



Règlement européen "essais cliniques" et loi Jardé

F Lemaire
IMR_06 02 2015

De la loi Huriet (1988) à la loi de santé publique (2004)

- Laquelle transpose en droit national la directive européenne 2001/20/CE
- C'est la loi actuellement en vigueur

De la loi Huriet à la loi de santé publique de 2004 (1)

- abandon de la distinction recherche avec et sans **BID**; remplacée par balance risque/bénéfice
- procédure d'autorisation renforcée; vigilance contrôlée par l'AC (AFSSAPS)
- rôle central du promoteur (DRC)
- une procédure allégée pour les recherches sans risques (« **portant sur les soins courants** »); préfiguration du nouveau paradigme : les procédures « adaptées au risque »

De la loi Huriet à la loi de santé publique de 2004 (2)

- CPP: avis favorable obligatoire; parité médical/non médical; représentants des assoss'; périmètre élargi: soins courants, collections biologiques
- Vigilance: EIG (SUSARs): déclarer les **inattendus**; rapport annuel des **attendus**
- Inscription obligatoire dans un registre public

2008: le bilan des évolutions législatives de 2004

2008: le bilan des évolutions législatives de 2004

- **R. sur soins courants** : insuffisamment allégée (CNIL, coll. Biol.) ; mal comprise; périmètre trop restrictif
- **Recherches observationnelles (RNI)** : les CPP ne donnent pas d'avis; pb +++ de publication (avis éthique obligatoire pour la soumission aux revues internationales) ; **nombreux guichets (CCTIRS)**
- **collections biol** : pas harmonisation avec la loi bioéthique
- Etudes **génétiques rétrospectives** sur prélèvements issus de patients qui ne peuvent consentir (perdus de vue, décédés) : impossibles sans consentement initial (Code civil)

2008: le bilan des évolutions législatives de 2004

**Une nouvelle révision de la loi est envisagée.
En juillet 2007...**

La loi Jardé

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

- **2007-2012 (R Bachelot- X Bertrand)**
- **Une loi d'inspiration parlementaire (Olivier Jardé)**
- **Non applicable aujourd'hui,**
- **dans l'attente de son décret d'application,**
- **lui-même suspendu à la publication du règlement européen « essais cliniques »**

La loi Jardé

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

Les principaux apports de la loi Jardé :

1. un cadre juridique unique pour toutes les catégories de recherches sur la personne (incluant donc **les R observationnelles**)
2. Avec un socle réglementaire commun :
 - avis CPP;
 - Promoteur
3. une approche pragmatique: « **l'approche basée sur le risque** »
 - création de 3 catégories de recherches en fonction du risque et de la contrainte ajoutés par la recherche;
 - révision des règles du consentement et nouvelles possibilités de dérogation;
 - obligations légales et réglementaires spécifiques pour chaque catégorie de recherche;

La loi Jardé

Les principaux apports de la loi Jardé (3):

4. Recherches non interventionnelles (observationnelles)

- Dans le champ de la loi
- Avis du CPP
- Simple notification à l'ANSM
- Le CPP donne un avis sur la protection des données, en amont de la CNIL (à la place du CCTIRS); la CNIL garde un droit de saisine du CCTIRS
- Les R portant sur des données existantes (chgt de finalité) sont du domaine du CCTIRS; disposition non intégrée dans la LIL - CNIL

Règlement européen sur les essais cliniques de médicaments (27 mai 2014)

Proposition de règlement européen sur les essais cliniques de médicaments 1

Calendrier

- Juillet 2012 : **Commission** : proposition de règlement européen sur les essais cliniques de médicaments, remplaçant la directive 2001/20, envoyé au **Conseil** et au Parlement
- Juin 2013 : **Parlement** européen : rapport de la Commission ENVI, proposant des amendements (290!)
- Novembre- 12 Décembre 2013 : **trilogue** (Commission, Parlement, Conseil) sous présidence lituanienne
- 20 Décembre : le Conseil soutient le texte de compromis issu du trilogue
- 4 avril 2014 : vote final au parlement européen
- 27 mai 2014 : publication au JO de l'Union Européenne

Règlement européen sur les essais cliniques de médicaments

- **Règlement versus Directive**
- **Champ : Recherches interventionnelles portant sur les médicaments (idem 2001/20/CE)**
- **Mise en application : au plus tôt, mi 2016**

Règlement européen sur les essais cliniques de médicaments 3

1. Procédure d'autorisation :

- a: essais multinationaux : choix d'un seul Etat-membre (EM rapporteur)
- b: validation du dossier : par cet EM rapporteur
- c: évaluation : 2 parties
 - I (technico-scientifique)
 - et II (éthique)

L'évaluation d'un projet de recherche dans le RE

Partie I : avis scientifique

a) Pertinence, méthododol.

- Représentativité
- État connaissances sc.
- Méthodol., stats
- Intervention vs soin courant

b) Sécurité:

- risques liés aux médicaments
- risques participant

c) Fabrication

d) Étiquetage

e) BI

Partie II : avis éthique

a) consentement

b) Rétributions/ indemnisation

c) Recrutement

d) Protection

e) Qualification investigateurs

f) Adéquation

g) Assurances, compensation dommages

h) Collections biol

Règlement européen sur les essais cliniques de médicaments 3

1. Procédure d'autorisation (suite) :

- c : évaluation séparée parties I et II par des organismes distincts
- d: avis unique (pour tous les EM concernés) sur la partie I délivré par l'EM rapporteur; sur le portail européen (EMA)
- e: autorisation unique (parties I et II) par chaque EM concerné (= autorité compétente), valable pour le pays concerné : Fr : ANSM
- f: Durée totale de la procédure d'autorisation : 60 jours avec maintien de l'accord tacite

Règlement européen sur les essais cliniques de médicaments: principes généraux

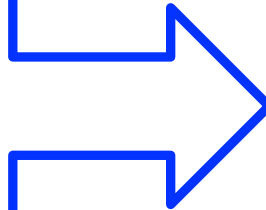
- g : Principes :

- 1. les organismes qui délivrent les avis ne sont pas nommés :
 - Partie I : Autorité compétente
 - Partie II : Comités d'éthique de la recherche
- 2. des éléments de la partie 1 (**méthodologie**) peuvent être évalués par responsable partie 2 (CPP)
- 3. avis éthique (partie 2) national
- 4. Langue de communication ? **Français ou anglais ?**

Application du RE en France: L'évaluation de la méthodologie des essais : ANSM ou CPP ?

Part I : AC (ANSM)

- a) Pertinence, méthodo
 - Représentativité
 - État connaissances sc.
 - Méthodo, stats
 - Intervention vs soin courant
- b) Sécurité:
 - risques liés aux médicaments
 - risques participant
- c) Fabrication
- d) Étiquetage
- e) BI



Part II : (CPP)

- a) consentement
- b) Rétributions/indemnisation
- c) Recrutement
- d) Protection
- e) Qualification investigateurs
- f) Adéquation
- g) Assurances, compensation dommages
- h) Collections biol

RE : Évaluation / Autorisation d'un essai clinique multi-national (2)

EM rapporteur

Validation (10 jours)

1. Désignation EM rapporteur (6j)
2. Validation dossier de soumission

Evaluation (45 j)

3. Evaluation initiale Partie (26 j)



4. Coordination avec les autres EM (12j)

5. Consolidation (7 j)

EM concerné (AC)

Evaluation (45 j)

- Partie I
- Partie II



Notification de l'avis de l'AC au promoteur (5 j)



Règlement européen sur les essais cliniques de médicaments 2

- 2. Consentement :

- recherche en urgence (dérogation, absente de 2001/20) ,
- recherche en clusters (consentement « simplifié ») maintien données si retrait consentement, idem en situation d'urgence si refus consentement de poursuite
- consentement global (à l'utilisation future des données de la recherche)
- maintien données après retrait consentement si pas opposition

- 3. Création d'une catégorie de recherches avec « faible niveau d'intervention »: le principe de l' « **approche adaptée au risque** »

loi Jardé et règlement européen: Inquiétudes des Comités Ethiques de la recherche (CER)

- **Minoration du rôle des CER (Fr : CPP) /de l'évaluation éthique des projets dans le règlement ?**
 - **Constat fait par la Commission du retard apporté par la multiplicité des avis (Impact assess. 2012)**
 - **Une autorisation unique, délivrée par l'Autorité Compétente (Fr : ANSM)**
 - **qui reprend les 2 évaluations scientifico-technique (partie 1) et éthique (partie 2)**

Règlement européen sur les essais cliniques de médicaments: les inquiétudes des CPP

- **Perte de l'évaluation scientifique/méthodologique par les CER ?**
- **L'avis unique sera délivré par l'autorité compétente (ANSM)**
- **Comment l'Agence tiendra t'elle compte des avis négatifs des CPP ?**
- **Accès des CPP au portail européen? Via l'ANSM ?**
- **Compte tenu des délais serrés, besoin d'échanges permanents entre CPP et ANSM ???**

En France : loi Jardé et règlement
européen ?

Loi Jardé et règlement européen

- Dans l'attente de la publication du règlement européen, la loi Jardé n'est pas applicable, la parution de son décret d'application ayant été suspendue.
- Articulation RE et loi Jardé ?
 - Format retenu : 2 textes distincts
 - Le RE ne sera pas *codifié*
 - La loi Jardé restera dans le code la santé publique (CSP)

Loi Jardé et règlement européen 2

- Une nouvelle révision législative est nécessaire
- Elle se fera par **ordonnance**; une demande d'habilitation sera demandée au Parlement dans la loi de santé (Touraine) : avril 2015 ?
- Automne 2014 : loi de santé (Touraine) au Conseil d'Etat ; elle contient:
 - la **révision de la LIL (art 47)**
 - et l'**article d'habilitation (ordonnance) (art 53)**

Projet de loi relatif à la santé (12 octobre 2014)

«Article 53 ...

III. – Dans les conditions prévues à l'article 38 de la Constitution et dans un délai de six mois suivant la promulgation de la présente loi, le Gouvernement est autorisé à prendre par ordonnance les mesures relevant du domaine de la loi qui ont pour objet d'adapter la législation relative aux recherches biomédicales... d'adapter cette législation aux fins de coordonner l'intervention des **comités de protection des personnes** mentionnées à l'article L. 1123-1 du code de la santé publique et de procéder aux **modifications de cette législation** lorsque des adaptations avec d'autres dispositions législatives sont nécessaires. »

Calendrier 2

France : loi Jardé

➤ 2015 :

- vote de la loi de santé : avril 2015 ?
- Ensuite, reprise du décret Jardé ?

- Ordonnance règlement européen « essais cliniques »
 - soumise au Conseil d'Etat
 - puis ratifiée par le Parlement

Calendrier 2

Règlement européen essais cliniques

- **2016 (?) : Entrée en vigueur du règlement européen (article 93) :**
 - 2 ans après promulgation RE et
 - 6 mois après la mise en route du portail européen (article 78 bis)
- **UE : reprise règlements DM et data protection +++...**