

Initiative de Déclaration Commune de la Commission Européenne concernant l'encadrement des médecines régénératives et plus particulièrement l'utilisation des cellules souches adultes, embryonnaires et la possibilité ou non de modifier le génome.

La COMMISSION EUROPÉENNE

Vu le Traité de l'Union Européenne ;

Vu le Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne ;

Vu la Charte des Droits Fondamentaux de L'Union Européenne ;

Vu les directives et règlements déjà en vigueur.

Préambule

Vu la Charte des droits fondamentaux

En considération des principes de l'éthique médicale,

L'Union Européenne entend garantir l'égal accès à la santé, selon le principe de non-discrimination.

En premier lieu, l'Union européenne rappelle la nécessité pour les États-membres d'assurer à tous leurs citoyens un droit d'égal accès à la santé et d'œuvrer ensemble à son application.

L'Union est tenue de respecter la reconnaissance de l'autonomie de la personne à agir par elle-même et à prendre ses décisions pour elle-même en fonction de ses valeurs et croyances. Ils accordent une attention particulière aux personnes vulnérables. Les États-membres veilleront, dans l'élaboration de leurs politiques et leurs réglementations nationales, à intégrer ces personnes.

Le principe de bienfaisance impose également au corps scientifique et médical de respecter l'intégrité physique et morale de l'individu et d'agir en vue de son bien être.

Les États-membres de l'Union européenne réaffirment leur volonté d'exclure la marchandisation du vivant dans le cadre des médecines régénératives.

Chapitre 1^{er} Objet et définitions

Article 1^{er}

Objet

La présente déclaration porte sur l'encadrement des médecines régénératives et plus particulièrement l'utilisation des cellules souches adultes, embryonnaires et la possibilité ou non de modifier le génome.

L'objet de la présente déclaration est d'établir consensus et harmonisation au niveau de l'Union, sur les thérapies innovantes et plus largement sur les opportunités qu'offrent la

médecine régénérative dans ses aspects de recherche, de thérapie, de diagnostic et d'utilisation industrielle et commerciale.

Article 2 Définitions

Aux fins de la présente déclaration, on entend par :

1) Cellules souches

a) Adultes

On entend par cellule souche adulte (ci-après abrégé en CSA), toute cellule présente chez l'individu dès sa naissance et ayant la capacité de se différencier et de s'auto-renouveler.

b) iPS

On entend par iPS, une cellule souche dont la pluripotence a été induite par manipulation génétique sur des cellules différenciées ou souches adultes.

c) Embryonnaire

On entend par cellule souche embryonnaire (ci-après abrégé en CSE), une cellule d'un embryon âgé de 5 à 7 jours après la fécondation.

2) Modification du génome

On entend par modification du génome toute manipulation visant à modifier les caractéristiques du génome de manière précise chez des cellules vivantes et *in situ* chez l'individu.

3) Transhumanisme

On entend par transhumanisme l'amélioration des performances humaines à des fins non-thérapeutiques.

4) Eugénisme

On entend par eugénisme l'ensemble des méthodes et pratiques visant à améliorer le patrimoine génétique de l'espèce humaine à des fins discriminatoires.

5) Produit innovant :

On entend par produit innovant :

- Les médicaments de thérapie génique (définis et réglementés par l'Annexe 1 de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments) ;
- Les médicaments de thérapie cellulaire somatique (définis et réglementés par l'Annexe 1 de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments) ;
- Produits issus de l'ingénierie tissulaire (définis et réglementés par le règlement CE n°1394/2007).

Chapitre 2

La protection de la dignité et l'intégrité de la personne contre l'eugénisme et au transhumanisme

Article 3

Respect de la dignité de la personne et de son intégrité

Vu les articles 1 et 3 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne
Vu la directive 98/44/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 Juillet 1998.

Les Etats s'engagent à considérer la pleine dignité de la personne humaine et de son intégrité physique. Ainsi, l'eugénisme est prohibé par l'UE et sera prohibé également au titre des médecines régénératives.

Les Etats s'engagent à ce que le corps humain et ses éléments ne soient pas susceptibles d'une exploitation économique.

La définition du statut de l'embryon est laissée à l'estimation des législations nationales dans le respect des considérations d'ordre moral, religieux ou culturel de chaque Etat.

Article 4

Interdiction du transhumanisme

Vu l'article 10 TFUE

Vu l'article 21 de la charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne

Les Etats s'engagent à n'initier aucune recherche dans ce sens sur le territoire de l'Union européenne, à ne l'envisager d'aucune façon.

Les projets déjà amorcés avant la mise en vigueur de cet accord auront un délais de 2 ans pour être terminés, date à partir de laquelle ils ne seront plus autorisés.

Article 5

Création de Comités d'Éthique Nationaux

Les Etats s'engagent à créer, s'il n'existe pas déjà, un comité d'éthique national indépendant. Chacun des projets de recherche sera examiné par ce comité d'éthique national qui a vocation à faire respecter les dispositions adoptées dans cette présente déclaration.

Chapitre 3

L'utilisation des cellules souches

Article 6

Libre utilisation des cellules souches adultes

Vu l'article 35 de la charte des droits fondamentaux de l'UE.

Les cellules souches adultes, après consentement libre et éclairé du donneur (selon les modalités des articles 11 et 16 de la présente déclaration), peuvent être utilisées librement. Cette utilisation est autorisée par l'ETHIC à des fins de recherche clinique et fondamentale afin de développer et commercialiser des produits innovants au sein de l'Union.

Article 7

Brevetabilité des cellules souches adultes

Vu l'article 5 de la directive 98/44/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 Juillet 1998.

Vu l'article 12 de la directive 2004/23/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004.

Les éléments du corps humains, lorsqu'ils ne sont pas isolés ou autrement produit par un procédé technique, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel ne peuvent constituer une invention brevetable.

Ainsi les cellules souches adultes prélevées telles qu'elles dans le cadre d'un don de moelle ou de sang de cordon pour les cellules souches hématopoïétiques, ne sont pas brevetables.

Les thérapies cellulaires somatiques, s'agissant de thérapies pouvant utiliser des CSA sont brevetables.

Aux fins de la directive 2004/23/CE les frais engagés en cas de dons sont indemnisables.

Article 8

Utilisation en dernier recours des cellules souches embryonnaires

Vu l'article 35 de la charte des droits fondamentaux de l'UE.

L'utilisation des cellules souches embryonnaires doit être strictement encadrée au niveau de l'Union, l'ETHIC se charge d'assurer le contrôle de l'utilisation des CSE; l'utilisation des CSE est interdite :

- a. Lorsqu'elles ne répondent pas à l'intérêt du patient ou ;
- b. Lorsqu'elles peuvent être substituées par d'autres organismes.

Les cellules souches embryonnaires ne peuvent être utilisées qu'à des fins de recherche clinique et fondamentale afin de développer et commercialiser des produits innovants au sein de l'Union.

La création d'embryon est interdite à d'autres fins que la procréation, sauf en cas de pénurie dans les pays qui en font la demande à l'ETHIC. Seuls les embryons surnuméraires, les embryons présentant des mutations pathogènes ou les embryons issus de lignées déjà existantes, après mise en oeuvre de l'information et du consentement, seront employés à des fins de recherches, dans le cadre restrictif de la brevetabilité.

La mise en place d'une campagne d'informations pour les états qui créent des embryons à des fins de recherche devrait permettre à terme à ces états de sensibiliser leurs populations.

Une période de transition de 5 ans devra être accordée pour que les états créant des embryons puissent cesser ces activités.

L'Union Européenne ne peut imposer aux états membres l'interdisant l'utilisation de cellules souches embryonnaires.

Article 9

Brevetabilité des cellules souches embryonnaires

Vu l'article 6 paragraphe 2 c de la directive 98/44/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 juillet 1998

N'est pas brevetable l'utilisation des embryons humains à des fins industrielles et commerciales ; sous conditions de l'avis de l'ETHIC établie au chapitre 5 de la présente déclaration, l'utilisation des produits ou procédés innovants issus de l'utilisation des embryons humains est brevetable.

Article 10

Modification du génome

Vu l'article 35 de la charte des droits fondamentaux de l'UE.

Vu l'article 6 paragraphe 2 b de la directive 98/44/CE du Parlement Européen et du Conseil

Toute modification du génome humain pouvant se transmettre à la descendance est strictement interdite.

Il peut être envisagé de modifier le génome humain d'un individu dans un but thérapeutique en recourant notamment à CRISPR-Cas9 dans la mesure où :

- a. aucune modification pouvant se transmettre à la descendance n'est envisagée ;

b. cette modification permet de traiter une pathologie grave dont le lien causal avec les caractéristiques génétiques est clairement établi.

L'ETHIC sera consulté de façon obligatoire. L'avis rendu n'a pas force contraignante.

Lorsque la technique CRISPR Cas9 sera suffisamment fiable et maîtrisée, et que les états membres auront assez de recul dessus, un nouveau Conseil Européen aura lieu à la demande des comités éthiques pour discuter de son application thérapeutique sur les embryons. Jusqu'ici seule la recherche sur les cellules souches embryonnaires est autorisée.

Chapitre 4

La protection du consentement des donneurs

Article 11 **Consentement**

Vu l'article 191 TFUE

Le consentement doit être recueilli de manière obligatoire ; il doit être libre, éclairé et consigné par écrit dans le domaine des médecines régénératives.

Ce consentement peut être librement retiré par la personne selon les *modalités prévues à l'article 12*.

Le consentement est donné concernant les finalités de recherches, et en cas de changement de ces projets de recherche, un renouvellement du consentement ne sera pas nécessaire. Néanmoins dans le cadre de la charte d'information, le patient est susceptible de cocher les axes d'utilisation pour lesquels il ne donne pas de consentement.

C'est l'ETHIC qui régule la délivrance des cellules.

Une fois que le consentement du donneur est mis en oeuvre, sa protection doit être prise en compte dans les procédés de prélèvement et est à l'appréciation des Etats.

Article 12 **Le refus et le retrait du consentement**

Le donneur est libre de refuser de donner son consentement. Le donneur est également libre de refuser spécifiquement certaines finalités vis à vis de son don dans le cadre de la Charte d'information. De même, le donneur est libre de retirer son consentement après l'avoir donné. Le retrait du consentement peut survenir par une procédure simple.

Le refus de donner son consentement ainsi que le retrait du consentement ne peuvent avoir pour conséquence de faire subir à la personne concernée une forme quelconque de discrimination, en particulier en ce qui concerne son droit à recevoir des soins médicaux.

La possibilité de mettre en oeuvre le retrait du consentement prend fin à partir de l'instant où les cellules données sont utilisées. Le retrait du consentement aboutit à la destruction de l'ensemble des cellules données qui ne sont pas utilisées.

Article 13 **Cas dans lesquels le consentement ne peut être donné**

Vu l'article 26 de la charte des droits fondamentaux de l'UE

S'il existe un doute suffisant quant à la capacité de discernement d'une personne au moment de donner son consentement, celui-ci sera considéré comme nul.

En fonction des législations propres à chaque Etat Membre, la personne protégée, représentée par son représentant légal, pourra donner son consentement. La personne protégée doit être incluse dans le processus de décision.

Un examen particulier sera effectué par l'ETHIC (défini au Chapitre 5) quant au processus de consentement adopté concernant les personnes protégées quelles que soient les législations en vigueur dans l'Etat d'où est issu le don.

Article 14

Cas du consentement post-mortem

Le consentement peut être valide après la mort si un consentement de don post-mortem a été expressément donné du vivant de la personne, dans les conditions prévues aux articles précédents.

Les dons déjà réalisés avant la mort sont maintenus sauf conditions spécifiques du don de gamètes laissé à la charge des Etats.

Article 15

Les particularités du consentement

Dans les cas particuliers suivants, sera nécessaire :

- a. **CSA** : un consentement écrit du donneur avec une preuve que l'information a été donnée (voir charte d'information).
- b. **CSE** : un consentement écrit du ou des parents avec une preuve qu'un conseil génétique a été donné (voir charte d'information).
- c. **Reprogrammation cellulaire** : un consentement écrit du donneur avec une preuve que l'information a été donnée (voir charte d'information).
- d. **Édition du génome** : un consentement écrit de la personne qui fait l'objet de la thérapie avec une preuve qu'un conseil génétique a été donné (voir charte d'information).
- e. **Examen des caractéristiques génétiques** : un consentement écrit de la personne qui fait l'objet de la recherche avec une preuve qu'un conseil génétique a été donné (voir charte d'information).
- f. **Cellules souches de sang de cordon** : un consentement de la mère.

Article 16

Droit à l'information

Vu l'article 11 de la charte des droits fondamentaux

Avant que leur consentement pour participer au projet de recherche ne soit sollicité, les personnes concernées sont spécifiquement informées, selon la nature et l'objet de la recherche :

- a. de la nature, l'étendue et la durée des procédures impliquées, en particulier des précisions sur toute contrainte imposée par le projet de recherche ;
- b. des méthodes préventives, diagnostiques ou thérapeutiques disponibles ;
- c. des dispositions prises pour réagir à d'éventuels événements indésirables et pour répondre aux préoccupations des participants à la recherche ;
- d. des dispositions prises pour garantir le respect de la vie privée et la confidentialité des données à caractère personnel ;
- e. des dispositions prises pour rendre accessibles aussi bien l'information découlant de la recherche qui serait pertinente pour le participant que les résultats d'ensemble de la recherche ;
- f. des dispositions prises pour assurer une réparation équitable en cas de dommage ;

g. de toute utilisation ultérieure éventuellement envisagée, des résultats de la recherche, des données ou des matériels biologiques ;

Les informations décrites au premier alinéa seront consignées dans une Charte d'information qui doit être claire, précise et en accord avec le niveau de compréhension du donneur ; elle est rédigée par les Etats membres et elle est validée par le Comité d'éthique européen.

La Charte d'information représente un minimum d'informations obligatoires à fournir au donneur. Elle précise également les axes détaillés d'utilisation vers lesquels peuvent se diriger les cellules du donneur.

Le dit donneur est libre de cocher les axes d'utilisation auquel il ne souhaite pas consentir. Les axes d'utilisation qui pourraient être développés postérieurement au consentement ne doivent pas être considérés comme consenti.

Il est laissé libre choix au donneur de pouvoir rajouter d'autres axes d'utilisation auquel il ne souhaite pas consentir.

A ce titre, les Etats seront chargés d'organiser des campagnes de sensibilisation et de promotion de la santé en accord avec leur propre législation.

Article 17

La mise en place d'un protocole de traçabilité

Vu l'article 8 de la charte des droits fondamentaux

Le consentement sur l'utilisation de ses cellules implique que des informations révélées par les protocoles de recherche relatives à l'état de santé du donneur lui soient révélés. Une traçabilité sera mise en place de manière à pouvoir informer le patient si les recherches révèlent qu'il est sujet d'une maladie.

Le protocole de traçabilité devra préserver l'anonymat du donneur et être suffisamment efficace et rapide pour prendre des mesures de soins efficaces en faveur de la santé du patient dès que celui-ci aura eu connaissance de ces nouvelles informations.

Ce protocole de traçabilité ne concerne que le diagnostic des maladies et non la prédisposition à ces maladies.

Le consentement du patient quant à la mise en oeuvre d'un tel protocole aboutissant à son information sera recueilli simultanément au consentement qu'il délivrera lors du don. Le patient peut tout à fait s'opposer à être informé. Néanmoins, tout devra être mis en oeuvre lors de la découverte pour que ses parents soient conviés à se rapprocher d'un médecin généticien.

Chapitre 5

Le renforcement de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

Article 18

Création de la BIOETHIC

Vu l'article 65 paragraphe 1 du règlement CE 726/2004 du 31 Mars 2004

Vu le règlement 1291/2013 du 11 Décembre 2013

Vu la convention de subvention européenne n°676550

Création de la BIOETHIC au sein de l'EMA. La BIOETHIC est chargée de contrôler et d'assurer la mise sur le marché centralisée de produits innovants.

La BBMRI-ERIC (biobanking and biomolecular resources research infrastructure european research infrastructure consortium), comprise comme l'infrastructure de recherche la plus importante au niveau européen, est incluse dans BIOETHIC au titre de ses compétences en médecine régénérative. De fait, tous les pays incluent dans BIOETHIC sont inclus dans le réseau BBMRI-ERIC.

L'agence BIOETHIC répond aux droits des patients européens à bénéficier des meilleurs soins possibles, dans le respect des limites éthiques fixées dans la présente déclaration.

La BIOETHIC possède une organisation autonome mais non indépendante par rapport à l'EMA. Elle est composée d'experts (pharmaciens, médecins, industriels, chercheurs, philosophes, juristes) de tous les Etats-Membres et est contrôlée par la Commission Européenne.

La BIOETHIC est composée de la Banque chargée de l'Inventaire Organique (BIO) et de la European Therapy & Health Investment Committee (ETHIC).

Article 19

Banque chargée de l'Inventaire Organique (BIO)

Vu la directive 2004/23/CE.

La banque chargée de l'inventaire organique comprend la BBMRI, biobanque européenne existante. Il est prévu au titre de cette initiative que la BBMRI diversifie son activité en direction des cellules souches adultes, ombilicales et IPS. La BIO comprend également une unité dématérialisée.

L'unité dématérialisée de la BIO est chargée :

- a. de labelliser les laboratoires dans leurs procédés d'obtention, stockage, transport et destruction des produits du corps humains des laboratoires nationaux ;
- b. de cumuler les données relatives à ces produits, ces données sont accompagnées des recueils de consentement de donateurs ;
- c. de dégager les fonds de subventions pour les transports de cellules entre laboratoires labellisés et d'assurer ce transport. Ces fonds de subvention sont financés sur une base forfaitaire, thématique et quantitative entre les Etats.
- d. de garantir la traçabilité des données des donateurs et patients

La délivrance matérialisée ou non des échantillons est sous le contrôle du comité ETHIC.

Article 20

European Therapy & Health Investment Committee (ETHIC)

Vu la directive 98/44/CE du 6 juillet 1998

Vu la directive 1394/2007 du 13 novembre 2007

L'ETHIC est chargée de coordonner et de contrôler l'utilisation dans l'Union des médecines régénératives sur le plan éthique afin d'assurer une unicité des pratiques. Il comprend le Comité d'Ethique Européen (CEE). Celui-là n'entrave pas les législations nationales propres mais cadre les limites qui sortiraient des intérêts et impératifs fixés dans cette présente déclaration.

Les projets de recherches européens sont validés sur le plan éthique par les comités d'éthiques nationaux. Ceux-ci agissent sous le contrôle du CEE qui exerce un droit de regard sur les projets bénéficiant d'un fond européen.

Est considéré comme projet de recherche européen tout projet bénéficiant d'un fond européen.

L'ETHIC est composée du Comité de médicaments de thérapies innovantes (CAT) chargé d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments de thérapies innovantes, celui-ci prend ainsi un rôle décisionnel spécifique à ses champs de compétences dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qu'il rapportera au comité des médicaments à usage humain (CHMP) qui finalisera le contrôle du dossier d'AMM.

L'ETHIC est composée du Comité des médicaments orphelins (COMP) chargé d'assurer le contrôle des médicaments orphelins soignant des maladies particulièrement rares et qui font souvent l'objet de l'exception hospitalière définie à la directive 98/44/CE et donc ne sont pas sous contrôle de la CAT, faute d'AMM.

L'ETHIC est composé du comité de coordination de la recherche, celui-là est chargé de la mise en relation des laboratoires : la recherche est coordonnée et orientée sur le territoire en tenant compte des limitations de chaque législation nationale. Ce comité accrédite les établissements qu'il met en relation afin que leurs procédés soient concordants et puissent être susceptibles d'être harmonisés.

Des fonds européens seront délivrés à ce réseau dans le cadre d'un financement européen en faveur des médecines régénératives. L'ETHIC a un droit de regard sur l'origine des autres financements des laboratoires et peut leur demander de se détacher de leurs donateurs si ceux-ci ne respectent pas les cadres fixés par la législation de l'Union, quitte à ce que les fonds européens suppléent eux-mêmes à cette absence de financement.

L'ETHIC est composée du comité de coordination industriel et commercial. Celui-ci est chargé d'optimiser et de coordonner l'industrie de la thérapie innovante, dans une logique d'optimisation des coûts et de respect des normes de qualité, sécurité et efficacité. Ce réseau respectera les entreprises déjà en lien avec les laboratoires mais cherchera une plus large coordination dans leur fonctionnement.

Article 21

Dispositions supplémentaires

Les Biobanques nationales sont coordonnées par la BIO.

La circulation des tissus et cellules se fait en respect des articles 26 paragraphe 2 du TFUE et des articles 34 à 36 du TFUE.

Les laboratoires et agences nationales sont coordonnées par l'ETHIC afin que les projets de recherches nationaux sur les médecines régénératives puissent bénéficier du cadre et de la coordination européenne.

Article 22

Portée juridique

Vu le règlement CE 726/2004 du 31 Mars 2004.

Vu l'article 41 et 47 de la Charte des droits fondamentaux de l'UE.

Les décisions de la BIOETHIC de mise sur le marché sont contraignantes.

Les décisions rendues par l'ETHIC dans le cadre de son fonctionnement sont contraignantes.

Ces décisions sont susceptibles d'un recours administratif devant l'ETHIC et la BIOETHIC, et d'un recours juridictionnel sur le fondement d'un recours en annulation devant le Tribunal de l'Union.

La santé du patient impose que ces décisions acquièrent une application directe et soient invocables par des particuliers.

Article 23

Conséquences de la mise en application

Aux fins de mettre en place la BIOETHIC, la CAT n'est plus subordonnée à l'EMA et plus particulièrement à la CHMP. De même pour la COMP. La procédure centralisée attribuée aux produits innovants par l'EMA sera régie après la création de la BIOETHIC à cette dernière.

Chapitre 6

Dispositions spécifiques

Article 24

Tout Etat souhaitant quitter l'UE peut, s'il le souhaite, rester intégré à la BIOETHIC jusqu'à sa sortie. Cet Etat reste intégré à la BIOETHIC dans les mêmes conditions qu'il reste intégré à l'EMA, selon les modalités qui seront prises dans le texte de sortie discuté entre celui-ci et l'Union.

De même, les membres observateurs du conseil d'administration de l'EMA intégreront la BIOETHIC.

Chapitre 7

Dispositions finales

Article 25

Financement

Vu les articles 310 et 314 du TFUE

Les Etats Membres de l'Union Européenne s'engagent à contribuer au financement de ces organisations, selon des considérations thématiques et quantitatives. Ce financement sera proposé chaque année dans le budget de l'Union.

Tout Etat Membre souhaitant quitter l'Union, dans le cas où il reste intégré à l'EMA, continue de contribuer au budget européen dans ce domaine.

Selon l'article 176 du TFUE et pour mettre en place leurs comités d'éthique nationaux obligatoire, les Etats peuvent faire appel au fond européen de développement régional.

Article 26

Portée de la déclaration

Les Etats Membres s'engagent à ce que la déclaration commune soit contraignante et que ses conditions s'appliquent conformément à l'article 114 TFUE et 7 TUE.

Article 27
Vu l'article 15 du règlement 1291/2013 du 11 Décembre 2013

La présente déclaration est mise en œuvre de manière à garantir que les priorités et les actions soutenues sont adaptées à l'évolution des besoins et qu'elles tiennent compte du caractère évolutif de la science, des technologies, de l'innovation, des économies et de la société à l'ère de la mondialisation ; l'innovation revêtant une dimension économique, organisationnelle, technologique, sociétale.