopté avec modification
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteuse	38	Sous-amendement rédactionnel à l'amendement 13	Adopté
Article 20 Mise à disposition des données du système national des données de santé pour l'évaluation de l'efficacité en vie réelle des traitements			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteuse	25	Précision du contenu de l'étude remise à l'ANSM et validation d'un protocole de recherche conditionnant l'accès au SNDS pour l'évaluation de traitements en vie réelle	Adopté

Auteur	N°	Objet	Sort de l'amendement
Mme LASSARADE	3 rect.	Mise à jour trimestrielle des données du système national des données de santé	Rejeté
Mme GUILLOTIN	7 rect.	Mise à jour trimestrielle des données du système national des données de santé	Rejeté
Article 21 Interdiction d'utilisation des données de santé par les organismes complémentaires à des fins autres que le remboursement des soins			
Mme DELMONT-KOROPOULIS, rapporteuse	26	Rédaction complète	Adopté

RÈGLES RELATIVES À L'APPLICATION DE L'ARTICLE 45 DE LA CONSTITUTION ET DE L'ARTICLE 44 BIS, ALINÉA 3, DU RÈGLEMENT DU SÉNAT (« CAVALIERS »)

Si le premier alinéa de l'article 45 de la Constitution, depuis la révision du 23 juillet 2008, dispose que « *tout amendement est recevable en première lecture dès lors qu'il présente un lien, même indirect, avec le texte déposé ou transmis* », le Conseil constitutionnel estime que cette mention a eu pour effet de consolider, dans la Constitution, sa jurisprudence antérieure, reposant en particulier sur « *la nécessité pour un amendement de ne pas être dépourvu de tout lien avec l'objet du texte déposé sur le bureau de la première assemblée saisie* »¹.

De jurisprudence constante et en dépit de la mention du texte « transmis » dans la Constitution, le Conseil constitutionnel apprécie ainsi l'existence du lien par rapport au contenu précis des dispositions du texte initial, déposé sur le bureau de la première assemblée saisie².

Pour les lois ordinaires, le seul critère d'analyse est le lien matériel entre le texte initial et l'amendement, la modification de l'intitulé au cours de la navette restant sans effet sur la présence de « cavaliers » dans le texte³. Pour les lois organiques, le Conseil constitutionnel ajoute un second critère : il considère comme un « cavalier » toute disposition organique prise sur un fondement constitutionnel différent de celui sur lequel a été pris le texte initial⁴.

En application des articles 17 *bis* et 44 *bis* du Règlement du Sénat, il revient à la commission saisie au fond de se prononcer sur les irrecevabilités résultant de l'article 45 de la Constitution, étant précisé que le Conseil constitutionnel les soulève d'office lorsqu'il est saisi d'un texte de loi avant sa promulgation.

¹ Cf. commentaire de la décision n° 2010-617 DC du 9 novembre 2010 - Loi portant réforme des retraites.

² Cf. par exemple les décisions n° 2015-719 DC du 13 août 2015 - Loi portant adaptation de la procédure pénale au droit de l'Union européenne et n° 2016-738 DC du 10 novembre 2016 - Loi visant à renforcer la liberté, l'indépendance et le pluralisme des médias.

³ Décision n° 2007-546 DC du 25 janvier 2007 - Loi ratifiant l'ordonnance n° 2005-1040 du 26 août 2005 relative à l'organisation de certaines professions de santé et à la répression de l'usurpation de titres et de l'exercice illégal de ces professions et modifiant le code de la santé publique.

⁴ Décision n° 2020-802 DC du 30 juillet 2020 - Loi organique portant report de l'élection de six sénateurs représentant les Français établis hors de France et des élections partielles pour les députés et les sénateurs représentant les Français établis hors de France.

En application du *vademecum* sur l'application des irrecevabilités au titre de l'article 45 de la Constitution, adopté par la Conférence des Présidents, la commission des affaires sociales **a arrêté**, lors de sa réunion du mercredi 16 février 2022, **le périmètre indicatif de la proposition de loi n° 223 (2021-2022) relative à l'innovation en santé.**

Elle a considéré que **ce périmètre incluait** des dispositions relatives :

- aux règles encadrant les essais cliniques et à l'évaluation éthique de la recherche en santé ;

- aux objectifs, aux principes et aux moyens de la politique de recherche en santé ;

- aux mécanismes de fixation des prix et du remboursement des médicaments innovants ;

- aux données de santé.

En revanche, la commission a estimé que ne présentaient **pas de lien, même indirect, avec le texte déposé**, des amendements relatifs :

- à l'évaluation de la recherche dépourvue de lien avec la santé ;

- aux composantes sectorielles de la politique de santé publique ;

- à la politique du médicament en général ;

- aux données personnelles n'ayant pas le caractère de données de santé.

LISTE DES PERSONNES ENTENDUES

- **Les entreprises du médicament (Leem)**

Thomas Borel, directeur recherche, innovation, santé publique et engagement sociétal

Laurent Gainza, directeur des affaires publiques

Éric Baseilhac, directeur accès, économie et export

- **Roche France**

Frédéric Chassagnol, directeur Accès, affaires publiques & pharmaceutiques, directeur général délégué

Stanislas Cviklinski, directeur opérations cliniques

- **Alnylam France**

Antoine Barouky, directeur général

- **Amgen France**

Nathalie Varoqueaux, directrice médicale

Jean Philippe Alosi, directeur des affaires publiques

- **Pr Dominique Stoppa-Lyonnet**, cheffe du service de génétique médicale de l'Institut Curie

- **Institut national du cancer (INCa)**

Pr Norbert Ifrah, président

- **La ligue nationale contre le cancer**

Pr Daniel Nizri, président

Iris Pauporté, déléguée à la recherche

- **Unicancer**

Sophie Beaupère, déléguée générale

Michaël Canovas, directeur de cabinet et de la communication

- **Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH)**

Pierre-Henri Bertoye, président

Me David Simhon, vice-président

Dr Élisabeth Frija, membre

- **Conférence nationale des comités de protection des personnes (CNCP)**

Virginie Rage-Andrieu, présidente

Claire Bahans, vice présidente

Dr François Chapuis, vice-président

Timothy Perera, administrateur

Catherine Cornu, membre

- **Inserm**

Hélène Espérou, MD et responsable du pôle de recherche clinique

Anne-Sophie Etzol, chargée des relations institutionnelles

- **F-Crin (French Clinical Research Infrastructure Network)**

Pr Olivier Rascol, coordonnateur de l'infrastructure de recherche clinique

- **AP-HP - Direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI)**

Stéphanie Decoopman, directrice générale adjointe de l'AP-HP, directrice de la recherche clinique et de l'innovation

Serge Bureau, responsable du pôle promotion

Tara Duong, responsable du pôle transfert et innovation

- **Centre d'investigation clinique de Nantes**

Pr Jean-Noël Trochu, coordonnateur

- **Pr Patrick Rossignol**, auteur du rapport « Essais cliniques en contexte épidémique »

- **Direction générale de la santé (DGS)**

Hélène Monasse, sous-directrice Politique des produits de santé et qualité des pratiques et des soins

Anne Moulin, cheffe du bureau Qualité des pratiques et recherches biomédicales

Sonia Errard, adjointe à la cheffe de bureau qualité des pratiques et recherches biomédicales

- **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**

Christelle Ratignier-Carbonneil, directrice générale

Gwennaëlle Even, directrice adjointe de la direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic *in vitro*

Stéphane Vignot, conseiller médical et innovation de la direction Europe et innovation

- **Haute Autorité de santé (HAS)**

Dominique Le Guludec, présidente du Collège

Lise Alter, directrice de la direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation

- **Fédération des comités d'éthique de la recherche en France**

Yvonne Delevoye, présidente

Jacqueline Fagard, présidente d'honneur et membre du bureau

- **CERAPHP Centre**

Pr Marie-France Mamzer, présidente du CERAPHP Centre et du CPP Île-de-France

- **Comité d'éthique de la recherche de Paris-Saclay**

Bernadette Martins, présidente

- **Health Data Hub**

Stéphanie Combes, directrice

Nicolas Bellière, chef de cabinet

- **Comité économique des produits de santé (CEPS)**
 - Philippe Bouyoux**, président
 - Jean-Patrick Sales**, vice-président, section médicament

- **Association Imagine for Margo**
 - Patricia Blanc**, présidente fondatrice

- **Pr Gilles Vassal**, coordinateur du programme médico-scientifique pédiatrique de Gustave Roussy, président de Innovative Therapies for Children with Cancer in Europe

- **France Biotech**
 - Franck Mouthon**, président
 - David Caumartin**, vice-président
 - Olivier Chabanon**, délégué général
 - Frédéric Girard**, vice-président
 - Alexandre Regniault**, vice-président
 - Constance Montazel**, chargée des relations institutionnelles et affaires publiques

- **Transgene**
 - Dr Éric Quéméneur**, directeur général adjoint et directeur scientifique

- **Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE)**
 - Pr André Baruchel**, vice-président

- **Département de cancérologie de l'enfant et de l'adolescent - Institut Gustave Roussy**
 - Dr Christelle Dufour**, cheffe du département

LA LOI EN CONSTRUCTION

Pour naviguer dans les rédactions successives du texte, visualiser les apports de chaque assemblée, comprendre les impacts sur le droit en vigueur, le tableau synoptique de la loi en construction est disponible sur le site du Sénat à l'adresse suivante :

<http://www.senat.fr/dossier-legislatif/ppl21-223.html>