



Fiche de procédure

L'information présentée est celle relative à l'état actuel du dossier

Résumé existant

Identification

Référence	COD/1997/0197
Titre	Médicaments à usage humain: application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite des essais
Base juridique	EC 095
Dossier de la commission parlementaire	ENVI/5/13000
Thème(s)	4.20.02.06 Essais et expérimentation 4.20.04 Produits et industrie pharmaceutiques
État du dossier	<i>Procédure terminée</i>

Déroulement

Etapas	Documents: références			du document	Dates de publication au Journal Officiel
	Référence source	Références équivalentes			
Commission/Conseil: document de base législatif	CE	COM(1997)0369	C4-0446/1997	03/09/1997	C 306 08.10.1997, p. 0009
Comité économique et social: avis, rapport	CES	CES0099/1998		28/01/1998	C 095 30.03.1998, p. 0001
PE: projet de rapport de la commission au fond	PE	PE224.735		10/08/1998	
PE: décision de la commission au fond, 1ère lecture/lecture unique				29/10/1998	
PE: dépôt du rapport législatif, 1ère lecture ou lecture unique	PE	A4-0407/1998		29/10/1998	C 379 07.12.1998, p. 0005
PE: position, 1ère lecture ou lecture unique	PE	T4-0648/1998		17/11/1998	C 379 07.12.1998, p. 0017-0034
Commission: proposition législative modifiée	CE	COM(1999)0193	C4-0223/1999	26/04/1999	C 161 08.06.1999, p. 0005
Position du Conseil	CSL	08878/1/2000	C5-0424/2000	20/07/2000	C 300 20.10.2000, p. 0032
Commission: communication sur la position commune	CE	SEC(2000)1293		26/07/2000	
PE: projet de rapport de la commission au fond	PE	PE293.678		21/11/2000	
PE: décision de la commission au fond, 2ème lecture				21/11/2000	
PE: dépôt du rapport législatif, 2ème lecture	PE	A5-0349/2000		21/11/2000	C 232 17.08.2001, p. 0010
PE: position, 2ème lecture	PE	T5-0548/2000		12/12/2000	C 232 17.08.2001, p. 0035-0052
Acte législatif définitif	UE	32001L0020		04/04/2001	L 121 01.05.2001, p. 0034

Acteurs

Parlement européen

Commission parlementaire	Rapporteur / Co-rapporteurs	Groupe	Date de
--------------------------	-----------------------------	--------	---------

		politique	nomination
Environnement, santé publique, politique des consommateurs (fond)	Liese Peter	PPE-DE	11/09/2000

Commission européenne et Conseil de l'Union

Conseil de l'Union	Agriculture	réunion : 2332	du : 26/02/2001
Conseil de l'Union	Santé	réunion : 2319	du : 14/12/2000
Conseil de l'Union	Budget	réunion : 2285	du : 20/07/2000
Conseil de l'Union	Marché intérieur	réunion : 2265	du : 25/05/2000

Résumés

04/04/2001 - Acte législatif définitif

OBJECTIF : rationaliser les procédures documentaires et administratives mises en oeuvre pour la conduite des essais cliniques sur des médicaments, tout en garantissant le même niveau de protection aux patients.

MESURE DE LA COMMUNAUTÉ : Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

CONTENU : la présente directive fixe les dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques, y compris les essais multicentriques, effectués sur des êtres humains et portant sur des médicaments à usage humain, en particulier en ce qui concerne l'application de bonnes pratiques cliniques. Il est en effet apparu nécessaire de simplifier et d'harmoniser les dispositions législatives et/ou administratives nationales divergentes grâce à l'établissement d'une procédure claire et transparente et à la création de conditions propices à une coordination efficace des essais par les instances concernées dans la Communauté.

La directive oblige notamment les États membres à adopter des règles détaillées en vue de protéger contre des abus les personnes qui sont incapables de donner leur consentement éclairé. Ces personnes ne peuvent pas être associées à des essais cliniques si les mêmes résultats peuvent être obtenus en recourant à des personnes capables de donner leur consentement. Normalement, ces personnes ne doivent participer à des essais cliniques que si l'on peut espérer que l'administration du médicament procurerait au patient un bénéfice direct plus grand que le risque. A cet effet, la directive définit des critères de protection des enfants lors des essais cliniques. Des critères stricts sont également définis en ce qui concerne les personnes majeures incapables de donner leur consentement (malades mentaux, patients soumis à un traitement psychiatrique etc.). Dans de tels cas, le consentement écrit du représentant légal du patient, donné en association avec le médecin traitant, est indispensable avant la participation à un essai clinique.

En vue de la mise en oeuvre des essais cliniques, les États membres doivent prendre les mesures nécessaires à la mise en place et au fonctionnement de comités d'éthique. Le comité d'éthique est tenu d'émettre son avis avant le commencement de tout essai clinique au sujet duquel il est sollicité. Les États membres doivent prendre les mesures nécessaires pour que le commencement d'un essai clinique s'effectue suivant la procédure prévue par la directive.

D'autres dispositions visent les modalités de modification de la conduite d'un essai clinique, les échanges d'informations, la suspension de l'essai et les infractions, la fabrication et l'importation des médicaments expérimentaux, l'étiquetage, la vérification de la conformité avec les bonnes pratiques et la notification des événements indésirables.

ENTRÉE EN VIGUEUR : 01/05/2001.

MISE EN APPLICATION : Les États membres adoptent et publient avant le 01/05/2003 les dispositions législatives nécessaires pour se conformer à la directive. Ils appliquent ces dispositions au plus tard à partir du 01/05/2004.

14/12/2000 - Activités du Conseil de l'Union

Le Conseil a approuvé à la majorité qualifiée, la délégation néerlandaise formulant une réserve, tous les amendements adoptés par le Parlement européen lors de sa deuxième lecture concernant le projet de directive sur les essais cliniques.

La directive devrait être adoptée lors d'une prochaine session du Conseil après mise au point du texte dans les langues officielles de la Communauté.

12/12/2000 - PE: position, 2ème lecture

Après adoption du rapport de M. Peter LIESE (PPE/DE, D) en commission de l'environnement, le Parlement et le Conseil sont arrivés à un compromis sur cette proposition de directive. C'est ce compromis qui a été adopté à la quasi-unanimité par le Parlement européen. L'accord entre le Parlement et le Conseil permet ainsi d'éviter la procédure de conciliation.

L'élément central de ce compromis vise à autoriser les

recherches nécessaires tout en assurant un maximum de protection aux sujets sur lesquels ces recherches seront effectuées.

Les amendements de compromis adoptés par la plénière portent sur les points suivants : la personne doit donner son consentement écrit avant de prendre part à des essais cliniques (à défaut de savoir écrire, la personne doit donner son consentement oral devant témoin) ; la thérapie génique est interdite ; le rôle et la responsabilité du comité d'éthique doivent être spécifiés et renforcés ; le texte précise que les dérogations ont pour seul but de rendre possible des recherches non commerciales, en particulier sur le cancer.

Un accord est également intervenu sur la question de savoir dans quelles conditions des recherches peuvent être menées avec des personnes dans l'incapacité de donner un consentement légal. Il s'agit par exemple des enfants, des personnes handicapées ou des personnes soumises à un traitement psychiatrique.

Sur ce point, le Conseil s'est référé à la convention sur la bioéthique du Conseil de l'Europe et a préféré laisser aux États membres le soin d'adopter des règles détaillées en vue de protéger contre des abus les personnes qui sont incapables de donner leur consentement éclairé.


Les amendements du Parlement demandent que de tels essais cliniques soient permis à la seule condition que ces derniers apportent un

bénéfice direct au patient concerné.

L'accord couvre également l'autorisation des tests cliniques avec les enfants mais pose un certain nombre de restrictions

plus contraignantes que la convention du Conseil de l'Europe. Il est ainsi stipulé que les représentants légaux des enfants (en général, les parents) doivent donner leur assentiment, mais aussi qu'ils ne peuvent le faire qu'en accord avec la volonté présumée de l'enfant et que si cet accord peut être retiré à tout moment.

Des critères plus stricts s'appliqueront pour les personnes handicapées mentales. Les essais ne pourront être entrepris qu'à la condition qu'ils apportent un bénéfice direct au patient et si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques.

 21/11/2000 - PE: décision de la commission au fond, 2ème lecture

La commission a adopté le projet de recommandation pour la 2ème lecture (procédure de codécision) de M. Pieter LIESE (PPE-DE, D) qui modifie la position commune du Conseil. La commission a réintroduit, parfois avec modifications, bon nombre des amendements de première lecture qui n'avaient pas été retenus par le Conseil. Ceux-ci portaient sur le caractère nécessaire du consentement écrit, daté et signé du patient participant à des essais cliniques, sur la nécessité de confier toujours le rôle de directeur des essais à un médecin et sur le besoin d'une protection spéciale des patients incapables de donner leur consentement éclairé. La commission a aussi ajouté plusieurs nouveaux éléments, prévoyant notamment que si la personne concernée n'est pas en mesure d'écrire, elle peut donner dans des cas exceptionnels son consentement oral en présence de témoins. La commission précise également qu'il appartient au comité d'éthique de peser entre risques et bénéfices quand il s'agit de conduire des essais cliniques et demande que le sujet participant à l'essai soit informé de manière complète par le biais d'un entretien préalable.

La commission estime que les tests cliniques sur des enfants doivent être autorisés sous réserve de certaines restrictions, qui vont du nécessaire consentement - en toute connaissance de cause - des parents ou représentants légaux des enfants, à l'obligation d'informer ces derniers de manière adéquate en fonction de leur aptitude à comprendre les problèmes en passant par la nécessité de réaliser ces tests en réduisant le plus possible la douleur, l'inconfort et la peur. Les mêmes exigences doivent aussi s'appliquer aux patients en traitement psychiatrique et à d'autres personnes qui ne sont pas en mesure de donner leur consentement éclairé, lesquelles devraient être associées à des essais cliniques seulement sur une base restrictive. Il devrait exister un espoir justifié que la prise du médicament à tester offre un bénéfice plus grand que le risque pour le patient concerné. Enfin, la commission considère que des spécialistes dans la maladie et la population concernée devraient participer dans le travail du comité d'éthique chargé d'évaluer les essais.

 26/07/2000 - Commission: communication sur la position commune

La Commission est favorable à la position commune. Celle-ci reflète les besoins des Etats membres notamment en matière de délais mais la Commission estime que sur le fond sa proposition n'est pas dénaturée.

 20/07/2000 - Position du Conseil

La position commune du Conseil se fonde pour l'essentiel sur la proposition modifiée de la Commission et incorpore la plupart des amendements suggérés par le Parlement et repris par la Commission, notamment les garanties concernant la protection des participants aux essais cliniques, le consentement éclairé des participants, la place et le rôle renforcé des Comités d'éthique dans le commencement et le suivi de ces essais ainsi que dans les échanges d'information.


Une exception importante concerne la procédure du commencement d'un essai clinique qui a été modifiée substantiellement par le Conseil, dans le but d'une simplification et l'accélération de la procédure de prise de décision par les autorités compétentes des Etats membres.

Une autre exception concerne les dispositions relatives à la protection des participants aux essais cliniques, en particulier certains aspects relatifs aux mineurs et aux incapables majeurs, qui n'ont pu être acceptées que partiellement par le Conseil et la Commission, les deux institutions estimant néanmoins que les garanties quant à la protection des participants aux essais cliniques n'en seraient pas amoindries pour autant.

Il faut ajouter que la position commune diffère de la proposition modifiée de la Commission sur les points relatifs à l'organisation détaillée des Comités d'éthique pour laquelle le principe de subsidiarité est appliqué, sur les délais qui sont mieux précisés mais allongés, sur les différentes catégories d'autorisation qui prennent en compte le type de médicament concerné notamment les nouvelles thérapeutiques et sur le contrôle de la fabrication et de l'importation des médicaments expérimentaux qui prend en compte la spécificité de ce type de médicament.

 25/05/2000 - Activités du Conseil de l'Union

Le Conseil est parvenu à un accord politique à la majorité qualifiée sur la position commune, la délégation autrichienne votant contre.

 26/04/1999 - Commission: proposition législative modifiée

La proposition modifiée de la Commission introduit de nouvelles dispositions pour tenir compte de l'avis du Parlement européen. Les principales modifications portent sur les points suivants :

1) Consentement éclairé: en vue de renforcer les garanties concernant la protection des participants à un essai clinique, la Commission a introduit une définition de caractère opérationnel ainsi que des précisions quant aux modalités de l'exercice ou du retrait de ce consentement, en particulier dans le cas des mineurs et des majeurs incapables. De même, le texte modifié clarifie les conditions dans lesquelles le participant à un essai clinique dispose, s'il le souhaite, d'une personne susceptible de lui fournir des informations complémentaires indépendantes. A cet effet, la responsabilité du promoteur à qui il incombe d'organiser le dispositif correspondant est clairement établie.


2) Comité d'éthique: le rôle du comité d'éthique a été précisé; sa place est renforcée et non plus limitée, quasi exclusivement, à la phase qui précède le commencement de l'essai clinique. Ainsi, le contenu de l'information destinée au comité porte désormais sur l'ensemble de l'essai

clinique, d'avant son commencement jusqu'à son terme ultime. Il est de surcroît précisé que le comité est de nouveau consulté en cas de modifications substantielles apportées au protocole en cours, par le promoteur, lorsqu'elles sont de nature à porter atteinte à la sécurité des participants et à remettre en cause l'avis favorable originel.

3) Echanges d'informations: le texte modifié complète les dispositions qui touchent aux modalités pratiques de la centralisation communautaire des données relatives aux résultats des essais cliniques et précise clairement le rôle de la Commission dans l'organisation et la coordination des échanges d'informations par rapport aux autorités compétentes et au promoteur de l'essai clinique.

4) Cohérence avec le droit communautaire existant: il est prévu que l'Agence européenne d'évaluation des médicaments reçoive obligatoirement une copie de la notification pour le commencement d'un essai clinique afin d'en apprécier le contenu, dans la perspective de l'évaluation ultérieure du médicament correspondant lorsque ce dernier relève de la partie A de l'annexe du règlement 2309/93/CEE. Si le médicament est susceptible de relever de la partie B de l'annexe de ce même règlement, le promoteur a alors la latitude de transmettre ou non cette notification à l'Agence.

5) Procédure de commencement d'un essai clinique: la nouvelle procédure envisagée tend vers la simplification, la rapidité et l'efficacité en privilégiant la procédure dite de notification. Celle-ci consiste, pour le promoteur, à faire part de son intention, aux autorités compétentes, de procéder à un essai clinique qui est formalisée dans un document appelé notification. La notification de l'essai clinique doit obligatoirement être assortie d'une autorisation écrite, délivrée par les autorités compétentes des Etats membres concernés, dans des délais fixés.

 17/11/1998 - PE: position, 1ère lecture ou lecture unique

En adoptant le rapport de M. Amedeo AMADEO (NI, I), le Parlement européen demande qu'aucun essai ne soit entrepris avant que le Comité d'éthique ait émis un avis favorable. D'autre part, les essais sur toute personne incapable de donner son consentement éclairé doivent être interdits à moins qu'ils lui soient directement profitables. Les Etats membres sont invités à arrêter, si elle fait défaut, une réglementation détaillée visant à protéger de tout abus les personnes qui ne sont pas en mesure de donner leur consentement éclairé (par exemple, les handicapés mentaux ou les enfants). Une personne qui n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé ne devrait pouvoir participer à un essai clinique que si une personne légalement responsable a donné son consentement éclairé. De même, si le participant est frappé d'incapacité juridique, le consentement éclairé des parents, du tuteur et/ou du représentant légal est requis.

En outre, selon le Parlement, un essai clinique ne peut être entrepris que si :

- le droit du participant au respect de son intégrité physique et morale ainsi que de sa vie privée est garanti;
- le participant a donné par écrit son consentement après avoir été informé de la nature, de l'importance et de la portée de l'essai clinique;
- les soins médicaux et les décisions médicales sont pris par un médecin dûment qualifié.

En cas de décès ou de lésion du participant imputable à l'essai clinique, des indemnités doivent être prévues.

Si les essais provoquent des effets secondaires imprévus, le Parlement européen demande que le promoteur suspende tout recrutement aux fins de l'étude concernée.

Enfin, les substances utilisées dans les essais doivent l'être en fonction du principe de bonne pratique, quel que soit l'endroit d'où elles proviennent. Les responsables chargés de l'approbation des substances expérimentales doivent avoir reçu une formation appropriée. Le Parlement demande que l'emballage extérieur ou le conditionnement primaire des médicaments expérimentaux mentionne, au moins dans la ou les langues nationales, que le médicament est utilisé dans le cadre d'un essai clinique et qu'il ne peut pas être vendu.

 29/10/1998 - PE: décision de la commission au fond, 1ère lecture/lecture unique

La commission a adopté un rapport de M. Amedeo AMADEO (NI, I) sur une proposition de la Commission destinée à garantir que des normes similaires de bonnes pratiques cliniques soient respectées partout dans l'Union en matière d'essais pratiqués sur des êtres humains en vue de la mise au point de nouveaux médicaments.


L'enjeu principal est double: primo, assurer la sécurité de ceux qui se portent volontaires pour participer aux essais (des milliers de personnes pourraient être impliquées dans plus d'un Etat membre) et, secundo, éliminer les entraves bureaucratiques afin que les patients atteints de maladies graves comme le cancer ou le sida puissent avoir accès au plus vite aux nouvelles spécialités pharmaceutiques.

C'est dans cet esprit que la commission a adopté plusieurs amendements.

Elle a tout particulièrement insisté sur le droit des participants à leur intégrité physique et psychique ainsi qu'à leur intimité et a spécifié qu'ils doivent donner leur consentement écrit à leur participation à l'expérimentation. En cas de décès ou d'atteinte physique, des dédommagements doivent être prévus. La recherche de patients volontaires doit être suspendue si des effets secondaires inattendus sont découverts. Les médicaments utilisés pour des essais cliniques ("médicament expérimental") doivent répondre aux exigences de bonnes pratiques de fabrication, qu'ils aient été produits dans un Etat membre ou importés d'un pays tiers. Le personnel responsable de l'autorisation de tels médicaments doit avoir reçu une formation appropriée. Les essais ne peuvent démarrer avant que les comités d'éthique concernés aient donné un avis favorable. Ils doivent être différés ou clôturés en cas de non-respect des bonnes pratiques cliniques. Il convient d'adopter des règles détaillées pour protéger les enfants et les handicapés mentaux. Le responsable de tout essai clinique doit être un docteur en médecine. La commission a par ailleurs supprimé une référence à une convention du Conseil de l'Europe, portant sur le même sujet, qui figurait dans la proposition de la Commission.

La proposition de la Commission recommande la création d'une banque de données consacrée à ce type d'essais. La commission a insisté sur un strict respect de la confidentialité des données saisies. Par ailleurs, cette banque ne pourrait contenir aucune information de nature à porter atteinte aux droits de propriété industrielle ou à la compétitivité d'un promoteur d'un essai.

Soucieuse de restreindre la paperasserie bureaucratique, la commission a dénoncé l'existence de plusieurs procédures différentes d'obtention des avis des comités d'éthique: un seul avis par Etat membre concerné devrait normalement suffire. La commission s'est également rangée à l'avis du rapporteur pour qui les promoteurs d'un essai clinique auraient simplement à notifier leur intention aux autorités et ne seraient pas tenus d'introduire une demande préalable d'autorisation.

 28/01/1998 - Comité économique et social: avis, rapport

En évaluant la proposition à l'examen, le Comité prône la recherche d'un équilibre :


entre - l'exigence de simplifier les procédures bureaucratiques;
- le respect des délais fixés pour le démarrage de l'expérimentation clinique;
avec - la garantie maximale pour les individus qui se soumettent à l'expérimentation;
- une coordination des résultats permettant une évaluation rigoureuse de l'efficacité et de la sécurité d'une nouvelle spécialité pharmaceutique.

Le Comité partage et comprend la prudence avec laquelle la Commission envisage de poursuivre l'objectif d'une procédure unique pour le commencement d'un essai clinique, valable pour l'ensemble de l'Union européenne.

Il estime toutefois qu'il faut encourager des formes de collaboration afin de parvenir progressivement à une procédure unique européenne en ayant recours aux compétences scientifiques et au savoir-faire existant au sein de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, notamment en ce qui concerne les produits médicaux "orphelins" et les thérapies génique et cellulaire.

Afin de renforcer la collaboration, il est essentiel de disposer d'une base de données européenne dans le cadre d'EUDRANET (réseau télématique reliant les autorités compétentes des États membres, l'AEEM et la Commission), qui coordonne les informations et leur circulation entre tous les États membres concernés par l'expérimentation internationale "multicentrique", assortie d'une clé d'accès garantissant leur caractère confidentiel et la protection de la propriété industrielle.

Les facteurs essentiels pour un cadre réglementaire simplifié et univoque permettant le démarrage simultané d'essais dans divers pays sont, d'une part, le respect des délais prévus pour l'avis favorable des comités d'éthique et pour l'obtention de demandes de modification éventuelles introduites par les autorités publiques compétentes, lesquelles disposent d'un délai de 30 jours pour communiquer leur avis au promoteur, et, d'autre part, la garantie absolue pour les patients soumis à l'expérimentation, pour lesquels il convient de préserver le meilleur rapport risques/bénéfices possible.

 03/09/1997 - Commission/Conseil: document de base législatif

OBJECTIF: harmoniser les dispositions législatives relatives à la conduite des essais cliniques de médicaments à usage humain.

CONTENU: la proposition de directive vise, en tenant compte de l'expérience acquise par les États membres, à garantir le même niveau de protection aux patients participant à un essai clinique et à harmoniser les normes techniques, mais aussi à rationaliser les procédures documentaires et administratives mises en œuvre pour les essais cliniques multicentriques. La proposition contient une série de définitions qui ont été approuvées au niveau international et qui codifient les termes utilisés dans les États membres, ce qui permet un échange international de données relatives aux essais cliniques qui sont générées dans l'Union européenne. En outre, la proposition harmonise les procédures d'information visant un contrôle permanent de la sécurité et introduit des mesures de surveillance au moyen d'inspections.

Il faut noter que cette proposition constitue en fait une rationalisation de la législation car, dans l'ensemble, les exigences administratives et réglementaires seront limitées suivant une approche "basée sur le risque" permettant de mettre de nouveaux médicaments à la disposition de patients au moment opportun. Elle vise également à alléger le fardeau que la réglementation fait peser sur les PME (en l'occurrence celles qui se lancent dans la biotechnologie) pour lesquelles il est presque impossible de réaliser des essais dans plusieurs États membres du fait de la complexité des exigences nationales.