

E 7534

ASSEMBLÉE NATIONALE

QUATORZIÈME LÉGISLATURE

SÉNAT

SESSION EXTRAORDINAIRE DE 2011-2012

Reçu à la Présidence de l'Assemblée nationale
Le 25 juillet 2012

Enregistré à la Présidence du Sénat
Le 25 juillet 2012

**TEXTE SOUMIS EN APPLICATION DE
L'ARTICLE 88-4 DE LA CONSTITUTION**

PAR LE GOUVERNEMENT,

À L'ASSEMBLÉE NATIONALE ET AU SÉNAT

Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

COM (2012) 369 FINAL



**CONSEIL DE
L'UNION EUROPÉENNE**

**Bruxelles, le 19 juillet 2012 (24.07)
(OR. en)**

12751/12

**Dossier interinstitutionnel:
2012/0192 (COD)**

**PHARM 60
SAN 176
MI 508
COMPET 513
CODEC 1946**

PROPOSITION

Origine:	Commission européenne
En date du:	17 juillet 2012
N° doc. Cion:	COM(2012) 369 final
Objet:	Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

Les délégations trouveront ci-joint la proposition de la Commission transmise par lettre de Monsieur Jordi AYET PUIGARNAU, Directeur, à Monsieur Uwe CORSEPIUS, Secrétaire général du Conseil de l'Union européenne.

p.j.: COM(2012) 369 final



COMMISSION EUROPÉENNE

Bruxelles, le 17.7.2012
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Proposition de

RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

**relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive
2001/20/CE**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

{SWD(2012) 200 final}
{SWD(2012) 201 final}

EXPOSÉ DES MOTIFS

1. CONTEXTE DE LA PROPOSITION

Au sens de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 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 humain¹, on entend par «essai clinique» toute investigation menée chez l'homme sur les effets d'un médicament, réalisée en administrant ce médicament en dehors de la pratique clinique courante et en vertu d'un protocole de recherche.

Les essais cliniques sont menés dans de nombreux contextes différents. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché et les articles publiés dans les revues médicales s'appuient sur les données obtenues lors de tels essais. Ces derniers sont par conséquent indispensables à la recherche clinique, laquelle joue elle-même un rôle essentiel dans l'élaboration des médicaments et l'amélioration des traitements. Sans essais cliniques, la mise au point de nouveaux médicaments, le perfectionnement des médicaments existants et l'amélioration scientifiquement fondée des traitements à base de médicaments seraient impossibles.

Quelque 4 400 demandes d'autorisation relatives à des essais cliniques sont déposées chaque année dans l'Union européenne et l'Espace économique européen². Leurs promoteurs sont à 60 % des entreprises du secteur pharmaceutique et à 40 % d'autres types d'acteurs, par exemple des universitaires.

Environ 24 % des essais cliniques faisant l'objet d'une demande d'autorisation dans l'Union européenne sont multinationaux, c'est-à-dire destinés à être menés dans au moins deux États membres. Ce pourcentage peut sembler relativement faible; cependant, ces 24 % mobilisent environ 67 % du nombre total de participants recrutés pour des essais cliniques. Autrement dit, les essais cliniques portant sur plus de 40 participants se déroulent en moyenne dans au moins deux États membres. Les essais limités à un seul pays ne concernent que les études de faible envergure qui visent un objectif de recrutement modeste.

La directive 2001/20/CE s'est traduite par une nette amélioration de la sécurité et de la validité éthique des essais cliniques dans l'Union européenne, ainsi que de la fiabilité des données obtenues grâce à ces essais. Cependant, la directive sur les essais cliniques est sans doute le texte législatif européen le plus critiqué dans le domaine pharmaceutique. Elle est décriée par toutes les parties prenantes: patients, entreprises du secteur et chercheurs universitaires.

Les données disponibles corroborent ces critiques:

¹ JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

² Chiffres de l'année 2010.

- Entre 2007 et 2011, le nombre de demandes d'autorisation d'essai clinique a baissé de 25 %³.
- Les coûts de réalisation des essais cliniques ont augmenté. Par comparaison avec la situation qui prévalait avant l'application de la directive 2001/20/CE, les besoins en personnel des promoteurs commerciaux aux fins de gérer les procédures d'autorisation ont doublé (hausse de 107 %) et l'augmentation est plus forte encore dans le cas des petites entreprises. Pour les promoteurs non commerciaux, la directive 2001/20/CE a entraîné un accroissement des contraintes administratives, lequel a lui-même conduit à une hausse des coûts de 98 % dans ce domaine. Depuis que la directive est appliquée, les primes d'assurance des promoteurs commerciaux ont par ailleurs été multipliées par neuf.
- Le retard moyen enregistré au démarrage des essais cliniques a augmenté de 90 %, pour atteindre 152 jours.

Il serait erroné d'attribuer ce déclin de l'activité en matière d'essais cliniques à la seule directive 2001/20/CE. Cependant, cette dernière a eu de nombreux effets directs sur les coûts et la faisabilité des essais cliniques, ce qui a provoqué une baisse de régime dans ce domaine au sein de l'Union européenne. D'autres facteurs (tels que les coûts salariaux et la nécessité de mener des études dans plusieurs pays pour atteindre les objectifs de recrutement) se sont en outre trouvés aggravés par les prescriptions réglementaires de la directive 2001/20/CE et les coûts qu'elles ont entraînés.

Il semble donc que les dispositions de l'actuelle directive 2001/20/CE aient constitué un obstacle à la tenue d'essais cliniques en Europe. Il est donc nécessaire que la Commission prenne des mesures.

2. RÉSULTATS DES CONSULTATIONS AVEC LES PARTIES INTÉRESSÉES ET ANALYSE D'IMPACT

La Commission a organisé deux consultations publiques en amont de l'analyse d'impact qui sous-tend la présente proposition: la première, du 9 octobre 2009 au 8 janvier 2010, et la seconde, du 9 février au 13 mai 2011.

Dans les deux cas, l'ensemble des «principes généraux et normes minimales applicables aux consultations engagées par la Commission avec les parties intéressées» ont été respectés. La Commission a publié les réponses obtenues, in extenso et sous forme de synthèse.

En complément, elle a organisé à partir de 2009 plusieurs réunions avec les parties intéressées afin de recueillir leur opinion au sujet du fonctionnement de la directive sur les essais cliniques et de débattre de l'incidence des différentes options stratégiques envisageables. Un atelier de grande envergure réunissant les parties concernées a eu lieu le 31 mars 2011 afin de clarifier différents points avancés dans le document de réflexion soumis à la consultation publique

³ La baisse a atteint 12 % entre 2007 et 2010.

La Commission a procédé à une analyse d'impact conformément à ses lignes directrices en la matière et en a publié les résultats dans un rapport d'analyse d'impact.

3. ASPECTS JURIDIQUES DE LA PROPOSITION

3.1. CHAMP D'APPLICATION (CHAPITRES I ET II DE LA PROPOSITION DE REGLEMENT)

Le champ d'application de la proposition de règlement est en substance identique à celui de la directive 2001/20/CE. Bien qu'il se limite à la recherche clinique sur les médicaments, il est néanmoins très vaste dans la mesure où il n'exclut que les études cliniques n'impliquant pas une «intervention» sur un participant (c'est-à-dire les enquêtes menées parmi des praticiens sans qu'il soit procédé à une quelconque intervention supplémentaire ni à une «extraction de données»). En ce qui concerne les «études non interventionnelles», qui sont des études de sécurité post-autorisation décidées, gérées ou financées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, à titre volontaire ou en vertu des obligations imposées par l'autorité compétente pour les autorisations de mise sur le marché, elles sont réglementées par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain⁴.

3.2 PROCEDURE D'AUTORISATION ET DOSSIER DE DEMANDE (DEPOT, EVALUATION, DECISION; CHAPITRES II, III, XIV ET XV DE LA PROPOSITION DE REGLEMENT)

La proposition de règlement instaure pour les essais cliniques une nouvelle procédure d'autorisation qui repose sur les éléments suivants:

- un dossier de demande d'autorisation harmonisé, qui codifie partiellement les orientations fournies par la Commission dans le volume 10 d'*EudraLex*;
- un «portail unique» associé à une base de données de l'Union européenne, permettant de déposer une demande en vue de réaliser un essai clinique. Ce portail est géré par la Commission européenne et son utilisation est gratuite pour les promoteurs;
- une procédure d'évaluation souple et rapide, qui évite l'instauration d'un nouveau système bureaucratique et centralisé. Cette évaluation est pour l'essentiel contrôlée par les États membres et met à contribution tous ceux dans lesquels le promoteur entend mener l'essai clinique;
- un mécanisme clair permettant de désigner un «État membre rapporteur»;
- des échéances précises et un principe d'approbation tacite, afin de garantir le respect des dispositions du règlement;

⁴ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

- un organe de coordination et de consultation chargé de traiter les problèmes susceptibles de se présenter au cours de la procédure d'autorisation. Il est géré et présidé par la Commission;
- une séparation nette entre les composantes de l'évaluation qui relèvent de la coopération entre États membres et les éléments à caractère intrinsèquement éthique, national ou local, qui requièrent une évaluation individuelle par chaque État membre;
- la possibilité pour un État membre, dans certains cas bien définis, de se «désolidariser» («opt-out») des conclusions d'une évaluation menée au titre d'une demande d'autorisation d'essai clinique («refus conditionnel»);
- la liberté, pour chaque État membre, de définir ses propres modalités d'organisation et de répartir comme il l'entend les compétences en interne en ce qui concerne l'évaluation des demandes d'autorisation d'essai clinique, sous réserve qu'il respecte les lignes directrices internationales relatives à l'indépendance des experts évaluateurs;
- une procédure rapide permettant d'«étendre» un essai clinique à des États membres supplémentaires;
- lorsqu'un essai clinique subit des modifications alors qu'il a déjà été autorisé, la nécessité d'obtenir une autorisation si et seulement si ces modifications ont une incidence substantielle sur la sécurité ou les droits des participants, ou encore sur la fiabilité et la solidité des données obtenues grâce à l'essai clinique.

Parmi les règles encadrant l'autorisation des essais cliniques, l'un des éléments cruciaux est la séparation nette entre les composantes de l'évaluation de la demande qui relèvent de la coopération entre États membres (article 6 de la proposition de règlement) et les aspects évalués par chaque État membre individuellement (article 7 de la proposition de règlement). Cette dernière catégorie recouvre des aspects à caractère intrinsèquement national (tels que le régime de responsabilité civile ou pénale), éthique (tels que le consentement éclairé) ou local (tels que le degré d'adéquation du site d'essai clinique).

Cette distinction ne préjuge cependant aucunement le choix de l'organe qui sera chargé de l'évaluation dans chaque État membre. La proposition de règlement n'empiète pas sur l'organisation interne des États membres en ce qui concerne les instances chargées d'accorder (ou de refuser) les autorisations d'essai clinique. Il est laissé aux États membres le soin de définir des modalités d'organisation conformes à la procédure d'autorisation fixée par le présent règlement.

Contrairement à la directive 2001/20/CE, le règlement proposé ne désigne donc pas la ou les instances chargées d'accorder (ou de refuser) les autorisations d'essai clinique à l'intérieur de chaque État membre. Partant, il ne régit ni n'harmonise le fonctionnement détaillé des comités d'éthique; il n'impose à ces derniers aucune coopération systématique au niveau opérationnel dans l'Union européenne; enfin il ne restreint pas la portée de leurs évaluations aux questions purement éthiques (science et éthique étant indissociables).

Au contraire, la proposition de règlement laisse aux États membres la liberté de confier différentes missions à des organismes distincts. Ce qui importe est en effet que les États membres veillent à l'existence d'une évaluation indépendante et rigoureuse, qui respecte les échéances fixées par la législation. Il est en outre essentiel de distinguer clairement les questions relevant d'une coopération entre États membres de celles qui sont traitées séparément par chacun des États membres en raison de leur caractère intrinsèquement national, local ou éthique.

Dans le même temps, la proposition de règlement réaffirme néanmoins que toute demande d'essai clinique doit faire l'objet d'une évaluation conjointe par un nombre raisonnable de personnes indépendantes, qui disposent collectivement des qualifications et de l'expérience nécessaires dans tous les domaines concernés, et qui sollicitent l'opinion de personnes extérieures à la profession. La proposition reste ainsi conforme aux orientations internationales et fait en sorte que les demandes d'essai clinique soient soumises à une évaluation approfondie, indépendante et rigoureuse dans toute l'Union européenne. Ce faisant, elle n'empiète pas sur les compétences des États membres, qui restent libres d'organiser leur propre processus de décision en ce qui concerne les demandes d'autorisation d'essai clinique.

3.3. ARTICULATION AVEC LA NOTION DE «CONSEIL SCIENTIFIQUE»

Indépendamment de la réglementation des essais cliniques, les autorités de régulation peuvent se trouver associées à la phase préparatoire de ceux-ci au titre d'une assistance à l'élaboration de protocoles⁵, de plans d'investigation pédiatrique⁶, de la fourniture d'un conseil scientifique⁷ et de la réalisation d'études de sécurité ou d'efficacité postautorisation⁸ (toutes activités ci-après dénommées «conseil scientifique»).

La présente proposition de règlement ne «mélange» pas la notion de conseil scientifique et l'autorisation des essais cliniques, et ce, pour deux raisons.

- D'un point de vue conceptuel, la participation d'une autorité de régulation à une activité de conseil scientifique et son rôle dans l'autorisation d'essais cliniques sont deux questions complètement différentes. Là où l'activité de conseil scientifique consiste à déterminer quelles sont les données cliniques dont il serait *souhaitable* de disposer en vue de l'octroi ou du maintien ultérieurs d'une autorisation de mise sur le marché, la procédure d'autorisation consiste à déterminer si un essai clinique est *acceptable* eu égard aux droits et à la sécurité des patients, mais aussi à la fiabilité et à la solidité des données. De fait, il est parfaitement envisageable que ces deux démarches aboutissent à des

⁵ Article 6, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (JO L 18 du 22.1.2000, p. 1).

⁶ Article 15 du règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).

⁷ Article 56, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO L 136 du 30.4.2004, p. 1).

⁸ Article 21 *bis*, points b et f, de la directive 2001/83/CE.

résultats contradictoires (ce qui s'est déjà produit par le passé): s'il peut être souhaitable, dans l'optique de l'octroi futur d'une autorisation de mise sur le marché, d'obtenir certaines données cliniques à partir d'expériences sur des sujets humains, ce type d'essais peut être jugé inacceptable du point de vue de la protection des participants.

- La législation de l'Union européenne aborde les essais cliniques in abstracto, c'est-à-dire que leurs résultats soient ou non destinés à être utilisés aux fins d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou à quelque autre fin que ce soit (par exemple, amélioration des stratégies thérapeutiques, comparaison entre des traitements reposant sur des médicaments différents, etc.). Cette distinction est généralement analysée selon le schéma d'une opposition entre essais cliniques «commerciaux» et essais cliniques «universitaires». Ces derniers représentent environ 40 % des demandes d'autorisation d'essai clinique dans l'Union européenne. Le «mélange» des activités de conseil scientifique et d'octroi d'autorisations ne serait donc pas viable pour plus d'un tiers de l'ensemble des essais cliniques. Or la proposition de règlement entend encourager tout particulièrement le développement de ces essais cliniques «universitaires».

3.4. PROTECTION DES PARTICIPANTS ET CONSENTEMENT ECLAIRE (CHAPITRE V DE LA PROPOSITION DE REGLEMENT)

Conformément à l'article 3, paragraphe 2, point a, de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne, toute intervention effectuée dans le cadre de la médecine et de la biologie nécessite le consentement libre et éclairé de la personne concernée. La législation de l'Union européenne doit respecter ce principe. La réglementation relative à la protection des participants et au consentement libre et éclairé a fait l'objet de nombreux débats au cours du processus législatif qui a abouti à la directive 2001/20/CE. À l'exception de la question des essais cliniques conduits dans des situations d'urgence (cf. le paragraphe qui suit), la proposition de règlement n'apporte aucune modification substantielle à ces règles. Certaines dispositions ont toutefois été reformulées et, dans la mesure du possible, raccourcies, pour des raisons de clarté. Ainsi, les dispositions relatives à la procédure d'autorisation ont été déplacées vers les chapitres 2 et 3 de la proposition de règlement, tandis que celles qui portent sur la compensation des dommages figurent désormais dans le chapitre 12.

En ce qui concerne les essais cliniques conduits dans des situations d'urgence, la directive 2001/20/CE ne couvre pas les cas où il est impossible d'obtenir le consentement libre et éclairé d'un participant ou de son représentant légal en raison de l'urgence de la situation («essais cliniques dans des situations d'urgence»). Pour y remédier, des dispositions portant spécifiquement sur ce type d'essais cliniques ont été ajoutées, qui sont conformes aux documents d'orientation internationaux en la matière.

Par ailleurs, en ce qui concerne la protection des données à caractère personnel, les dispositions de la directive 95/46/CE⁹ et du règlement (CE) n° 45/2001¹⁰ s'appliquent.

Aucune donnée à caractère personnel concernant les participants à un essai ne sera enregistrée dans la base de données de l'Union européenne.

Quant aux données à caractère personnel relatives aux investigateurs, lesquelles peuvent être enregistrées dans cette base de données, il est important qu'elles soient conservées conformément à l'exception prévue par l'article 17, paragraphe 3, point b, de la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil 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 (règlement général sur la protection des données). En cas de faute détectée lors d'un essai clinique, il serait par exemple important de pouvoir retrouver l'ensemble des essais auxquels ont participé les mêmes investigateurs, jusqu'à plusieurs années après la fin de ceux-ci.

3.5. NOTIFICATIONS RELATIVES A LA SECURITE (CHAPITRE VII DE LA PROPOSITION DE REGLEMENT)

Les dispositions relatives aux notifications ayant trait à la sécurité suivent les principes établis par les documents d'orientation internationaux en vigueur. Par rapport à la directive 2001/20/CE, ces règles ont été rationalisées, simplifiées et modernisées selon les principes suivants:

- possibilité d'exclure le signalement au promoteur par l'investigateur des événements indésirables si le protocole le permet;
- notification directe des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus par le promoteur à la base de données européenne EudraVigilance;
- modalités simplifiées pour le dépôt, par le promoteur, de son rapport annuel sur la sécurité. Par ailleurs, il n'y a pas lieu de produire un rapport annuel sur la sécurité pour les médicaments expérimentaux autorisés qui sont utilisés conformément à l'indication autorisée. Ces produits sont soumis aux règles de pharmacovigilance habituelles.

Les règles relatives aux notifications ayant trait à la sécurité, qui codifient pour partie les lignes directrices formulées précédemment par la Commission dans ce domaine¹¹, sont détaillées en annexe de la proposition de règlement. Elles faciliteront l'actualisation de la réglementation existante par voie d'actes délégués, s'il y a lieu de tenir compte de progrès techniques ou d'un alignement réglementaire à l'échelle mondiale.

⁹ JO L 281 du 23.11.1995, p. 31.

¹⁰ JO L 8 du 12.1.2001, p. 1.

¹¹ JO C 172 du 11.6.2011, p. 1.

En ce qui concerne la base de données européenne EudraVigilance, elle existe déjà aux fins d'activités de pharmacovigilance, conformément à la directive 2001/83/CE et au règlement (CE) n° 726/2004. Sa maintenance et sa gestion sont assurées par l'Agence européenne des médicaments. La directive 2001/20/CE faisait déjà référence à cette base de données et au rôle assumé par l'Agence européenne des médicaments dans l'administration de celle-ci. La proposition de règlement n'apporte aucune modification à cet égard.

3.6. CONDUITE DE L'ESSAI (CHAPITRE VIII DE LA PROPOSITION DE REGLEMENT)

La directive 2001/20/CE comporte assez peu de dispositions s'agissant de la conduite des essais proprement dite. Les règles applicables figurent pour partie dans la directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments¹², et pour partie dans des documents d'orientation de la Commission. La proposition de règlement regroupe ces différentes dispositions.

3.7. MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX ET AUXILIAIRES, FABRICATION, ETIQUETAGE (CHAPITRES IX ET X DE LA PROPOSITION DE REGLEMENT)

Les médicaments destinés aux essais de recherche et de développement sont exclus du champ d'application de la directive 2001/83/CE, de même que la réglementation de leur fabrication, de leur importation et de leur étiquetage. Les dispositions applicables en la matière figurent dans les directives 2001/20/CE et 2005/28/CE, ainsi que dans des lignes directrices de la Commission.

La proposition de règlement regroupe ces différentes règles. Les nouvelles dispositions s'appuient toujours sur la notion de «médicament expérimental». Elles tiennent toutefois mieux compte du fait qu'un médicament expérimental peut être autorisé et par conséquent circuler d'ores et déjà sur le marché conformément à la directive 2001/83/CE.

En outre, l'expérience acquise dans l'application de la directive 2001/20/CE révèle un besoin de clarté en ce qui concerne les médicaments utilisés dans le cadre d'un essai clinique qui ne sont pas des médicaments expérimentaux. Ces «médicaments auxiliaires» (précédemment dénommés «médicaments non expérimentaux» dans les orientations d'applications de la Commission) seront soumis à des règles proportionnées en matière de fabrication et d'étiquetage.

¹² JO L 91 du 9.4.2005, p. 13.

3.8. PROMOTEURS, COPROMOTION, PERSONNE DE CONTACT POUR L'UNION EUROPEENNE (CHAPITRE XI DE LA PROPOSITION DE REGLEMENT)

Tout essai clinique doit avoir un «promoteur», à savoir une personne morale ou physique responsable de son lancement et de sa gestion.

Cette «responsabilité simple» est à distinguer des questions liées à la «responsabilité civile et pénale» relative aux dommages subis par les patients. Le régime de responsabilité civile et pénale applicable dépend des lois nationales en la matière et est indépendant de cette responsabilité du promoteur.

Eu égard à la «responsabilité simple», il est manifestement préférable qu'il n'y ait qu'un promoteur par essai clinique. L'existence d'un «promoteur unique» est le meilleur moyen de faire en sorte que toutes les informations relatives à l'ensemble d'un essai clinique soient communiquées aux organismes chargés de sa surveillance et que toutes les mesures nécessaires soient prises.

Un nombre croissant d'essais cliniques sont cependant entrepris à l'initiative de réseaux peu structurés de scientifiques ou d'établissements scientifiques dans un ou plusieurs États membres. Pour des raisons pratiques ou juridiques, ces réseaux ont parfois du mal à désigner en leur sein la personne chargée d'assumer le rôle de «promoteur unique». Ils peuvent également se heurter à des obstacles pratiques ou juridiques lorsqu'ils tentent de former, conjointement, une entité juridique destinée à faire office de «promoteur unique».

Pour remédier à ces difficultés, et tout en veillant à ne pas compromettre la surveillance efficace des essais cliniques, la proposition de règlement introduit la notion de «copromotion». Dans un premier temps, tous les copromoteurs assument la responsabilité de l'ensemble de l'essai clinique. La proposition de règlement leur permet cependant de «répartir» entre eux cette responsabilité. Même en cas de partage de la responsabilité entre copromoteurs, ces derniers restent tous responsables de la désignation d'un promoteur qui pourra prendre les éventuelles mesures exigées par un État membre et sera à même de fournir des informations sur l'ensemble de l'essai clinique.

Les obligations qui incombent au promoteur sont indépendantes de son lieu d'établissement (dans l'Union européenne ou dans un pays tiers). Cependant, si le promoteur est établi dans un pays tiers, il convient de désigner une personne de contact qui sera l'interlocuteur de l'Union européenne, afin de permettre une surveillance efficace de l'essai clinique. Toute communication avec cette personne vaudra communication avec le promoteur.

3.9. COMPENSATION DES DOMMAGES SUBIS (CHAPITRE XII DE LA PROPOSITION DE REGLEMENT)

La directive 2001/20/CE instaurait l'obligation de prévoir une assurance ou une indemnisation qui a considérablement alourdi les coûts et les charges administratives liés à la conduite des essais cliniques. Toutefois, rien ne permet de penser que le nombre ou le montant des dommages ont augmenté à la suite de l'entrée en vigueur de la directive.

La proposition de règlement reconnaît que les essais cliniques ne présentent pas dans tous les cas un risque supplémentaire pour les participants par comparaison avec les traitements effectués dans la pratique clinique normale. En conséquence, lorsqu'il n'existe pas de risque supplémentaire ou lorsque celui-ci est négligeable, il n'est pas nécessaire de prévoir un dispositif spécifique de compensation des dommages subis (que ce soit sous forme d'assurance ou d'indemnisation) en lien avec l'essai clinique. Dans un tel cas, la couverture garantie par l'assurance du praticien ou de l'organisme, ou encore par l'assurance responsabilité du fait des produits, est suffisante.

Lorsque l'essai clinique *présente effectivement* un risque supplémentaire, la proposition de règlement oblige le promoteur à prévoir une compensation au moyen d'une assurance ou d'un mécanisme d'indemnisation. S'agissant de ce dernier point, la proposition de règlement oblige également les États membres à instaurer un mécanisme national d'indemnisation dont le fonctionnement est à but non lucratif. Ce mécanisme aidera notamment les «promoteurs non commerciaux» à s'assurer en vue d'éventuelles compensations. Depuis que la directive 2001/20/CE a instauré une obligation de prévoir une assurance ou une indemnisation, ces promoteurs ont beaucoup de mal à s'assurer pour couvrir ces compensations.

3.10. INSPECTIONS (CHAPITRE XIII DE LA PROPOSITION DE REGLEMENT)

Les dispositions relatives aux inspections s'appuient en grande partie sur la directive 2001/20/CE. En matière de capacité d'inspection, la proposition de règlement fournit une base juridique qui permettra au personnel de la Commission de réaliser des contrôles auprès des États membres et des pays tiers, dans le contexte de l'acquis de l'Union européenne sur les médicaments à usage humain et les essais cliniques.

3.11. ABROGATIONS ET ENTREE EN VIGUEUR (CHAPITRE XIX DE LA PROPOSITION DE REGLEMENT)

La proposition de règlement traite des sujets réglementés par la directive 2001/20/CE, laquelle est par conséquent abrogée.

Pour permettre une transition fluide entre les dispositions de la directive 2001/20/CE (après transposition) et celles du présent règlement, les deux séries de règles s'appliqueront parallèlement pendant trois ans à compter de la date d'application du présent règlement. Le passage de l'une à l'autre s'en trouvera facilité, notamment en ce qui concerne les aspects liés à la procédure d'autorisation.

3.12 SIMPLIFICATION DES REGLES DE FOND RELATIVES AUX ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS AUTORISES ET AUX ESSAIS CLINIQUES A FAIBLE INTERVENTION

La réglementation des essais cliniques entend parer à deux risques distincts: le risque pour la sécurité des participants et le risque pour la fiabilité des données. Le premier est extrêmement variable et dépend d'une série de facteurs, parmi lesquels on peut citer:

- les connaissances et les expériences préalables en lien avec le médicament expérimental concerné (et, en particulier, le fait que ce dernier soit ou non autorisé dans l'Union européenne); ainsi que
- le type d'intervention (qui peut aller d'une simple prise de sang à une biopsie complexe).

La directive 2001/20/CE est fortement critiquée au motif qu'elle ne tient pas suffisamment compte de la variabilité de ces risques. La plupart des obligations et des restrictions qu'elle prévoit s'appliquent en effet quel que soit le risque encouru pour la sécurité des participants.

Ce point est abordé de façon détaillée dans le rapport d'analyse d'impact. Sur la base de celui-ci, il a été dûment tenu compte de la notion de proportionnalité des risques dans l'ensemble de la proposition de règlement.

3.13. FORME JURIDIQUE DU REGLEMENT

L'acte proposé prend la forme d'un règlement et remplace la directive 2001/20/CE.

Cette forme juridique garantit une procédure cohérente pour le dépôt des demandes d'autorisation d'essai clinique et pour leurs modifications substantielles.

L'expérience montre en effet que les États membres s'exposent à des difficultés de coopération lorsqu'ils fondent leurs travaux sur des textes de transposition nationaux «similaires mais différents». Seule la forme juridique du règlement permettra aux États membres de s'appuyer sur un seul et même texte pour évaluer les demandes d'autorisation d'essai clinique, en lieu et place de mesures de transposition nationales divergentes.

Ce qui précède vaut non seulement pour l'ensemble du processus d'autorisation, mais aussi pour tous les autres aspects abordés dans le règlement, tels que les notifications relatives à la sécurité au cours des essais cliniques et les contraintes d'étiquetage pour les médicaments utilisés dans le cadre d'un essai clinique.

L'expérience a également montré que les États membres tendaient à se servir à mauvais escient du processus de transposition pour instaurer des obligations procédurales supplémentaires.

Enfin, la forme juridique du règlement constitue une importante source de simplification. En se substituant aux mesures de transposition adoptées à l'échelon national, ce texte permettra aux acteurs concernés de planifier et de réaliser des essais cliniques (y compris multinationaux) sur la base d'un seul cadre réglementaire, au lieu d'un «patchwork» de 27 cadres nationaux définis par les lois de transposition des différents États membres.

Malgré cette forme juridique, toutefois, le cadre réglementaire européen continuera d'être complété par des textes nationaux dans certains domaines, tels que les règles qui permettent de déterminer qui est le «représentant légal» d'un participant ou les règles de fond qui concernent le régime de responsabilité civile et pénale applicable en cas de dommages.

3.14. COMPETENCES, DOUBLE BASE JURIDIQUE ET SUBSIDIARITE

Comme la directive 2001/20/CE, la proposition de règlement a pour base juridique l'article 114 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE). Par ailleurs, elle se fonde également sur l'article 168, paragraphe 4, point c, du TFUE.

Le règlement proposé s'appuie d'abord sur l'article 114 du TFUE car il vise à harmoniser le cadre réglementaire portant sur les essais cliniques. Il entend de plus contribuer à l'harmonisation des règles relatives aux produits pharmaceutiques dans le commerce, notamment en ce qui concerne l'autorisation de leur mise sur le marché. Enfin, il a également pour objectif d'harmoniser les règles relatives aux médicaments utilisés dans le cadre d'un essai clinique et de permettre ainsi leur libre circulation au sein de l'Union européenne.

En ce qui concerne l'harmonisation des règles relatives aux essais cliniques, la quasi-totalité des essais cliniques de grande envergure sont menés dans plus d'un État membre. Les résultats obtenus à l'issue d'un essai clinique peuvent en outre servir de base à d'autres essais. À cet égard, il est essentiel d'harmoniser les règles relatives aux droits et à la sécurité des patients, ainsi qu'à la fiabilité et à la solidité des données, afin qu'elles soient reconnues dans toute l'Union européenne.

En ce qui concerne l'harmonisation des règles relatives aux médicaments en général, l'adoption de dispositions harmonisées en matière d'essais cliniques permettrait de faire état des résultats et des conclusions d'essais cliniques dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché européen de médicaments, y compris en cas de modification ou d'extension ultérieure d'une telle autorisation.

En ce qui concerne l'harmonisation des règles relatives aux médicaments utilisés dans le cadre d'un essai clinique, il convient de rappeler que les médicaments destinés à des essais de recherche et de développement sont exclus du champ d'application du code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Il peut cependant advenir que des médicaments de ce type soient produits dans un État membre distinct de celui dans lequel a lieu l'essai clinique. Ces médicaments ne bénéficient alors pas du droit dérivé de l'Union qui garantit la libre circulation tout en assurant un niveau élevé de protection de la santé humaine.

Le règlement proposé s'appuie également sur l'article 168, paragraphe 4, point c, du TFUE, car il vise à instaurer des normes de qualité et de sécurité rigoureuses pour les médicaments. Aux termes de l'article 168, paragraphe 4, et de l'article 4, paragraphe 2, point k, du TFUE, cette compétence de l'Union – comme dans le cas de l'article 114 du TFUE – est partagée avec les États membres et s'exerce par l'adoption de la proposition de règlement.

La proposition de règlement vise à établir des normes de qualité et de sécurité rigoureuses pour les médicaments, et ce, à deux égards.

- Elle garantit la fiabilité et la solidité des données obtenues à l'issue des essais cliniques. Les futurs traitements et médicaments, supposés «plus sûrs» pour les patients, s'appuieront ainsi sur des données cliniques fiables et solides. Pour que les autorités de régulation, les scientifiques, les entreprises du secteur et les citoyens soient à même de prendre les décisions nécessaires à l'instauration d'un niveau élevé de qualité et de sécurité des médicaments, il est

indispensable que ces décisions puissent s'appuyer sur des données fiables et solides. Les dispositions qui le permettent sont notamment celles qui portent sur la procédure d'autorisation et sur les règles relatives à la conduite des essais cliniques, y compris celles qui concernent le suivi et le contrôle exercés par les États membres.

- Elle vise à établir des normes rigoureuses, propres à garantir la qualité et la sécurité des médicaments administrés dans le cadre d'un essai clinique (tout en reconnaissant que cette garantie est nécessairement tributaire des limites que pose l'absence de connaissances inhérente aux essais cliniques). Ceci passe notamment par la procédure d'autorisation mise en place dans la proposition de règlement, ainsi que par des règles qui concernent la fabrication des médicaments utilisés dans le cadre d'un essai clinique, les notifications ayant trait à la sécurité et les inspections.

L'article 168, paragraphe 4, point c, du TFUE, ne saurait constituer la seule base juridique de la proposition de règlement. Il doit être complété par l'article 114 du TFUE pour les raisons suivantes:

- comme il a été exposé précédemment, la proposition de règlement œuvre tant pour l'instauration et le fonctionnement du marché intérieur que pour l'établissement de normes rigoureuses de qualité et de sécurité pour les médicaments;
- la proposition de règlement vise à établir des normes rigoureuses en ce qui concerne la qualité et la sécurité, mais aussi l'*efficacité* des médicaments à usage humain. Comme en matière de sécurité, elle permet d'avoir l'assurance que les participants à un essai clinique bénéficient d'un médicament ou d'un traitement efficace. Le règlement proposé entend également faire en sorte que les données obtenues à l'issue d'un essai clinique soient fiables et solides, non seulement en ce qui concerne les questions de qualité et de sécurité, mais aussi sur le plan de l'*efficacité* du médicament. Ce dernier aspect n'est toutefois pas explicitement traité dans l'article 168, paragraphe 4, point c, du TFUE. En revanche, cette question de santé publique est abordée par l'article 114, paragraphe 3, du TFUE (niveau de protection élevé en matière de santé).

Avant l'entrée en vigueur de la directive 2001/20/CE, les situations de ce type n'étaient pas traitées de manière satisfaisante. Les lois, règlements et actes administratifs différaient d'un État membre à un autre. De ce fait, les détenteurs d'autorisations de mise sur le marché étaient tenus d'adapter leurs demandes d'autorisation au marché sur lequel ils souhaitaient commercialiser leur médicament. La distribution des médicaments s'en trouvait également entravée. Ces éléments avaient une incidence directe sur l'achèvement et le fonctionnement du marché intérieur.

La législation de l'Union européenne en matière d'essais cliniques tente de combler cette lacune. Elle fixe à l'échelon européen les règles de procédure à respecter dans des domaines tels que l'octroi des autorisations d'essai clinique et la conduite de ces derniers, les notifications ayant trait à la sécurité, ou encore la fabrication et l'étiquetage des médicaments utilisés dans des essais cliniques.

En réglementant ainsi les essais cliniques, l'Union européenne exerce la compétence qu'elle partage avec les États membres en vertu de l'article 4, paragraphe 2, du TFUE.

Toute modification apportée à ces règles par les États membres serait contraire aux prescriptions du traité, car seule l'Union européenne est habilitée à les remanier.

Cela étant, en ce qui concerne la réglementation des essais cliniques, le traité pose des limites à l'harmonisation des aspects ayant trait à l'éthique dans l'octroi des autorisations et la régulation des essais cliniques. On entend notamment par «aspects ayant trait à l'éthique» la nécessité de recueillir le consentement éclairé du participant ou de son représentant légal. Quel que soit le risque encouru par le patient en raison de l'essai clinique, il est nécessaire d'un point de vue éthique de recueillir le consentement éclairé du participant, du simple fait que le traitement s'inscrit dans une démarche expérimentale. C'est la raison pour laquelle l'évaluation des aspects en lien avec le «consentement éclairé» ne relève pas de la coopération entre États membres, mais incombe à chaque pays individuellement.

Certains éléments ont par ailleurs un caractère intrinsèquement national; et notamment:

- les règles permettant de déterminer qui est le «représentant légal» d'un participant qui n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé (par exemple parce qu'il s'agit d'un enfant): ces règles varient fortement d'un pays à l'autre de l'Union européenne en fonction des traditions et des pratiques nationales;
- les règles définissant la portée et les conditions préalables d'application du régime de responsabilité pour les dommages subis par un participant: ces règles sont fortement liées au droit civil national en matière de responsabilité médicale. Cela vaut non seulement pour le degré de négligence (régime de responsabilité objective ou responsabilité sans faute, par exemple), mais aussi pour les règles qui concernent la charge de la preuve et le calcul de l'ampleur du dommage.

En conséquence, si la réglementation des essais cliniques et notamment la révision de la directive 2001/20/CE, sont compatibles avec le principe de subsidiarité, les traités imposent certaines restrictions dont il convient de tenir compte.

4. INCIDENCE BUDGÉTAIRE

L'incidence budgétaire de la présente proposition est la suivante:

- coûts relatifs aux bases de données (dépenses non récurrentes et maintenance);
- personnel de la Commission chargé d'assurer le bon fonctionnement du règlement;
- frais relatifs aux réunions des États membres destinées à assurer le bon fonctionnement de la procédure d'octroi des autorisations établie par le présent règlement;

- personnel de la Commission et autres coûts liés à la réalisation de contrôles et d'inspections par l'Union européenne.

Le détail de ces coûts figure dans la fiche financière législative. Le rapport d'analyse d'impact en présente un examen approfondi.

Les coûts seront financés par l'enveloppe du programme «Santé en faveur de la croissance» 2014-2020.

Proposition de

RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

**relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive
2001/20/CE**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, et notamment son article 114 et son article 168, paragraphe 4, point c),

vu la proposition de la Commission¹³,

après transmission du projet d'acte législatif aux parlements nationaux,

vu l'avis du Comité économique et social européen¹⁴,

vu l'avis du Comité des régions¹⁵,

après consultation du Contrôleur européen de la protection des données¹⁶,

statuant conformément à la procédure législative ordinaire¹⁷,

considérant ce qui suit:

- (1) Lors d'un essai clinique, la sécurité et les droits des participants ainsi que la fiabilité et la solidité des données obtenues devraient être garantis.
- (2) Un essai clinique devrait faire l'objet d'une autorisation préalable afin que le respect de ces principes puisse être contrôlé de façon indépendante.
- (3) La définition actuelle d'essai clinique, telle qu'elle figure dans la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 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

¹³ JO C du, p. .

¹⁴ JO C du, p. .

¹⁵ JO C du, p. .

¹⁶ XXX.

¹⁷ JO C du, p. .

médicaments à usage humain¹⁸, devrait être clarifiée. À cette fin, la notion d'essai clinique devrait faire l'objet d'une définition plus précise comportant la notion plus large d'«étude clinique», dont l'essai clinique constitue une catégorie. Cette catégorie devrait être définie en fonction de critères spécifiques. Cette manière de procéder tient dûment compte des lignes directrices internationales et est conforme à la législation de l'Union européenne sur les médicaments, qui s'appuie sur la dichotomie entre «essai clinique» et «étude non interventionnelle».

- (4) La directive 2001/20/CE avait pour but de simplifier et d'harmoniser les dispositions administratives relatives aux essais cliniques dans l'Union européenne. Toutefois, l'expérience montre que la réglementation des essais cliniques n'a été que partiellement harmonisée, d'où la difficulté particulière de réaliser des essais cliniques dans plusieurs États membres. L'évolution de la science montre cependant que les futurs essais cliniques seront pratiqués sur des populations de patients plus spécifiques, telles que des sous-groupes déterminés au moyen d'informations génomiques. Afin qu'un nombre suffisant de patients participent aux essais, il peut s'avérer nécessaire de faire intervenir plusieurs États membres, voire la totalité d'entre eux. Les nouvelles procédures d'autorisation d'essais cliniques devraient encourager la participation du plus grand nombre possible d'États membres. Par conséquent, afin de simplifier les procédures de dépôt, la communication répétée d'informations en grande partie identiques devrait être évitée et remplacée par un seul dossier de demande transmis via un portail unique à l'ensemble des États membres concernés.
- (5) L'expérience tirée de la directive 2001/20/CE a également montré que la forme juridique d'une directive ne permet pas de réaliser l'objectif de simplification et d'harmonisation des dispositions administratives régissant les essais cliniques dans l'Union. Seule la forme juridique d'un règlement permet d'atteindre cet objectif et garantit aux États membres de fonder leur évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques sur un seul et même texte, et non sur des transpositions nationales divergentes. Cela vaut non seulement pour l'ensemble du processus d'autorisation, mais aussi pour tous les autres sujets abordés dans le présent règlement, tels que les notifications relatives à la sécurité pendant les essais cliniques et les contraintes d'étiquetage pour les médicaments utilisés dans le cadre d'un essai clinique.
- (6) Les États membres concernés devraient coopérer à l'évaluation des demandes d'autorisation d'essai clinique. Cette coopération ne devrait pas comporter d'éléments à caractère intrinsèquement national ni d'aspects éthiques des essais cliniques, tel que le consentement éclairé.
- (7) La procédure devrait être souple et efficace afin d'éviter des retards administratifs dans le lancement des essais cliniques.
- (8) Le calendrier pour l'évaluation des dossiers de demande d'essais cliniques devrait être suffisamment long et, dans le même temps, il convient d'assurer un accès rapide aux traitements nouveaux et innovants et de garantir l'attractivité de l'Union pour la réalisation d'essais cliniques. Dans ce contexte, la directive 2001/20/CE a introduit la notion d'autorisation tacite. Cette notion devrait être conservée afin de garantir le

¹⁸ JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

respect du calendrier. En cas de crise de santé publique, les États membres devraient avoir la possibilité d'évaluer et d'accepter rapidement une demande d'autorisation d'essai clinique. Par conséquent, aucun délai minimal d'approbation ne devrait être fixé.

- (9) Lors d'un essai clinique, les risques pour la sécurité des participants ont majoritairement une double origine: le médicament expérimental et l'intervention. Par rapport à la pratique clinique normale, de nombreux essais cliniques ne présentent toutefois qu'un risque supplémentaire minimal pour la sécurité des participants. Tel est notamment le cas lorsque le médicament expérimental relève d'une autorisation de mise sur le marché (en d'autres termes, la qualité, la sécurité et l'efficacité ont déjà été évaluées au cours de la procédure d'autorisation de mise sur le marché) et lorsque l'intervention ne présente que des risques supplémentaires très limités pour le participant par rapport à la pratique clinique normale. Les «essais cliniques à faible intervention» sont souvent d'une importance fondamentale pour l'évaluation de traitements et de diagnostics standard, en ce sens qu'ils optimisent l'utilisation des médicaments et contribuent ainsi à garantir un niveau élevé de santé publique. Ces essais devraient être soumis à des règles moins strictes, telles que des délais d'approbation plus courts.
- (10) L'évaluation d'une demande d'essai clinique devrait porter en particulier sur les avantages (les «éléments pertinents») escomptés sur le plan de la santé publique et de la thérapeutique ainsi que sur les risques et les inconvénients pour le participant. En ce qui concerne les éléments pertinents, de nombreux aspects devraient être pris en compte, notamment la question de savoir si l'essai clinique a été recommandé ou imposé par les autorités de réglementation chargées de l'évaluation et de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments.
- (11) La procédure d'autorisation devrait prévoir la possibilité de suspendre l'évaluation afin de permettre au promoteur de répondre aux questions et aux observations soulevées durant l'évaluation du dossier de demande. La durée maximale de la suspension devrait tenir compte du fait que l'essai clinique comporte ou non un faible degré d'intervention. En outre, il convient de veiller, à la fin de la période de suspension, à ce que les informations supplémentaires puissent toujours être évaluées dans un laps de temps suffisant.
- (12) Certains éléments de la demande d'essai clinique portent sur des questions à caractère intrinsèquement national ou sur les aspects éthiques de l'essai clinique. Ces questions ne devraient pas être évaluées dans le cadre d'une coopération entre l'ensemble des États membres concernés.
- (13) L'autorisation d'essai clinique devrait couvrir tous les aspects liés à la protection du participant ainsi qu'à la fiabilité et la solidité des données. L'autorisation d'essai clinique devrait donc faire l'objet d'une seule décision administrative émanant de l'État membre concerné.
- (14) Il convient de laisser aux États membres le soin de désigner l'organe ou les organes appropriés participant à l'évaluation. Cette décision relève de l'organisation interne de chaque État membre. En désignant l'organe ou les organes appropriés, les États membres devraient garantir la participation de personnes extérieures à la profession et de patients. Ils devraient également veiller à ce que l'expertise nécessaire soit

disponible. En tout cas, et conformément aux lignes directrices internationales, l'évaluation devrait cependant être conduite conjointement par un nombre raisonnable de personnes possédant collectivement les qualifications et l'expérience nécessaires. Les personnes chargées d'évaluer la demande devraient être indépendantes du promoteur, de l'institution du site d'essai ainsi que des investigateurs participant à l'essai et devraient être libres de toute autre influence injustifiée.

- (15) En pratique, lors du dépôt d'une demande d'autorisation d'essai clinique, les promoteurs ne savent pas toujours avec certitude dans quel État membre l'essai clinique sera conduit en définitive. Les promoteurs devraient pouvoir introduire une demande reposant uniquement sur les documents évalués conjointement par les États membres dans lesquels l'essai clinique est susceptible d'être conduit.
- (16) Les promoteurs devraient également être autorisés à retirer leur demande. Toutefois, pour garantir une procédure d'évaluation fiable, la demande ne pourrait être retirée que pour l'ensemble de l'essai clinique. Les promoteurs devraient avoir la possibilité d'introduire une nouvelle demande d'autorisation.
- (17) En pratique, afin d'atteindre les objectifs de recrutement ou pour d'autres motifs, les promoteurs peuvent avoir intérêt à étendre l'essai clinique à d'autres États membres après la délivrance de l'autorisation initiale d'essai clinique. Un mécanisme d'autorisation devrait être mis en place à cet effet et permettrait, dans le même temps, d'éviter que la demande ne soit réévaluée par l'ensemble des États membres concernés ayant joué un rôle dans l'autorisation initiale de l'essai clinique.
- (18) Les essais cliniques subissent généralement de nombreuses modifications après avoir été autorisés. Ces modifications peuvent concerner la conduite, la conception, la méthode, le médicament expérimental ou auxiliaire ou encore l'investigateur ou le site d'essai concerné. Si de telles modifications ont des conséquences importantes pour la sécurité ou les droits des participants ou pour la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique, elles devraient faire l'objet d'une procédure d'autorisation semblable à la procédure d'autorisation initiale.
- (19) Le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique devrait être harmonisé, du point de vue de son contenu, afin de garantir que les États membres disposent d'informations identiques et de simplifier la procédure de demande d'essai clinique.
- (20) Afin d'améliorer la transparence dans le domaine des essais cliniques, les données transmises à l'appui d'une demande d'essai clinique ne devraient reposer que sur des essais cliniques enregistrés dans une base de données accessible au public.
- (21) Il convient de laisser aux États membres le soin de fixer les conditions linguistiques applicables au dossier de demande. Pour garantir le bon déroulement de la procédure d'évaluation d'une demande d'autorisation d'essai clinique, les États membres devraient envisager d'adopter en tant que langue des documents non destinés au participant une langue couramment comprise dans le domaine médical.
- (22) La dignité humaine et le droit à l'intégrité de la personne sont reconnus dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne. En particulier, la Charte prescrit que toute intervention dans le cadre de la biologie et de la médecine ne puisse être réalisée sans le consentement libre et éclairé de la personne concernée. La directive 2001/20/CE contenait un vaste ensemble de règles pour la protection des participants.

Ces règles devraient être maintenues. Étant donné que les règles relatives à la désignation de représentants légaux de personnes incapables et de mineurs diffèrent selon les États membres, il convient de laisser à ces derniers le soin de les désigner.

- (23) Le présent règlement devrait fournir des règles claires relatives au consentement éclairé dans des situations d'urgence. De telles situations s'appliquent aux cas où un patient connaît une situation clinique qui met sa vie en danger en raison de traumatismes multiples, d'un accident vasculaire cérébral ou d'une crise cardiaque nécessitant une intervention médicale immédiate. Dans ce type de situations, l'intervention dans le cadre d'un essai clinique en cours et déjà approuvé peut se révéler pertinente. Toutefois, dans certaines circonstances, lorsque le patient perd connaissance et le représentant légal n'est pas disponible immédiatement, il n'est pas possible d'obtenir un consentement éclairé préalablement à l'intervention. Le règlement devrait donc établir un ensemble de règles en vertu desquelles les patients concernés pourraient, dans des conditions très strictes, faire l'objet de l'essai clinique. En outre, l'essai clinique en question devrait se rapporter directement à la situation clinique empêchant le patient de donner son libre consentement. Toute objection préalablement formulée par le patient doit être respectée; par ailleurs, le consentement éclairé du participant ou du représentant légal devrait être obtenu sans délai.
- (24) Conformément aux lignes directrices internationales, le participant devrait, sauf dans des situations exceptionnelles, donner par écrit son consentement libre et éclairé sur la base d'informations claires, pertinentes et compréhensibles.
- (25) Afin de permettre aux patients d'évaluer les possibilités de participation à un essai clinique et à l'État membre concerné de contrôler efficacement un tel essai, son lancement, la fin du recrutement et la fin de l'essai devraient être notifiés. Conformément aux normes internationales, les résultats d'un essai clinique devraient être transmis aux autorités compétentes dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai.
- (26) Afin que le promoteur puisse évaluer l'ensemble des informations sur la sécurité susceptibles d'être utiles, l'investigateur devrait lui signaler tous les événements indésirables graves.
- (27) Le promoteur devrait évaluer les informations transmises par l'investigateur et transmettre à l'Agence les informations relatives à des événements indésirables graves dont on peut supposer qu'ils produisent des effets indésirables graves et inattendus.
- (28) L'Agence devrait communiquer ces informations aux États membres pour évaluation.
- (29) Les membres de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de médicaments à usage humain (ICH) ont convenu d'établir un ensemble détaillé de lignes directrices pour les bonnes pratiques cliniques; celui-ci constitue désormais une norme acceptée à l'échelle internationale pour l'élaboration, la conduite, l'enregistrement et la notification d'essais cliniques et est conforme aux principes issus de la déclaration d'Helsinki élaborée par l'Association médicale mondiale. Des questions précises sur la norme de qualité appropriée peuvent être soulevées au cours de l'élaboration, de la conduite, de l'enregistrement et de la notification d'essais cliniques. Si tel est le cas, les lignes directrices de l'ICH sur les bonnes pratiques cliniques devraient faire office d'orientations pour l'application des

règles prévues par le présent règlement, pour autant qu'il n'y ait pas d'autres orientations spécifiques publiées par la Commission et que lesdites lignes directrices ne préjugent pas du présent règlement.

- (30) Les essais cliniques devraient être conduits sous la surveillance adéquate du promoteur afin que la fiabilité et la solidité des résultats soient garanties. La surveillance peut également contribuer à la sécurité du participant, en tenant compte des caractéristiques de l'essai clinique et dans le respect des droits fondamentaux des participants. Celles-ci devraient être prises en considération au moment de déterminer la portée de la surveillance.
- (31) Les personnes participant à l'essai clinique, notamment les investigateurs et autres professionnels de la santé, devraient être suffisamment qualifiées pour s'acquitter de leurs tâches et les établissements dans lesquels doit se dérouler l'essai clinique devraient être adaptés.
- (32) En fonction des circonstances de l'essai clinique, il convient de pouvoir assurer la traçabilité des médicaments expérimentaux et de certains médicaments auxiliaires afin de garantir la sécurité des participants ainsi que la solidité et la fiabilité des données. Pour les mêmes raisons, ces médicaments devraient être détruits le cas échéant et, selon les circonstances de l'essai clinique, obéir à des conditions de stockage spécifiques.
- (33) Au cours d'un essai clinique, un promoteur peut avoir connaissance de violations graves des règles relatives à la conduite des essais cliniques. De telles violations devraient être communiquées aux États membres concernées afin qu'ils puissent réagir si nécessaire.
- (34) Outre les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus, d'autres événements susceptibles d'être pertinents au regard du rapport bénéfice/risque devraient aussi être notifiés en temps utile aux États membres concernés.
- (35) Si des événements inattendus imposent de modifier d'urgence un essai clinique, le promoteur et l'investigateur devraient avoir la possibilité de prendre des mesures de sécurité urgentes sans autorisation préalable.
- (36) Pour veiller à ce que l'essai clinique se déroule conformément au protocole et afin que les investigateurs disposent d'informations sur les médicaments expérimentaux qu'ils administrent, le promoteur devrait remettre aux investigateurs une brochure d'investigateur.
- (37) Les informations obtenues lors d'un essai clinique devraient être enregistrées, traitées et stockées de manière appropriée afin de garantir les droits et la sécurité des participants, la solidité et la fiabilité des données issues de l'essai clinique, des notifications et une interprétation précises, un suivi efficace du promoteur ainsi qu'une inspection efficace des États membres ou de la Commission.
- (38) Afin de pouvoir prouver que le protocole et le présent règlement sont respectés, le promoteur et l'investigateur devraient conserver un dossier permanent contenant les documents utiles pour une surveillance efficace (suivi du promoteur et inspection réalisée par les États membres et la Commission). Ce dossier permanent devrait être archivé de manière adéquate pour une surveillance postérieure à l'essai clinique.

- (39) Les médicaments destinés aux essais de recherche et de développement n'entrent pas dans le champ d'application de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain¹⁹. Ce type de médicaments inclut les médicaments utilisés dans le cadre d'un essai clinique. Ils devraient obéir à des règles spécifiques qui tiennent compte de leurs particularités. La fixation de ces règles devrait permettre de distinguer les médicaments expérimentaux (le médicament testé et ses médicaments de référence, y compris les placebo) des médicaments auxiliaires (médicaments utilisés dans le cadre d'un essai clinique mais non comme médicaments expérimentaux), tels que les médicaments utilisés pour un traitement de fond, les agents réactifs, les médicaments de secours ou les médicaments utilisés pour l'évaluation des critères d'efficacité d'un essai clinique. Les médicaments auxiliaires ne devraient pas comporter de médicaments concomitants, par exemple des médicaments qui n'ont pas de lien avec l'essai clinique et ne concernent pas sa conception.
- (40) Pour garantir la sécurité du participant ainsi que la fiabilité et la solidité des données obtenues lors d'un essai clinique et pour assurer la distribution de médicaments expérimentaux et auxiliaires dans les sites d'essais cliniques de l'Union, il convient d'instituer des règles relatives à la fabrication et à l'importation de ces deux catégories de médicaments. Comme dans la directive 2001/20/CE, ces règles devraient s'inspirer des règles actuelles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments relevant de la directive 2001/83/CE. Dans certains cas, il conviendrait de pouvoir déroger à ces règles afin de faciliter la conduite des essais cliniques. Les règles applicables devraient donc prévoir une certaine souplesse, pour autant que ni la sécurité des participants ni la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique ne soient pas compromises.
- (41) Les médicaments expérimentaux et auxiliaires devraient être étiquetés de manière appropriée pour garantir la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique, et permettre la distribution de ces médicaments dans les sites d'essais cliniques de l'Union. Les règles d'étiquetage devraient être adaptées aux risques pour la sécurité des participants ainsi que pour la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique. Si le médicament expérimental ou auxiliaire a déjà été mis sur le marché en tant que médicament autorisé conformément à la directive 2001/83/CE, aucun étiquetage supplémentaire ne devrait, en règle générale, être exigé pour les essais cliniques ouverts. En outre, il existe des médicaments spécifiques, tels que les radiopharmaceutiques utilisés en tant que médicaments expérimentaux de diagnostic, pour lesquels les règles générales d'étiquetage sont inappropriées compte tenu du cadre d'utilisation très contrôlé des radiopharmaceutiques dans les essais cliniques.
- (42) Dans le but de définir clairement les responsabilités, la notion de «promoteur» d'essai clinique, conformément aux lignes directrices internationales, a été introduite par la directive 2001/20/CE. Cette notion devrait être maintenue.

¹⁹ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

- (43) Dans la pratique, un essai clinique peut être organisé conjointement par des réseaux peu structurés et informels de chercheurs ou d'établissements de recherche. Ces réseaux devraient être en mesure de copromouvoir des essais cliniques. Afin de ne pas affaiblir la notion de responsabilité lors d'un essai clinique ayant plusieurs promoteurs, ceux-ci devraient tous se soumettre aux obligations incombant au promoteur en vertu du présent règlement. Les copromoteurs devraient cependant être en mesure de répartir, par contrat, les responsabilités du promoteur.
- (44) Le promoteur d'un essai clinique peut être établi dans un pays tiers. Pour faciliter la surveillance et le contrôle, un promoteur établi dans un pays tiers devrait désigner une personne de contact dans l'Union assurant la communication entre l'autorité compétente de l'État membre concerné et le promoteur. Cette personne de contact peut être une personne morale ou physique.
- (45) Si, au cours d'un essai clinique, les dommages occasionnés au participant entraînent la responsabilité civile ou pénale de l'investigateur ou du promoteur, les conditions de responsabilité, y compris les questions de causalité et le niveau des dommages et des sanctions devraient, dans ce type de situation, continuer d'être régies par la législation nationale.
- (46) Lors d'essais cliniques réalisés avec des médicaments expérimentaux non autorisés ou lorsque l'intervention présente un risque non négligeable pour la sécurité du participant, une compensation devrait être garantie pour les dommages valablement requis conformément à la législation applicable.
- (47) À l'heure actuelle, une telle compensation est octroyée au moyen d'une assurance. Cette assurance peut couvrir des dommages et intérêts que le promoteur et l'investigateur doivent verser au participant si leur responsabilité est établie. Elle peut également servir à indemniser le participant directement sans que la responsabilité du promoteur ou de l'investigateur ne soit établie au préalable. L'expérience montre que le marché de l'assurance est réduit et que les coûts de couverture d'assurance sont exagérément élevés. En outre, étant donné que les régimes de responsabilité sont très différents entre les États membres, il est difficile et contraignant pour le promoteur d'un essai multinational de souscrire une assurance conformément aux législations nationales concernées. Par conséquent, chaque État membre devrait instaurer un mécanisme national d'indemnisation des participants conforme à sa législation.
- (48) L'État membre concerné devrait être habilité à arrêter prématurément, suspendre ou modifier un essai clinique.
- (49) Pour veiller au respect du présent règlement, les États membres devraient pouvoir effectuer des inspections et devraient disposer de moyens d'inspections appropriés.
- (50) La Commission devrait être en mesure de vérifier si les États membres veillent correctement au respect du présent règlement. De plus, la Commission devrait pouvoir vérifier si les systèmes réglementaires des pays tiers veillent au respect des dispositions spécifiques du présent règlement et de la directive 2001/83/CE en ce qui concerne les essais cliniques opérés dans des pays tiers.
- (51) Pour rationaliser et faciliter le flux d'informations entre les promoteurs et les États membres et entre ces derniers, la Commission devrait constituer et tenir à jour une base de données accessible via un portail.

- (52) Cette base de données devrait contenir toutes les informations utiles concernant l'essai clinique mais ne devrait renfermer aucune donnée à caractère personnel relative aux participants à un essai clinique. Les informations contenues dans la base de données devraient être publiques, sauf si pour des raisons particulières, une information ne doit pas être publiée dans le but de sauvegarder le droit à la vie privée et le droit à la protection des données personnelles consacrés par les articles 7 et 8 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne.
- (53) Un État membre peut compter plusieurs organismes participant à l'autorisation d'essais cliniques. Pour une coopération effective et efficace entre les États membres, chaque État membre devrait désigner un point de contact.
- (54) La procédure d'autorisation établie dans le présent règlement est largement contrôlée par les États membres. La Commission devrait cependant participer à la bonne application de la procédure, conformément au présent règlement.
- (55) Pour la réalisation des activités prévues par le présent règlement, les États membres devraient être autorisés à percevoir des redevances. Toutefois, les États membres ne devraient pas réclamer de paiements multiples aux différents organismes chargés de l'évaluation, dans un État membre donné, d'une demande d'autorisation d'essai clinique.
- (56) Afin de garantir l'application dans des conditions uniformes du présent règlement, la Commission devrait se voir conférer des compétences d'exécution en vue de l'adoption d'actes d'exécution concernant les inspections. Ces pouvoirs devraient être exercés conformément au règlement (UE) n° 182/2011 du Parlement européen et du Conseil du 16 février 2011 établissant les règles et principes généraux relatifs aux modalités de contrôle par les États membres de l'exercice des compétences d'exécution par la Commission²⁰.
- (57) Pour faire en sorte que les informations et documents joints à une demande d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle permettent d'évaluer la demande au regard du progrès technique et des exigences réglementaires internationales, et afin de garantir une protection élevée du participant ainsi que la fiabilité et la solidité des données issues d'un essai clinique grâce à une procédure opérationnelle de notifications de sécurité et à des conditions précises de fabrication et d'étiquetage des médicaments utilisés dans le contexte d'un essai clinique, la Commission devrait se voir conférer le pouvoir d'adopter des actes délégués, conformément à l'article 290 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, pour modifier la liste des documents et informations à joindre à une demande d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle, pour modifier les aspects techniques des notifications de sécurité dans le contexte d'un essai clinique et pour modifier la liste des informations devant figurer sur l'étiquette des médicaments utilisés dans le contexte d'un essai clinique. Il importe particulièrement que la Commission mène des consultations adaptées durant ses travaux préparatoires, y compris au niveau des experts. Lorsqu'elle prépare et élabore des actes délégués, la

²⁰ JO L 55, 28.2.2011, p. 13.

Commission devrait veiller à ce que les documents utiles soient transmis en temps utile, de façon simultanée et appropriée au Parlement européen et au Conseil.

- (58) L'article 4, paragraphe 5, de la directive 2001/83/CE dispose que cette directive et tous les règlements visés par celle-ci n'affectent pas l'application des législations nationales interdisant ou limitant l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines ou animales. De même, le présent règlement ne devrait pas avoir d'incidence sur les législations nationales interdisant ou limitant l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines ou animales. Comme dans la directive 2001/83/CE, les États membres devraient communiquer les dispositions nationales concernées à la Commission.
- (59) La directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données²¹ s'applique au traitement de données à caractère personnel réalisé dans les États membres, sous la surveillance des autorités compétentes de ces derniers, notamment, les autorités publiques indépendantes qu'ils ont désignées. Le règlement (CE) n° 45/2001 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2000 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel par les institutions et organes communautaires et à la libre circulation de ces données²², s'applique au traitement des données à caractère personnel réalisé par la Commission et l'Agence dans le cadre du présent règlement, sous la surveillance du contrôleur européen de la protection des données.
- (60) Sans préjudice des systèmes nationaux relatifs au coût et au remboursement des traitements médicaux, les participants ne devraient pas être tenus de payer les médicaments expérimentaux.
- (61) La procédure d'autorisation établie dans le présent règlement devrait s'appliquer dès que possible, afin que les promoteurs tirent parti d'une procédure d'autorisation rationalisée. Toutefois, pour permettre l'instauration au niveau de l'Union des fonctionnalités informatiques élargies nécessaires pour la procédure d'autorisation, il convient de prévoir un délai raisonnable avant l'application du présent règlement.
- (62) La directive 2001/20/CE devrait être abrogée afin de veiller à ce qu'un seul ensemble de règles s'applique à la conduite des essais cliniques dans l'Union. Pour faciliter la transition vers la réglementation établie dans le présent règlement, les promoteurs devraient être autorisés à lancer et à conduire des essais cliniques conformément à la directive 2001/20/CE durant une période transitoire.
- (63) Le présent règlement est conforme aux principaux documents des lignes directrices internationales sur les essais cliniques, tels que la dernière version (2008) de la déclaration d'Helsinki élaborée par l'Association médicale mondiale, et respecte les bonnes pratiques cliniques qui émanent de la déclaration d'Helsinki.
- (64) Le présent règlement repose sur une double base juridique, à savoir l'article 114 et l'article 168, paragraphe 4, point c), du TFUE. Il a pour but la réalisation d'un marché

²¹ JO L 281, 23.11.1995, p. 31.

²² JO L 8, 12.1.2001, p. 1.

intérieur en matière d'essais cliniques et de médicaments à usage humain fondée sur un niveau élevé de protection de la santé. Dans le même temps, il établit des normes rigoureuses de qualité et de sécurité des médicaments destinées à faire face aux enjeux communs de sécurité relative aux médicaments. Les deux objectifs sont poursuivis concomitamment. Ils sont indissociables et aucun ne prime sur l'autre. En ce qui concerne l'article 114 du TFUE, le présent règlement harmonise les règles régissant la conduite d'essais cliniques dans l'Union en garantissant, par conséquent, le fonctionnement du marché intérieur au regard de la conduite d'essais cliniques dans plusieurs États membres, de l'acceptabilité dans l'Union de données obtenues lors d'un essai clinique et jointes à la demande d'autorisation d'un nouvel essai clinique ou de mise sur le marché d'un médicament, et de la libre circulation de médicaments utilisés dans le contexte d'un essai clinique. Quant à l'article 168, paragraphe 4, point c), du TFUE, le présent règlement établit des normes rigoureuses de qualité et de sécurité des médicaments en veillant à la fiabilité et à la solidité des données obtenues lors d'essais cliniques; il garantit ainsi que les traitements et médicaments censés améliorer le traitement de patients reposent sur des données fiables et solides. En outre, le présent règlement fixe des normes rigoureuses de qualité et de sécurité des médicaments utilisés dans le contexte d'un essai clinique, garantissant ainsi la sécurité des participants à un essai clinique.

- (65) Le présent règlement respecte les droits fondamentaux ainsi que les principes reconnus, en particulier, par la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne et, notamment, la dignité humaine, l'intégrité de la personne, les droits de l'enfant, le respect de la vie privée et familiale, la protection des données à caractère personnel et la liberté des arts et des sciences. Le présent règlement devrait être appliqué par les États membres conformément à ces droits et principes.
- (66) Étant donné que l'objectif du présent règlement, qui consiste à garantir, dans l'ensemble de l'Union, la fiabilité et la solidité des données tout en veillant à la sécurité et aux droits des participants, ne peut pas être réalisé de manière suffisante par les États membres et peut donc, en raison de l'ampleur de la mesure, être mieux réalisé au niveau de l'Union, celle-ci peut prendre des mesures, conformément au principe de subsidiarité consacré à l'article 5 du traité sur l'Union européenne. Conformément au principe de proportionnalité tel qu'énoncé audit article, le présent règlement n'excède pas ce qui est nécessaire pour atteindre cet objectif,

ONT ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Chapitre I

Dispositions générales

Article premier *Champ d'application*

Le présent règlement s'applique aux essais cliniques conduits dans l'Union.

Il ne s'applique pas aux études non interventionnelles.

Article 2
Définitions

Aux fins du présent règlement, sont applicables les définitions de «médicament», «médicament radiopharmaceutique», «effet indésirable», «effet indésirable grave», «conditionnement primaire» et «emballage extérieur» énoncées respectivement à l'article 1^{er}, paragraphes 2, 6, 11, 12, 23 et 24, de la directive 2001/83/CE.

Les définitions suivantes sont également applicables:

- 1) «étude clinique»: toute investigation en rapport avec l'homme destinée
 - a) à déterminer ou confirmer les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'un ou plusieurs médicaments;
 - b) à mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments ou
 - c) à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

- 2) «essai clinique»: étude clinique obéissant à l'une des conditions suivantes:
 - a) les médicaments expérimentaux ne sont pas autorisés;
 - b) selon le protocole de l'étude clinique, les médicaments expérimentaux ne sont pas utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché de l'État membre concerné;
 - c) l'affectation du patient à une stratégie thérapeutique n'est pas fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné;
 - d) la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique;
 - e) outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants.

- 3) «essai clinique à faible intervention»: essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes:
 - a) les médicaments expérimentaux sont autorisés;
 - b) selon le protocole de l'étude clinique, les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ou leur utilisation constitue un traitement standard dans l'un des États membres concernés;
 - c) les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale

pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans l'un des États membres concernés.

- 4) «étude non interventionnelle»: étude clinique à l'exclusion des essais cliniques;
- 5) «médicament expérimental»: médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo, lors d'un essai clinique;
- 6) «pratique clinique normale»: régime de traitement habituellement suivi pour traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie ou un trouble;
- 7) «médicament expérimental de thérapie innovante»: médicament expérimental correspondant à un médicament de thérapie innovante tel que défini à l'article 2, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil²³;
- 8) «médicament auxiliaire»: médicament utilisé dans le contexte d'un essai clinique, mais non comme médicament expérimental;
- 9) «médicament expérimental autorisé»: médicament autorisé conformément au règlement (CE) n° 726/2004 ou, dans tout État membre concerné, à la directive 2001/83/CE, indépendamment des modifications apportées à l'étiquetage du médicament utilisé en tant que médicament expérimental;
- 10) «médicament auxiliaire autorisé»: médicament autorisé conformément au règlement (CE) n° 726/2004 ou, dans tout État membre concerné, à la directive 2001/83/CE, indépendamment des modifications apportées à l'étiquetage du médicament utilisé en tant que médicament auxiliaire;
- 11) «État membre concerné»: État membre dans lequel une demande d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle a été introduite en vertu des chapitres II et III du présent règlement;
- 12) «modification substantielle»: tout changement apporté à n'importe quel aspect de l'essai clinique après notification de la décision visée aux articles 8, 14, 19, 20 et 23, et susceptible d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité ou les droits des participants ou sur la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique;
- 13) «promoteur»: personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement et de la gestion de l'essai clinique;
- 14) «investigateur»: personne responsable de la conduite d'un essai clinique sur un site;
- 15) «participant»: personne participant à un essai clinique, qu'elle reçoive un médicament expérimental ou serve de témoin;
- 16) «mineur»: participant qui, conformément à la législation de l'État membre concerné, n'a pas atteint l'âge légal pour donner son consentement éclairé;

²³ JO L 324 du 10.12.2007, p. 121.

- 17) «participant incapable»: participant qui, pour des motifs non liés à l'âge légal pour donner son consentement éclairé, est, conformément à la législation de l'État membre concerné, dans l'incapacité légale de donner son consentement éclairé;
- 18) «représentant légal»: personne physique ou morale, autorité ou organisme qui, conformément à la législation interne de l'État membre concerné, donne un consentement éclairé au nom d'un participant incapable ou mineur;
- 19) «consentement éclairé»: procédure par laquelle un participant confirme de son plein gré sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir pris connaissance de tous les éléments de l'essai qui lui permettent de prendre sa décision;
- 20) «protocole»: document décrivant les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai clinique;
- 21) «fabrication»: fabrication totale ou partielle et opérations de division, de conditionnement et d'étiquetage (y compris la procédure d'aveugle);
- 22) «lancement de l'essai clinique»: premier recrutement d'un participant potentiel, sauf si le protocole donne une autre définition;
- 23) «fin de l'essai clinique»: dernière visite du dernier participant potentiel, sauf si le protocole donne une autre définition;
- 24) «arrêt temporaire de l'essai clinique»: interruption d'un essai clinique par le promoteur dans l'intention de le reprendre;
- 25) «suspension de l'essai clinique»: interruption de l'essai clinique par un État membre;
- 26) «bonnes pratiques cliniques»: ensemble d'exigences de qualité précises du point de vue éthique et scientifique pour la conception, la conduite, l'exécution, le suivi, l'audit, l'enregistrement, l'analyse et la notification d'essais cliniques garantissant la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants ainsi que la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique;
- 27) «inspection»: activité menée par une autorité compétente et consistant à procéder à l'examen officiel des documents, installations, enregistrements, systèmes d'assurance qualité et de tout autre élément qui, de l'avis de l'autorité compétente, ont trait à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur le site de l'essai, dans les locaux du promoteur et/ou de l'organisme de recherche sous-traitant ou dans tout autre établissement que l'autorité compétente juge nécessaire d'inspecter;
- 28) «événement indésirable»: toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement;
- 29) «événement indésirable grave»: toute manifestation nocive qui, quelle que soit la dose, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, provoque un handicap ou une incapacité durable ou important ou se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, met en danger la vie du participant ou entraîne la mort;

- 30) «effet indésirable grave et inattendu»: effet indésirable grave dont la nature, la gravité ou l'issue ne concorde pas avec les informations de référence relatives à la sécurité.

Aux fins du présent règlement, un participant qui entre à la fois dans les définitions de «mineur» et de «participant incapable» est considéré comme un participant incapable.

Article 3
Principe général

Un essai clinique ne peut être conduit que

- si les droits, la sécurité et le bien-être des participants sont protégés; et
- si les données obtenues lors de l'essai clinique sont fiables et solides.

Chapitre II

Procédure d'autorisation d'essai clinique

Article 4
Autorisation préalable

Un essai clinique est soumis à autorisation conformément au présent chapitre.

Article 5
Dépôt d'une demande

1. Pour obtenir une autorisation, le promoteur dépose un dossier de demande auprès des États membres concernés prévus via le portail visé à l'article 77 (ci-après le «portail de l'Union européenne»).

Le promoteur propose l'un des États membres concernés comme État membre rapporteur.

Si l'État membre proposé ne souhaite pas être rapporteur, il se met d'accord avec un autre État membre concerné afin que ce dernier devienne rapporteur. Si aucun État membre concerné n'accepte de devenir rapporteur, c'est l'État membre proposé qui le devient.

2. Dans un délai de six jours à compter du dépôt du dossier de demande, l'État membre rapporteur fait savoir au promoteur via le portail de l'Union européenne:
 - a) s'il est l'État membre rapporteur ou, dans la négative, quel autre État membre occupe cette fonction;
 - b) si l'essai clinique entre dans le champ d'application du présent règlement;
 - c) si le dossier de demande est complet conformément à l'annexe I;

- d) s'il s'agit d'un essai clinique à faible intervention, lorsque le promoteur le présente comme tel.
3. Si l'État membre rapporteur n'a pas informé le promoteur dans le délai visé au paragraphe 2, il est considéré que l'essai clinique sollicité entre dans le champ d'application du présent règlement, que le dossier de demande est complet, que l'essai clinique est à faible d'intervention si le promoteur l'a présenté comme tel, et que l'État membre proposé est l'État membre rapporteur.
4. Si l'État membre proposé estime que le dossier de demande n'est pas complet, que l'essai clinique sollicité n'entre pas dans le champ d'application du présent règlement ou que l'essai clinique n'est pas à faible intervention alors que le promoteur l'a présenté comme tel, il informe ce dernier via le portail de l'Union européenne et l'invite dans un délai maximal de six jours à formuler ses observations ou à compléter le dossier demande via le portail de l'Union européenne.

Si le promoteur ne formule pas d'observations ni ne complète le dossier de demande dans le délai visé au premier alinéa, la demande est considérée comme retirée.

Si l'État membre proposé n'informe pas le promoteur conformément au paragraphe 2, points a) à d) dans un délai de trois jours à compter la réception des observations ou du dossier de demande complet, il est considéré que celui-ci est complet, que l'essai clinique sollicité entre dans le champ d'application du présent règlement, que l'essai clinique est à faible intervention si le promoteur l'a présenté comme tel, et que l'État membre proposé est l'État membre rapporteur.

5. Aux fins de présent chapitre, la date à laquelle le promoteur est informé conformément au paragraphe 2 correspond à la date de validation de la demande. Si le promoteur n'est pas informé, la date de validation correspond au dernier jour des délais visés aux paragraphes 2 et 4.

Article 6

Rapport d'évaluation - Aspects relevant de la partie I

1. L'État membre rapporteur évalue la demande au regard des aspects suivants:
- a) Conformité au chapitre V en ce qui concerne:
- i) les avantages escomptés sur le plan de la thérapeutique et de la santé publique, en tenant compte:
 - des caractéristiques des médicaments expérimentaux et des informations relatives à ces médicaments;
 - de la pertinence de l'essai clinique, au vu de l'état actuel des connaissances scientifiques, et de la question de savoir si l'essai a été recommandé ou imposé par les autorités de réglementation chargées de l'évaluation et de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments;

- de la fiabilité et de la solidité des données obtenues lors de l’essai clinique, au vu des modalités statistiques, de la conception de l’essai et de la méthode (y compris la taille et la randomisation de l’échantillon, le comparateur et les paramètres);
 - ii) les risques et inconvénients pour le participant, en tenant compte:
 - des caractéristiques des médicaments expérimentaux et auxiliaires et des informations relatives à ces médicaments;
 - des caractéristiques de l’intervention comparées à une pratique clinique normale;
 - des mesures de sécurité, y compris les dispositions relatives aux mesures de minimisation des risques, au suivi, aux notifications de sécurité et au plan de sécurité;
 - des risques pour la santé du participant qui résultent de l’affection pour laquelle le médicament expérimental fait l’objet de l’investigation.
 - b) Conformité avec les exigences fixées au chapitre IX en matière de fabrication et d’importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires.
 - c) Conformité avec les exigences d’étiquetage fixées au chapitre X.
 - d) Caractère exhaustif et approprié de la brochure d’investigateur.
2. L’État membre rapporteur élabore un rapport d’évaluation. L’évaluation des aspects visés au paragraphe 1 constitue la partie I du rapport d’évaluation.
3. Le rapport d’évaluation comporte l’une des conclusions suivantes relatives aux aspects abordés dans sa partie I:
- a) la conduite de l’essai clinique est acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement;
 - b) la conduite de l’essai clinique est acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement, sous réserve du respect de conditions spécifiques explicitement citées dans la conclusion;
 - c) la conduite de l’essai clinique n’est pas acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement.
4. L’État membre rapporteur transmet la partie I du rapport d’évaluation, dont la conclusion, au promoteur et aux États membres concernés dans les délais suivants:
- a) 10 jours à compter de la date de validation pour les essais cliniques à faible intervention;
 - b) 25 jours à compter de la date de validation pour les essais cliniques autres que les essais cliniques à faible intervention;

- c) 30 jours à compter de la date de validation pour tout autre essai clinique comportant un médicament expérimental de thérapie innovante.

Aux fins du présent chapitre, la date d'évaluation est la date de transmission du rapport d'évaluation au promoteur et aux autres États membres concernés.

5. Jusqu'à la date d'évaluation, tout État membre concerné peut communiquer à l'État membre rapporteur d'éventuelles observations en rapport avec la demande. L'État membre rapporteur prend dûment en compte ces observations.
6. Seul l'État membre rapporteur peut, entre la date de validation et la date d'évaluation, demander au promoteur de fournir des explications complémentaires, sur la base des observations visées au paragraphe 5.

Pour obtenir des explications complémentaires, l'État membre rapporteur peut suspendre le délai visé au paragraphe 4 pour une durée maximale de 10 jours s'il s'agit d'essais cliniques à faible intervention et de 20 jours s'il s'agit d'essais cliniques autres que des essais à faible intervention.

Si, après réception des explications complémentaires, le délai restant pour transmettre la partie I du rapport d'évaluation est inférieur à trois jours s'il s'agit d'essais cliniques à faible intervention et à cinq jours s'il ne s'agit pas d'essais cliniques à faible intervention, il est prolongé respectivement de trois et cinq jours.

Si le promoteur ne fournit pas d'explications complémentaires dans le délai fixé par l'État membre rapporteur conformément au deuxième alinéa, la demande est considérée comme retirée.

La demande d'explications complémentaires et les explications elles-mêmes sont transmises via le portail de l'Union européenne.

7. Le promoteur ne peut, de sa propre initiative, modifier le contenu de la demande qu'entre la date de validation et la date d'évaluation et uniquement pour des raisons dûment justifiées. Dans ce cas, l'État membre rapporteur peut, en fonction de l'ampleur des modifications apportées au contenu de la demande, suspendre la période visée au paragraphe 4 pour une période maximale de 60 jours.

Article 7

Rapport d'évaluation - Aspects relevant de la partie II

1. Chaque État membre concerné évalue, pour son territoire, la demande au regard des aspects suivants:
 - a) conformité avec les exigences relatives au consentement éclairé fixées au chapitre V;
 - b) conformité des modalités de rétribution ou d'indemnisation des investigateurs et des participants avec les exigences fixées au chapitre V;
 - c) conformité des modalités de recrutement des participants avec les exigences fixées au chapitre V;

- d) conformité avec la directive 95/46/CE;
- e) conformité avec l'article 46;
- f) conformité avec l'article 47;
- g) conformité avec l'article 72;
- h) conformité avec les règles applicables en matière de collecte, de stockage et d'utilisation future des échantillons biologiques du participant.

L'évaluation des aspects visés au premier alinéa constitue la partie II du rapport d'évaluation.

2. Chaque État membre concerné doit conclure son évaluation dans un délai de dix jours à compter de la date de validation. Dans ce délai uniquement, il peut, pour des raisons justifiées, demander au promoteur de fournir des explications complémentaires sur les aspects visés au paragraphe 1.
3. Pour obtenir ces explications complémentaires, l'État membre concerné peut suspendre le délai visé au paragraphe 2 pour une période maximale de dix jours.

Si, après réception des explications complémentaires, le délai restant pour conclure l'évaluation visée au paragraphe 1 est inférieur à cinq jours, il est prolongé de cinq jours.

Si le promoteur ne fournit pas d'explications complémentaires dans le délai fixé par l'État membre conformément au premier alinéa, la demande est considérée comme retirée. Le retrait ne vaut que pour l'État membre concerné.

La demande d'explications complémentaires et les explications elles-mêmes sont transmises via le portail de l'Union européenne.

Article 8

Décision relative à l'essai clinique

1. Chaque État membre concerné notifie au promoteur, via le portail de l'Union européenne, l'autorisation de l'essai clinique, l'autorisation sous conditions ou le rejet de l'autorisation.

La notification est effectuée sous la forme d'une décision unique dans un délai de dix jours à compter de la date d'évaluation ou du dernier jour de l'évaluation visée à l'article 7, la date la plus tardive étant retenue.

2. Lorsque la conclusion de l'État membre rapporteur sur la partie I du rapport d'évaluation est que la conduite de l'essai clinique est acceptable ou acceptable sous conditions, la conclusion de l'État membre concerné est identique à celle de l'État membre rapporteur.

Nonobstant le premier alinéa, un État membre concerné peut contester la conclusion de l'État membre rapporteur, pour les raisons suivantes uniquement:

- a) en cas de différences notables en matière de pratiques cliniques normales entre l'État membre concerné et l'État membre rapporteur susceptibles d'entraîner pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale;
- b) en cas de violation de la législation nationale visée à l'article 86.

Si l'État membre concerné conteste la conclusion en vertu du deuxième alinéa, point a), il communique son désaccord justifié de manière détaillée par des arguments scientifiques et socio-économiques ainsi qu'un résumé de ces arguments à la Commission, à l'ensemble des États membres et au promoteur via le portail de l'Union européenne.

3. Si, en ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation, l'essai clinique est acceptable ou acceptable sous conditions, l'État membre concerné joint à la décision sa conclusion sur la partie II du rapport d'évaluation.
4. Si l'État membre concerné ne notifie pas sa décision au promoteur dans les délais visés au paragraphe 1, la conclusion sur la partie I du rapport d'évaluation est considérée comme décision de l'État membre concerné relative à la demande d'autorisation de l'essai clinique.
5. Les États membres concernés ne demandent pas d'explications complémentaires au promoteur après la date d'évaluation.
6. Aux fins du présent chapitre, la date de notification est la date à laquelle la décision visée au paragraphe 1 est notifiée au promoteur. Si le promoteur n'est pas informé conformément au paragraphe 1, la date de notification correspond au dernier jour du délai prévu au paragraphe 1.

Article 9

Personnes chargées de l'évaluation de la demande

1. Les États membres veillent à ce que les personnes chargées de valider et d'évaluer la demande ne soient pas dans une situation de conflits d'intérêts, soient indépendantes du promoteur, de l'institution du site d'essai ainsi que des investigateurs participant à l'essai et soient libres de toute autre influence injustifiée.
2. Les États membres veillent à ce que l'évaluation soit menée conjointement par un nombre raisonnable de personnes possédant collectivement les qualifications et l'expérience nécessaires.
3. L'évaluation prend en compte l'avis d'au moins une personne dont le domaine d'intérêt principal n'est pas scientifique et l'avis d'au moins un patient.

Article 10

Considérations particulières pour les populations vulnérables

1. Lorsque les participants sont mineurs, la demande d'autorisation d'essai clinique est évaluée de façon particulièrement attentive à partir de l'expertise de pédiatres ou de

consultations sur des questions cliniques, éthiques et psychosociales dans le domaine de la pédiatrie.

2. Lorsque les participants sont des personnes incapables, la demande d'autorisation d'essai clinique est évaluée de façon particulièrement attentive à partir des connaissances relatives à la pathologie et à la population de patients concernées ou de consultations sur des questions cliniques, éthiques et psychosociales liées à la maladie et à la population de patients concernées.
3. S'il s'agit d'une demande d'autorisation d'essais cliniques visés à l'article 32, une attention particulière est accordée aux conditions dans lesquelles s'effectue l'essai clinique.

Article 11

Dépôt et évaluation de demandes limitées aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation

À la demande du promoteur, la demande d'autorisation d'un essai clinique, son évaluation et la décision y afférente est limitée aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation.

Après notification de la décision relative aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation, le promoteur peut déposer une demande d'autorisation limitée aux aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation. Cette demande est alors évaluée conformément à l'article 7 et l'État membre concerné notifie sa décision relative à la partie II du rapport d'évaluation conformément à l'article 8.

Article 12

Retrait

Le promoteur peut retirer sa demande à tout moment jusqu'à la date d'évaluation. Dans ce cas, la demande ne peut être retirée que pour l'ensemble des États membres concernés.

Article 13

Nouvelle demande

Le présent chapitre ne préjuge pas de la possibilité offerte au promoteur, après le rejet ou le retrait d'une demande d'autorisation, d'adresser une demande d'autorisation à n'importe quel État membre dans lequel il envisage de conduire l'essai clinique. Cette dernière est considérée comme une nouvelle demande d'autorisation pour un autre essai clinique.

Article 14

Élargissement ultérieur à un autre État membre

1. Si le promoteur souhaite étendre un essai clinique autorisé à un autre État membre (ci-après le «nouvel État membre concerné»), il lui adresse un dossier de demande via le portail de l'Union européenne.

La demande ne peut être déposée qu'après la date de notification de la décision d'autorisation initiale.

2. L'État membre rapporteur de la demande visée au paragraphe 1 est l'État membre rapporteur de la procédure d'autorisation initiale.
3. Via le portail de l'Union européenne, le nouvel État membre concerné notifie au promoteur, sous la forme d'une décision unique, l'autorisation de l'essai clinique, l'autorisation sous conditions ou le rejet de l'autorisation dans les délais suivants:
 - a) 25 jours à compter de la date de dépôt de la demande visée au paragraphe 1 pour les essais cliniques à faible intervention;
 - b) 35 jours à compter de la date de dépôt de la demande visée au paragraphe 1 pour les essais cliniques autres que des essais à faible intervention;
 - c) 40 jours à compter de la date de dépôt de la demande visée au paragraphe 1 pour tout essai clinique comportant un médicament expérimental de thérapie avancée.
4. Lorsque la conclusion de l'État membre rapporteur sur la partie I du rapport d'évaluation est que la conduite de l'essai clinique est acceptable ou acceptable sous conditions, la conclusion du nouvel État membre concerné est identique à celle de l'État membre rapporteur visée à l'article 6, paragraphe 3.

Nonobstant le premier alinéa, un nouvel État membre concerné peut contester la conclusion de l'État membre rapporteur, pour les raisons suivantes uniquement:

- a) en cas de différences notables en matière de pratiques cliniques normales entre l'État membre concerné et l'État membre rapporteur susceptibles d'entraîner pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale;
- b) en cas de violation de la législation nationale visée à l'article 86.

Si le nouvel État membre concerné conteste la conclusion en vertu du deuxième alinéa, point a), il communique son désaccord justifié de manière détaillée par des arguments scientifiques et socio-économiques ainsi qu'un résumé de ceux-ci à la Commission, à l'ensemble des États membres et au promoteur via le portail de l'Union européenne.

5. Entre la date de dépôt de la demande visée au paragraphe 1 et l'expiration du délai visé au paragraphe 3, le nouvel État membre concerné peut transmettre à l'État membre rapporteur d'éventuelles observations en rapport avec la demande.
6. Seul l'État membre rapporteur peut, entre la date de dépôt de la demande visée au paragraphe 1 et l'expiration du délai visé au paragraphe 3, demander au promoteur de fournir des explications complémentaires sur la partie I du rapport d'évaluation, compte tenu des observations visées au paragraphe 5.

Pour obtenir des explications complémentaires, l'État membre rapporteur peut suspendre le délai visé au paragraphe 3 pour une durée maximale de 10 jours s'il s'agit d'essais cliniques à faible intervention et de 20 jours s'il s'agit d'essais cliniques autres que des essais à faible intervention.

Si, après réception des explications complémentaires, le délai restant pour notifier la décision visée au paragraphe 4 est inférieur à trois jours s'il s'agit d'essais cliniques à faible intervention et à cinq jours s'il ne s'agit pas d'essais cliniques à faible intervention, il est prolongé respectivement de trois et cinq jours.

Si le promoteur ne fournit pas d'explications complémentaires dans le délai fixé par l'État membre rapporteur conformément au deuxième alinéa, la demande est considérée comme retirée.

La demande d'explications complémentaires et les explications elles-mêmes sont transmises via le portail de l'Union européenne.

7. Le nouvel État membre concerné évalue, pour son territoire, les aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation dans un délai de dix jours à compter de la date de dépôt de la demande visée au paragraphe 1. Dans ce délai, il peut, pour des raisons justifiées, demander au promoteur de fournir des explications complémentaires sur les aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation, en ce qui concerne son territoire.
8. Pour obtenir ces explications complémentaires, le nouvel État membre concerné peut suspendre le délai visé au paragraphe 7 pour une période maximale de dix jours. Si, après réception des explications complémentaires, le délai restant pour évaluer les aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation est inférieur à cinq jours, il est prolongé de cinq jours.

La demande d'explications complémentaires et les explications elles-mêmes sont transmises via le portail de l'Union européenne.

9. Si, en ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation, l'essai clinique est acceptable ou acceptable sous conditions, le nouvel État membre concerné joint à la décision sa conclusion sur la partie II du rapport d'évaluation.
10. Si le nouvel État membre concerné ne notifie pas sa décision au promoteur dans le délai visé au paragraphe 3, la conclusion sur la partie I du rapport d'évaluation est considérée comme décision du nouvel État membre concerné relative à la demande d'autorisation de l'essai clinique.
11. Le promoteur ne dépose pas de demande conformément à cet article si l'essai clinique fait l'objet de la procédure visée au chapitre III.

Chapitre III

Procédure d'autorisation de modification substantielle d'un essai clinique

Article 15 *Principes généraux*

Une modification substantielle ne peut être effectuée que si elle est approuvée conformément à la procédure établie dans le présent chapitre.

Article 16
Dépôt d'une demande

Pour obtenir une autorisation, le promoteur dépose un dossier de demande auprès des États membres concernés via le portail de l'Union européenne.

Article 17
Validation d'une demande d'autorisation de modification substantielle d'un aspect relevant de la partie I du rapport d'évaluation

1. L'État membre rapporteur de l'autorisation de modification substantielle est l'État membre rapporteur de la procédure d'autorisation initiale.
2. Dans un délai de quatre jours à compter du dépôt du dossier de demande, l'État membre rapporteur fait savoir au promoteur via le portail de l'Union européenne:
 - a) si la modification substantielle porte sur un aspect relevant de la partie I du rapport d'évaluation;
 - b) si le dossier de demande est complet conformément à l'annexe II;
 - c) si l'essai clinique est à faible intervention et s'il le restera après la modification substantielle.
3. Si l'État membre rapporteur n'informe pas le promoteur dans le délai visé au paragraphe 2, il est considéré que la modification substantielle sollicitée se rapporte à un aspect relevant de la partie I du rapport d'évaluation, que la demande est complète et que, si l'essai clinique est à faible intervention, il le restera après la modification substantielle.
4. Si l'État membre rapporteur estime que la demande ne se rapporte pas à un aspect relevant de la partie I du rapport d'évaluation, qu'elle n'est pas complète, ou que l'essai clinique ne sera plus à faible intervention après la modification substantielle, contrairement aux allégations du promoteur, il informe ce dernier via le portail de l'Union européenne et l'invite dans un délai maximal de six jours à formuler ses observations ou à compléter la demande via le portail de l'Union européenne.

Si le promoteur ne formule pas d'observations ni ne complète la demande dans le délai visé au premier alinéa, la demande est considérée comme retirée.

Si l'État membre rapporteur n'informe pas le promoteur conformément au paragraphe 2, points a) à c), dans les trois jours à compter de la réception des observations ou de la demande complète, il est considéré que la demande est complète et que, si l'essai clinique est à faible intervention, il le restera après la modification substantielle.

5. Aux fins des articles 18, 19 et 22, la date à laquelle le promoteur est informé conformément au paragraphe 2 correspond à la date de validation de la demande. Si le promoteur n'est pas informé, la date de validation correspond au dernier jour des délais visés aux paragraphes 2 et 4.

Article 18

Évaluation d'une modification substantielle portant sur un aspect relevant de la partie I du rapport d'évaluation

1. L'État membre rapporteur évalue la demande et élabore un rapport d'évaluation.
2. Le rapport d'évaluation comporte l'une des conclusions suivantes relatives aux aspects abordés dans la partie I du rapport d'évaluation:
 - a) la modification substantielle est acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement;
 - b) la modification substantielle est acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement, sous réserve du respect de conditions spécifiques explicitement citées dans la conclusion;
 - c) la modification substantielle n'est pas acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement;

3. L'État membre rapporteur transmet la partie I du rapport d'évaluation, dont la conclusion, au promoteur et aux États membres concernés dans un délai de 15 jours à compter de la date de validation.

Aux fins du présent article et des articles 19 et 23, la date d'évaluation est la date de transmission du rapport d'évaluation au promoteur et aux autres États membres concernés.

4. Jusqu'à la date d'évaluation, tout État membre concerné peut communiquer à l'État membre rapporteur d'éventuelles observations en rapport avec la demande. L'État membre rapporteur prend dûment en compte ces observations.
5. Seul l'État membre rapporteur peut, entre la date de validation et la date d'évaluation, demander au promoteur de fournir des explications complémentaires, sur la base des observations visées au paragraphe 4.

Pour obtenir ces explications complémentaires, l'État membre rapporteur peut suspendre le délai visé au paragraphe 4 pour une période maximale de dix jours.

Si, après réception des explications complémentaires, le délai restant pour transmettre la partie I du rapport d'évaluation est inférieur à cinq jours, il est prolongé de cinq jours.

Si le promoteur ne fournit pas d'explications complémentaires dans le délai fixé par l'État membre rapporteur conformément au deuxième alinéa, la demande est considérée comme retirée.

La demande d'explications complémentaires et les explications elles-mêmes sont transmises via le portail de l'Union européenne.

6. Le promoteur ne peut, de sa propre initiative, modifier le contenu de la demande qu'entre la date de validation et la date d'évaluation et uniquement pour des raisons dûment justifiées. Dans ce cas, l'État membre rapporteur peut, en fonction de

l'ampleur des modifications apportées au contenu de la demande, suspendre la période visée au paragraphe 3 pour une période maximale de 60 jours.

Article 19

Décision relative à la modification substantielle d'un aspect relevant de la partie I du rapport d'évaluation

1. Chaque État membre concerné notifie au promoteur, via le portail de l'Union européenne, l'autorisation de modification substantielle, l'autorisation sous conditions ou le rejet de l'autorisation.

La notification est effectuée sous la forme d'une décision unique dans un délai de dix jours à compter de la date d'évaluation.

2. Si l'État membre rapporteur conclut que la modification substantielle est acceptable ou acceptable sous conditions, la conclusion de l'État membre concerné doit être identique à celle de l'État membre rapporteur.

Nonobstant le premier alinéa, un État membre concerné peut contester cette conclusion de l'État membre rapporteur, pour les raisons suivantes uniquement:

- a) en cas de différences notables en matière de pratiques cliniques normales entre le nouvel État membre concerné et l'État membre rapporteur susceptibles d'entraîner pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale;
- b) en cas de violation de la législation nationale visée à l'article 86.

Si l'État membre concerné conteste la conclusion en vertu du deuxième alinéa, point a), il communique son désaccord justifié de manière détaillée par des arguments scientifiques et socio-économiques ainsi qu'un résumé de ces arguments à la Commission, à l'ensemble des États membres et au promoteur via le portail de l'Union européenne.

3. Si l'État membre concerné ne notifie pas sa décision au promoteur dans les délais visés au paragraphe 1, la conclusion du rapport d'évaluation est considérée, dans l'État membre concerné, comme la décision relative à la demande d'autorisation de modification substantielle.

Article 20

Validation, évaluation et décision relatives à une modification substantielle d'un aspect relevant de la partie II du rapport d'évaluation

1. Dans un délai de quatre jours à compter du dépôt du dossier de demande, l'État membre concerné fait savoir au promoteur via le portail de l'Union européenne:
 - a) si la modification substantielle porte sur un aspect relevant de la partie II du rapport d'évaluation; et
 - b) si le dossier de demande est complet conformément à l'annexe II.

2. Si l'État membre concerné n'informe par le promoteur dans le délai visé au paragraphe 1, il est considéré que la modification substantielle sollicitée concerne un aspect relevant de la partie II du rapport d'évaluation et que la demande est complète.
3. Si l'État membre concerné estime que la modification substantielle ne porte pas sur un aspect relevant de la partie II du rapport d'évaluation ou que la demande n'est pas complète, il en informe le promoteur via le portail de l'Union européenne et l'invite dans un délai maximal de six jours à formuler ses observations ou à compléter la demande via le portail de l'Union européenne.

Si le promoteur ne formule pas d'observations ni ne complète la demande dans le délai visé au premier alinéa, la demande est considérée comme retirée.

Si l'État membre concerné n'informe par le promoteur conformément au paragraphe 1, points a) et b), dans un délai de trois jours à compter de la réception des observations ou de la demande complétée, il est considéré que la modification substantielle sollicitée concerne un aspect relevant de la partie II du rapport d'évaluation et que la demande est complète.

4. Aux fins du présent article, la date à laquelle le promoteur est informé conformément au paragraphe 1 correspond à la date de validation de la demande. Si le promoteur n'est pas informé, la date de validation correspond au dernier jour des délais visés aux paragraphes 1 et 3.
5. L'État membre concerné évalue la demande et notifie au promoteur, via le portail de l'Union européenne, l'autorisation de modification substantielle, l'autorisation sous conditions ou le rejet de l'autorisation.

La notification est effectuée sous la forme d'une décision unique dans un délai de dix jours à compter de la date de validation.

6. Dans le délai visé au paragraphe 5, deuxième alinéa, l'État membre concerné peut, pour des raisons justifiées, demander au promoteur de fournir des explications complémentaires sur la modification substantielle, en ce qui concerne son territoire.

Pour obtenir ces explications complémentaires, l'État membre concerné peut suspendre le délai visé au paragraphe 5, deuxième alinéa, pour une période maximale de dix jours.

Si, après réception des explications complémentaires, le délai restant pour notifier la décision visée au paragraphe 5, deuxième alinéa, est inférieur à cinq jours, il est prolongé de cinq jours.

Si le promoteur ne fournit pas d'explications complémentaires dans le délai fixé par l'État membre rapporteur conformément aux premier et deuxième alinéas, la demande est considérée comme retirée.

La demande d'explications complémentaires et les explications elles-mêmes sont transmises via le portail de l'Union européenne.

7. Si l'État membre concerné ne notifie pas sa décision au promoteur dans les délais visés aux paragraphes 5 et 6, la modification substantielle est considérée comme autorisée.

Article 21

Modification substantielle d'aspects relevant des parties I et II du rapport d'évaluation

1. Si une modification substantielle porte sur des aspects relevant des parties I et II du rapport d'évaluation, la demande d'autorisation est validée conformément à l'article 17.
2. Les aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation sont évalués conformément à l'article 18 et les aspects relevant de la partie II, conformément à l'article 22.

Article 22

Évaluation d'une modification substantielle d'aspects relevant des parties I et II du rapport d'évaluation – Évaluation des aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation

1. Chaque État membre concerné évalue, pour son territoire, les aspects de la modification substantielle relevant de la partie II du rapport d'évaluation dans un délai de dix jours à compter de la date de validation.
2. Dans le délai visé au paragraphe 1, l'État membre concerné peut, pour des raisons justifiées, demander au promoteur de fournir des explications complémentaires sur la modification substantielle, en ce qui concerne son territoire.
3. Pour obtenir ces explications complémentaires, l'État membre concerné peut suspendre le délai visé au paragraphe 1 pour une période maximale de dix jours.

Si, après réception des explications complémentaires, le délai restant pour l'évaluation visée au paragraphe 1 est inférieur à cinq jours, il est prolongé de cinq jours.

Si le promoteur ne fournit pas d'explications complémentaires dans le délai visé aux premier et deuxième alinéas, la demande est considérée comme retirée.

La demande d'explications complémentaires et les explications elles-mêmes sont transmises via le portail de l'Union européenne.

Article 23

Décision relative à la modification substantielle d'aspects relevant des parties I et II du rapport d'évaluation

1. Chaque État membre concerné notifie au promoteur, via le portail de l'Union européenne, l'autorisation de modification substantielle, l'autorisation sous conditions ou le rejet de l'autorisation.

La notification est effectuée sous la forme d'une décision unique dans un délai de dix jours à compter de la date d'évaluation ou du dernier jour de l'évaluation visée à l'article 22, la date la plus tardive étant retenue.

2. Si l'État membre rapporteur conclut que la modification substantielle relevant de la partie I du rapport d'évaluation est acceptable ou acceptable sous conditions, la conclusion de l'État membre concerné est identique à celle de l'État membre rapporteur.

Nonobstant le premier alinéa, un État membre concerné peut contester la conclusion de l'État membre rapporteur, pour les raisons suivantes uniquement:

- a) en cas de différences notables en matière de pratiques cliniques normales entre l'État membre concerné et l'État membre rapporteur susceptibles d'entraîner pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale;
- b) en cas de violation de la législation nationale visée à l'article 86.

Si l'État membre concerné conteste la conclusion sur la modification substantielle d'aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation en vertu du deuxième alinéa, point a), il communique son désaccord justifié de manière détaillée par des arguments scientifiques et socio-économiques ainsi qu'un résumé de ces arguments à la Commission, à l'ensemble des États membres et au promoteur via le portail de l'Union européenne.

3. Si, en ce qui concerne la modification substantielle d'aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation, une telle modification est acceptable ou acceptable sous conditions, l'État membre concerné joint à la décision sa conclusion sur la modification substantielle d'aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation.
4. Si l'État membre concerné ne notifie pas sa décision au promoteur dans les délais visés au paragraphe 1, la conclusion sur la modification substantielle d'aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation est considérée comme la décision de l'État membre concerné relative à la demande d'autorisation de modification substantielle.

Article 24

Personnes chargées de l'évaluation de la demande

L'article 9 s'applique aux évaluations effectuées en vertu du présent chapitre.

Chapitre IV

Dossier de demande

Article 25

Données à joindre au dossier de demande

1. Le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique contient l'ensemble des documents et informations qui sont nécessaires à la validation et à l'évaluation visées au chapitre II et concernent:

- a) la conduite de l'essai, y compris le contexte scientifique et les modalités choisies,
- b) le promoteur, les investigateurs, les participants potentiels, les participants et les sites d'essai;
- c) les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les médicaments auxiliaires, en particulier leurs propriétés, l'étiquetage, la fabrication et le contrôle;
- d) les mesures de protection des participants.

La liste des documents et informations figure à l'annexe I.

- 2. Le dossier de demande d'autorisation de modification substantielle contient l'ensemble des documents et renseignements suivants nécessaires à la validation et à l'évaluation visées au chapitre III:
 - a) une référence à l'essai ou aux essais cliniques substantiellement modifiés;
 - b) une description précise de la modification substantielle;
 - c) un exposé des données et informations complémentaires à l'appui de la modification substantielle, le cas échéant;
 - d) une description précise des conséquences de la modification substantielle pour les droits et la sécurité des patients ainsi que pour la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique.

La liste des documents et informations figure à l'annexe II.

- 3. Les données non cliniques jointes au dossier de demande reposent sur des études conformes à la législation de l'Union européenne et aux principes de bonnes pratiques de laboratoire applicables lors de la réalisation des études, ou sur des normes équivalentes.
- 4. Si le dossier de demande comporte une référence aux données obtenues lors d'un essai clinique, celui-ci aura été conduit conformément au présent règlement.
- 5. Si l'essai clinique est réalisé hors de l'Union, il est conforme à des principes équivalents à ceux du présent règlement en ce qui concerne les droits et la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique.
- 6. Les données d'essai clinique jointes au dossier de demande reposent sur des essais cliniques consignés avant leur lancement dans un registre public qui soit un registre primaire du système d'enregistrement international des essais cliniques de l'Organisation mondiale de la santé.
- 7. Les données jointes au dossier de demande qui ne sont pas conformes aux paragraphes 3 à 6 ne sont pas prises en considération dans l'évaluation d'une demande d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle.

Article 26
Exigences linguistiques

La langue du dossier de demande, ou de parties de celui-ci, est déterminée par l'État membre concerné.

Pour l'application du premier alinéa, les États membres envisagent la possibilité d'accepter, pour les documents non destinés au participant, une langue communément comprise dans le secteur médical.

Article 27
Mise à jour par voie d'actes délégués

Il est conféré à la Commission le pouvoir d'adopter des actes délégués conformément à l'article 85 afin de modifier les annexes I et II dans le but de les adapter au progrès technique ou de tenir compte de l'évolution de la réglementation internationale.

Chapitre V

Protection des participants et consentement éclairé

Article 28
Règles générales

1. Un essai clinique ne peut être conduit que si l'ensemble des conditions suivantes sont respectées:
 - a) les avantages escomptés sur le plan de la thérapeutique et de la santé publique justifient les risques et inconvénients prévisibles;
 - b) le point a) est toujours en permanence;
 - c) le participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant légal, a donné son consentement éclairé;
 - d) le participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant légal a eu la possibilité, au cours d'un entretien préalable avec l'investigateur ou un membre de l'équipe d'investigateurs, de mesurer les objectifs, risques et inconvénients de l'essai clinique ainsi que les conditions de réalisation de l'essai, il a été également informé de son droit de retrait sans préjudice;
 - e) les droits du participant à l'intégrité physique et mentale, à la vie privée et à la protection des données à caractère personnel conformément à la directive 95/46/CE sont protégés.
2. Les droits, la sécurité et le bien-être des participants priment sur les intérêts de la science et de la société.

3. Tout participant peut, sans encourir de préjudice, se retirer de l'essai clinique à tout moment en révoquant son consentement éclairé. Le retrait du consentement éclairé n'a pas d'incidence sur les activités menées sur la base du consentement avant que celui-ci ne soit retiré.

Article 29
Consentement éclairé

1. Le consentement éclairé est écrit, daté et signé par le participant ou son représentant légal qui le donne librement après avoir été dûment informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques de l'essai clinique. Il est étayé par des documents appropriés. Si le participant n'est pas en mesure d'écrire, il peut, dans des cas exceptionnels, donner un consentement oral en présence d'au moins un témoin impartial. Le participant ou son représentant légal se voit remettre une copie du document par lequel il a donné son consentement éclairé.
2. Les informations écrites communiquées au participant et/ou à son représentant légal pour obtenir son consentement éclairé sont concises, claires, pertinentes et compréhensibles par une personne extérieure à la profession. Elles sont de nature à la fois médicale et légale et permettent au participant de prendre connaissance de son droit de révoquer son consentement éclairé.
3. Le participant est informé de l'existence d'un point de contact auprès duquel il peut obtenir de plus amples informations.

Article 30
Essais cliniques sur des participants incapables

1. Dans le cas de participants incapables qui n'ont pas donné leur consentement éclairé ou qui n'ont pas refusé de le faire avant le début de leur incapacité, un essai clinique ne peut être conduit que si, outre les conditions prévues à l'article 28, l'ensemble des conditions suivantes sont respectées:
 - a) le représentant légal a donné son consentement, qui représente la volonté présumée du participant;
 - b) le participant incapable a reçu des informations adaptées à sa capacité de compréhension de l'essai, des risques et des avantages;
 - c) le souhait explicite d'un participant incapable, en mesure de se former une opinion et d'évaluer ces informations, de refuser de participer à l'essai clinique ou d'en être retiré à tout moment est examiné par l'investigateur;
 - d) aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé hormis une compensation pour la participation à l'essai clinique;
 - e) une telle recherche est essentielle pour valider les données obtenues lors d'essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche;

- f) une telle recherche se rapporte directement à une condition clinique mettant la vie en danger ou débilite dont souffre le participant;
 - g) l'essai clinique a été conçu pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement, et le seuil de risque et le degré d'angoisse sont expressément définis et observés en permanence;
 - h) il y a lieu de s'attendre à ce que la participation à l'essai clinique entraîne pour le participant incapable un avantage supérieur aux risques ou ne comporte aucun risque.
2. Dans la mesure du possible, le participant prend part à la procédure de consentement.

Article 31
Essais cliniques sur les mineurs

1. Un essai clinique ne peut être conduit que si, outre les conditions prévues à l'article 28, l'ensemble des conditions suivantes sont respectées:
- a) le représentant légal a donné son consentement, qui représente la volonté présumée du mineur;
 - b) le mineur a reçu, de la part de professionnels formés et rompus au travail avec des enfants, toutes les informations utiles adaptées à son âge et sa maturité concernant l'essai, les risques et les avantages;
 - c) le souhait explicite d'un mineur, en mesure de se former une opinion et d'évaluer ces informations, de refuser de participer à l'essai clinique ou d'en être retiré à tout moment est dûment pris en compte par l'investigateur en fonction de l'âge et la maturité du mineur;
 - d) aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé hormis une compensation pour la participation à l'essai clinique;
 - e) une telle recherche est essentielle pour valider les données obtenues lors d'essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche;
 - f) une telle recherche se rapporte directement à une condition clinique touchant le mineur concerné ou possède des caractéristiques imposant sa réalisation sur des mineurs;
 - g) l'essai clinique a été conçu pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement, et le seuil de risque et le degré d'angoisse sont expressément définis et observés en permanence;
 - h) l'essai clinique aboutit à certains avantages directs pour le groupe de patients.

2. Le mineur participe à la procédure de consentement d'une façon adaptée compte tenu de son âge et de sa maturité.

Article 32

Essais cliniques dans des situations d'urgence

1. Par dérogation à l'article 28, paragraphe 1, points c) et d), à l'article 30, paragraphe 1, points a) et b), et à l'article 31, paragraphe 1, points a) et b), le consentement éclairé peut être obtenu après le début de l'essai clinique afin que celui-ci continue, et des informations sur l'essai clinique peuvent être communiquées après le début de l'essai pour autant que les conditions suivantes soient réunies:
 - a) en raison de l'urgence de la situation, causée par une situation médicale potentiellement mortelle ou bien grave et soudaine, il est impossible d'obtenir au préalable le consentement éclairé du participant et de lui communiquer des informations préalables;
 - b) aucun représentant légal n'est disponible;
 - c) l'investigateur n'a pas connaissance d'objections préalables exprimées par le participant;
 - d) la recherche se rapporte directement à une condition clinique empêchant l'obtention préalable du consentement éclairé et la communication d'informations préalables;
 - e) l'essai clinique comporte un risque minimal, et impose une contrainte minimale pour le participant.
2. Le consentement éclairé visé au paragraphe 1 est obtenu et les informations sur l'essai clinique sont communiquées conformément aux exigences suivantes:
 - a) en ce qui concerne les participants incapables et les mineurs, le consentement éclairé visé au paragraphe 1 est donné par le représentant légal dans les plus brefs délais et les informations visées au paragraphe 1 sont transmises au participant dans les plus brefs délais;
 - b) en ce qui concerne les autres participants, le consentement éclairé visé au paragraphe 1 est donné par le représentant légal ou le participant lui-même – par le premier des deux – dans les plus brefs délais et les informations visées au paragraphe 1 sont transmises au représentant légal ou au participant lui-même – au premier des deux – dans les plus brefs délais.

Aux fins du point b), si le consentement éclairé a été donné par le représentant légal, il est donné, pour la suite de l'essai, par le participant dès que celui-ci est en mesure de le faire.

Chapitre VI

Début, fin, suspension, arrêt temporaire et arrêt prématuré d'un essai clinique

Article 33

Notification du début de l'essai clinique et de la fin du recrutement des participants

1. Le promoteur notifie à chaque État membre concerné le début d'un essai clinique en rapport avec ledit État membre via le portail de l'Union européenne.

La notification est effectuée dans un délai de 15 jours à compter du début de l'essai clinique en rapport avec l'État membre concerné.

2. Le promoteur notifie à chaque État membre concerné la fin du recrutement des participants à un essai clinique dans ledit État membre via le portail de l'Union européenne.

La notification est effectuée dans un délai de 15 jours à compter de la fin du recrutement des participants. En cas de reprise du recrutement, le paragraphe 1 s'applique.

Article 34

Fin et arrêt prématuré de l'essai clinique

1. Le promoteur notifie à chaque État membre concerné la fin d'un essai clinique en rapport avec ledit État membre via le portail de l'Union européenne.

La notification est effectuée dans un délai de 15 jours à compter de la fin de l'essai clinique en rapport avec l'État membre concerné.

2. Le promoteur notifie à chaque État membre concerné la fin de l'essai clinique via le portail de l'Union européenne.

La notification est effectuée dans un délai de 15 jours à compter de la fin de l'essai clinique.

3. Dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique, le promoteur transmet un résumé des résultats de l'essai clinique à la base de données de l'Union européenne.

Toutefois, si, pour des raisons scientifiques, il est impossible de transmettre un résumé des résultats dans un délai d'un an, ce résumé est communiqué dès qu'il est disponible. Dans ce cas, le protocole précisera la date de transmission des résultats accompagnée d'une explication.

4. Aux fins du présent règlement, si un essai clinique qui a été suspendu ou temporairement arrêté ne redémarre pas, la date de la décision du promoteur de ne pas redémarrer l'essai est considérée comme la date de la fin de l'essai clinique. En

cas d'arrêt prématuré, la date y afférente est considérée comme la date de la fin de l'essai clinique.

5. Sans préjudice du paragraphe 3, si l'essai clinique prévoit une première date d'achèvement antérieure à la fin de l'essai et si les résultats de cet essai sont disponibles, ces derniers sont transmis sous la forme d'un résumé à la base de données de l'Union européenne dans un délai d'un an à compter de la première date d'achèvement.

Article 35

Arrêt temporaire ou arrêt prématuré par le promoteur pour des raisons de sécurité du participant

Aux fins du présent règlement, l'arrêt temporaire ou l'arrêt prématuré d'un essai clinique dû à une modification du rapport bénéfice/risque et le redémarrage qui s'ensuit sont considérés comme une modification substantielle de l'essai clinique.

Chapitre VII

Notifications de sécurité dans le contexte d'un essai clinique

Article 36

Base de données électronique pour les notifications de sécurité

L'Agence européenne des médicaments établie par le règlement (CE) n° 726/2004 (ci-après l'«Agence») constitue et tient à jour une base de données électronique pour les notifications prévues aux articles 38 et 39.

Article 37

Notification par l'investigateur des événements indésirables et des événements indésirables graves au promoteur

1. L'investigateur notifie au promoteur les événements indésirables ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole.
2. L'investigateur notifie immédiatement les événements indésirables au promoteur à moins que le protocole ne stipule, pour certains événements indésirables, que les notifications ne sont pas requises. L'investigateur enregistre tous les événements indésirables graves. Le cas échéant, l'investigateur transmet un rapport de suivi au promoteur.
3. Le promoteur tient un registre détaillé de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par l'investigateur.

Article 38

Notification par le promoteur à l'Agence des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus

1. Le promoteur notifie par voie électronique et sans délai à la base de données électronique visée à l'article 36 toutes les informations sur des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus résultant de médicaments expérimentaux dans la mesure où lesdits effets se produisent au cours d'un essai clinique conduit par le promoteur ou en rapport avec celui-ci.
2. Le délai de notification tient compte de la gravité de l'effet. Si la notification doit être effectuée dans les délais, le promoteur transmet un premier rapport incomplet suivi d'un rapport intégral.
3. Si le promoteur, par manque de ressources, n'est pas en mesure de transmettre la notification à la base de données électronique visée à l'article 36, il peut la transmettre à l'État membre où est enregistrée la suspicion d'effets indésirables graves et inattendus. Cet État membre notifie la suspicion d'effets indésirables graves et inattendus conformément au paragraphe 1.

Article 39

Rapport annuel du promoteur à l'intention de l'Agence

1. En ce qui concerne les médicaments expérimentaux non autorisés autres que les placebo et les médicaments expérimentaux autorisés qui, selon le protocole, ne sont pas utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, le promoteur transmet à l'Agence par voie électronique un rapport annuel sur la sûreté de chaque médicament expérimental utilisé lors d'un essai clinique dont il est le promoteur.
2. L'obligation visée au paragraphe 1 s'ouvre avec la première autorisation de l'essai clinique conformément au présent règlement. Elle s'achève à la fin du dernier essai clinique effectué avec le médicament expérimental par le promoteur.

Article 40

Évaluation par les États membres

1. L'Agence communique par voie électronique aux États membres concernés les informations notifiées conformément aux articles 38 et 39.
2. Les États membres coopèrent à l'évaluation de ces informations.

Article 41

Rapport annuel du promoteur à l'intention du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

1. En ce qui concerne les médicaments autorisés qui, selon le protocole, sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, le promoteur

transmet tous les ans au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché toutes les suspicions d'effets indésirables graves.

2. L'obligation visée au paragraphe 1 s'ouvre avec la première autorisation de l'essai clinique conformément au présent règlement. Elle s'achève à la fin de l'essai clinique.

Article 42
Aspects techniques

Les aspects techniques des notifications de sécurité effectuées conformément aux articles 37 à 41 figurent à l'annexe III. Il est conféré à la Commission le pouvoir d'adopter des actes délégués conformément à l'article 85 afin de modifier l'annexe III pour l'une quelconque des fins suivantes:

- garantir un niveau élevé de protection des participants;
- améliorer les informations relatives à la sécurité des médicaments;
- adapter les exigences techniques au progrès technique;
- établir ou modifier des règles détaillées de coopération à l'évaluation des informations notifiées conformément aux articles 38 et 39;
- tenir compte de l'évolution de la réglementation à l'échelle internationale dans le domaine des essais cliniques.

Article 43
Notifications concernant les médicaments auxiliaires

Les notifications de sécurité concernant les médicaments auxiliaires sont effectuées conformément au chapitre 3 de la directive 2001/83/CE.

Chapitre VIII

Conduite de l'essai, surveillance par le promoteur, formation et expérience, médicaments auxiliaires

Article 44
Respect du protocole et des bonnes pratiques cliniques

Un essai clinique est conduit conformément au protocole.

Sans préjudice de la législation de l'Union et des lignes directrices spécifiques de la Commission, le promoteur et l'investigateur, lors de l'élaboration du protocole et de l'application du présent règlement, tiennent dûment compte des normes de qualité établies par les lignes directrices internationales détaillées en matière de bonnes pratiques cliniques, élaborées par la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de médicaments à usage humain (ICH).

Les lignes directrices internationales détaillées en matière de bonnes pratiques cliniques, visées au deuxième alinéa, sont rendues publiques par la Commission.

Article 45

Suivi

Le promoteur assure un suivi approprié de la conduite d'un essai clinique. La portée et la nature du suivi sont définies par le promoteur en fonction de l'ensemble des caractéristiques de l'essai clinique, y compris les suivantes:

- a) le faible degré d'intervention de l'essai clinique, le cas échéant;
- b) l'objectif et la méthode de l'essai clinique;
- c) la mesure dans laquelle l'intervention diffère d'une pratique clinique normale.

Article 46

Adéquation des personnes participant à la conduite de l'essai clinique

L'investigateur est docteur en médecine selon la définition du droit national, ou une personne dont la profession donne droit, dans l'État membre concerné, à exercer l'activité d'investigateur en raison des connaissances et de l'expérience scientifiques nécessaires dans le domaine des soins dispensés aux patients.

Toute personne participant à la conduite d'un essai a le niveau d'études, la formation et l'expérience appropriés pour accomplir les tâches qui lui incombent.

Article 47

Adéquation des sites d'essai

Les installations sont appropriées pour la conduite de l'essai clinique prévu.

Article 48

Traçabilité, stockage, destruction et réexpédition des médicaments expérimentaux

1. La traçabilité, le stockage, la destruction et la réexpédition des médicaments sont appropriés et proportionnés pour garantir la sécurité des patients ainsi que la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique, en tenant compte du fait que le produit soit autorisé ou non ainsi que du faible degré d'intervention de l'essai, le cas échéant.

Le premier alinéa s'applique également aux médicaments auxiliaires non autorisés.

2. Les informations utiles concernent la traçabilité, le stockage, la destruction et la réexpédition de médicaments visés au paragraphe 1 sont jointes au dossier de demande.

Article 49
Notifications de violations graves

1. Si le promoteur a connaissance, en ce qui concerne l'essai clinique dont il est le promoteur, d'une violation grave du présent règlement ou de la version du protocole applicable au moment où la violation est commise, il informe les États membres concernés, via le portail de l'Union européenne, de ladite violation dans les sept jours après en avoir eu connaissance.
2. Aux fins du présent article, on entend par «violation grave» une violation susceptible de porter atteinte dans une large mesure à la sécurité et aux droits des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique.

Article 50
Autres obligations de notification requises pour la sécurité des participants

1. Le promoteur informe les États membres concernés, via le portail de l'Union européenne et sans délai injustifié, de tous les événements inattendus qui ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'essai clinique mais ne constituent pas des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus, telles que visées à l'article 38.
2. Le promoteur communique aux États membres concernés, via le portail de l'Union européenne, tous les rapports d'inspection des autorités de pays tiers relatifs à un essai clinique conduit par lui-même.

Article 51
Mesures urgentes de sécurité

1. Si un événement inattendu est susceptible d'avoir une incidence grave sur le rapport bénéfice/risque, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures urgentes de sécurité appropriées pour protéger les participants.
2. Le promoteur informe sans délai les États membres concernés, via le portail de l'Union européenne, de l'événement et des mesures prises.
3. Le présent article ne préjuge pas des chapitres II et VII.

Article 52
Brochure d'investigateur

1. Le promoteur fournit à l'investigateur une brochure d'investigateur.
2. Celle-ci contient l'ensemble des données cliniques et non cliniques sur les médicaments expérimentaux afférents à l'essai clinique.
3. Elle est mise à jour lorsque de nouvelles informations sur la sécurité sont disponibles, une fois par an au moins.

Article 53
Enregistrement, traitement, gestion et archivage des informations

1. Toutes les informations cliniques sont enregistrées, traitées, gérées et archivées de manière à pouvoir être notifiées, interprétées et vérifiées avec précision dans le respect de la confidentialité des informations et des données à caractère personnel relatives aux participants, conformément à la législation applicable en matière de protection des données à caractère personnel.
2. Des mesures techniques et organisationnelles appropriées sont prises afin que les informations et données à caractère personnel ne puissent pas être consultées, communiquées, diffusées, modifiées sans autorisation et de manière frauduleuse ou encore détruites ou perdues de façon accidentelle, en particulier lorsque la procédure comporte leur transmission par l'intermédiaire d'un réseau.

Article 54
Dossier permanent de l'essai clinique

Le promoteur et l'investigateur conservent un dossier permanent de l'essai clinique.

Le contenu du dossier permanent de l'essai clinique permet de contrôler la conduite d'un essai clinique, au vu de l'ensemble des caractéristiques de l'essai clinique, y compris s'il s'agit d'un essai à faible intervention.

Les contenus des dossiers permanents de l'essai clinique conservés par l'investigateur et le promoteur peuvent différer si la nature des responsabilités de l'un et de l'autre le justifie.

Article 55
Archivage du dossier permanent de l'essai clinique

À moins que d'autres dispositions législatives de l'Union n'exigent un archivage plus long, le promoteur et l'investigateur conservent le contenu du dossier permanent de l'essai clinique pour une période d'au moins cinq ans après la fin de l'essai. Toutefois, les dossiers médicaux des participants sont conservés conformément au droit national.

Le contenu du dossier permanent de l'essai clinique est conservé de manière à pouvoir être facilement mis à la disposition des autorités compétentes, à la demande de celles-ci.

Tout transfert de propriété du contenu du dossier permanent de l'essai clinique est enregistré. Le nouveau propriétaire assume les responsabilités établies dans le présent article.

Le promoteur désigne au sein de son organisation les personnes responsables des archives, qui seront les seules à y avoir accès.

Les supports utilisés pour archiver le contenu du dossier permanent de l'essai clinique garantissent que ce contenu reste complet et lisible tout au long de la période visée au premier alinéa.

La traçabilité de toute modification du contenu du dossier permanent de l'essai clinique est assurée.

Article 56
Médicaments auxiliaires

1. Seuls des médicaments auxiliaires autorisés peuvent être utilisés lors d'un essai clinique.
2. Le paragraphe 1 ne s'applique pas si aucun médicament auxiliaire autorisé n'est disponible dans l'Union ou si le promoteur ne peut raisonnablement escompter utiliser un médicament auxiliaire autorisé. Une explication sera jointe au protocole à cet effet.

Chapitre IX
Fabrication et importation de médicaments expérimentaux et de médicaments auxiliaires

Article 57
Champ d'application

Nonobstant l'article 1^{er}, le présent chapitre s'applique à la fabrication et à l'importation de médicaments expérimentaux et de médicaments auxiliaires.

Article 58
Autorisation de fabrication et d'importation

1. La fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux dans l'Union sont soumises à la possession d'une autorisation.
2. Pour obtenir l'autorisation visée au paragraphe 1, le demandeur doit répondre aux exigences suivantes:
 - a) il dispose, pour la fabrication ou l'importation, de locaux, d'équipements techniques et de possibilités de contrôle appropriés et suffisants conformes aux exigences fixées dans le présent règlement;
 - b) il dispose, en permanence et sans interruption, des services d'une personne répondant aux conditions fixées à l'article 49, paragraphes 2 et 3, de la directive 2001/83/CE (ci-après la «personne qualifiée»).
3. Le demandeur spécifie, dans sa demande d'autorisation, les types et les formes pharmaceutiques du médicament expérimental fabriqué ou importé, les opérations de fabrication ou d'importation, la procédure de fabrication le cas échéant, le site de fabrication des médicaments expérimentaux ainsi que des renseignements précis sur la personne qualifiée.
4. Les articles 42 à 46, point e), de la directive 2001/83/CE s'appliquent à l'autorisation de fabrication et d'importation visée au paragraphe 1.
5. Le paragraphe 1 ne s'applique à aucune des procédures suivantes:

- a) réétiquetage, reconditionnement ou reconstitution préalable à l'utilisation ou conditionnement, lorsque ces opérations sont effectuées dans des hôpitaux, des centres de santé ou des cliniques, par des pharmaciens ou d'autres personnes légalement autorisées dans l'État membre à effectuer lesdites opérations, et si les médicaments expérimentaux sont destinés à être utilisés exclusivement par ces institutions;
 - b) fabrication ou importation de radiopharmaceutiques utilisés en tant que médicaments expérimentaux de diagnostic lorsque ces opérations sont effectuées dans des hôpitaux, des centres de santé ou des cliniques, par des pharmaciens ou d'autres personnes légalement autorisées dans l'État membre concerné à effectuer lesdites opérations, et si les médicaments expérimentaux sont destinés à être utilisés exclusivement dans ces institutions;
 - c) élaboration des médicaments visés à l'article 3, paragraphe 1 et 2, de la directive 2001/83/CE.
6. Les États membres soumettent les procédures énoncées au paragraphe 5 à des exigences appropriées et proportionnées afin de garantir la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique. Ils soumettent les procédures à des inspections périodiques.

Article 59

Responsabilités de la personne qualifiée

1. La personne qualifiée veille à ce que chaque lot de médicaments expérimentaux fabriqués ou importés dans l'Union soit conforme aux exigences fixées à l'article 60 et certifie le respect de ces exigences.
2. La certification visée au paragraphe 1 est mise à la disposition du promoteur à la demande de l'État membre concerné.

Article 60

Fabrication et importation

1. Les médicaments expérimentaux sont fabriqués conformément à des pratiques de fabrication garantissant leur qualité afin de protéger la sécurité des participants et de veiller à la fiabilité et à la solidité des données cliniques obtenues lors de l'essai clinique (ci-après «les bonnes pratiques de fabrication»). Il est conféré à la Commission le pouvoir d'adopter des actes délégués conformément à l'article 85 afin qu'elle précise les exigences détaillées relatives aux bonnes pratiques de fabrication destinées à garantir la qualité des médicaments expérimentaux, en tenant compte de la sécurité des participants ou de la fiabilité et de la solidité des données, des progrès techniques et de l'évolution de la réglementation à l'échelle internationale.
2. Le paragraphe 1 ne s'applique pas aux procédures visées à l'article 58, paragraphe 5.
3. Les médicaments expérimentaux importés dans l'Union sont fabriqués dans le respect de normes de qualité au moins équivalentes à celles prévues en vertu du présent règlement.

Article 61
Modification de médicaments expérimentaux autorisés

Les articles 58, 59 et 60 s'appliquent aux médicaments expérimentaux autorisés seulement si ces derniers font l'objet d'une modification ne relevant pas d'une autorisation de mise sur le marché.

Article 62
Fabrication de médicaments auxiliaires non autorisés

Lorsqu'un médicament auxiliaire n'est pas autorisé et lorsqu'un médicament auxiliaire autorisé fait l'objet d'une modification qui ne relève pas d'une autorisation de mise sur le marché, il est fabriqué dans le respect des normes nécessaires pour garantir une qualité appropriée.

Chapitre X **Étiquetage**

Article 63
Médicaments expérimentaux non autorisés et médicaments auxiliaires non autorisés

1. Les informations suivantes figurent sur l'emballage externe et l'emballage primaire des médicaments expérimentaux non autorisés et des médicaments auxiliaires non autorisés:
 - a) informations permettant d'identifier les personnes de contact ou les personnes participant à l'essai clinique;
 - b) information permettant d'identifier l'essai clinique;
 - c) information permettant d'identifier le médicament;
 - d) informations relatives à l'utilisation du médicament.

2. Les informations devant figurer sur l'emballage extérieur et l'emballage primaire garantissent la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique, tout en tenant compte de la conception de l'essai, du caractère expérimental ou auxiliaire du médicament et des caractéristiques particulières des médicaments, le cas échéant.

La liste des informations inscrites sur l'emballage extérieur et l'emballage primaire figure à l'annexe IV.

Article 64
Médicaments expérimentaux autorisés et médicaments auxiliaires autorisés

1. Les médicaments expérimentaux autorisés et les médicaments auxiliaires autorisés sont étiquetés

- a) conformément à l'article 63, paragraphe 1, ou
 - b) conformément au titre V de la directive 2001/83/CE.
2. Nonobstant le paragraphe 1, point b), si les circonstances particulières d'un essai clinique l'exigent pour garantir la sécurité du participant ou la fiabilité et la solidité des données obtenues lors d'un essai clinique, des informations complémentaires concernant la désignation de l'essai et de la personne de contact figurent sur l'emballage extérieur et l'emballage primaire des médicaments expérimentaux autorisés. La liste des informations complémentaires inscrites sur l'emballage extérieur et l'emballage primaire figure à l'annexe IV.

Article 65

Radiopharmaceutiques utilisés en tant que médicaments expérimentaux de diagnostic

Les articles 63 et 64 ne s'appliquent pas aux radiopharmaceutiques utilisés en tant que médicaments expérimentaux de diagnostic.

Les produits visés au premier alinéa sont étiquetés de manière appropriée pour garantir la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique.

Article 66

Langue

La langue des informations figurant sur l'étiquette est déterminée par l'État membre concerné. Le médicament peut être étiqueté dans plusieurs langues.

Article 67

Actes délégués

Il est conféré à la Commission le pouvoir d'adopter des actes délégués conformément à l'article 85 afin de modifier l'annexe IV dans le but de garantir la sécurité du participant ainsi que la fiabilité et la solidité des données obtenues lors d'un essai clinique ou de tenir compte du progrès technique.

Chapitre XI

Promoteur et investigateur

Article 68

Promoteur

Un essai clinique peut avoir un ou plusieurs promoteurs.

Un promoteur peut déléguer l'une quelconque ou l'ensemble de ses tâches à une personne, une entreprise, un institut ou une organisation. Une telle délégation ne préjuge pas de la responsabilité du promoteur.

L'investigateur et le promoteur peuvent être la même personne.

Article 69
Copromotion

1. Si un essai clinique a plus d'un promoteur, tous les promoteurs sont soumis aux responsabilités qui incombent au promoteur en vertu du présent règlement, à moins qu'ils n'en décident autrement dans un contrat stipulant leurs responsabilités respectives. Si le contrat ne précise pas l'identité du promoteur auquel est conférée une responsabilité donnée, celle-ci incombe à l'ensemble des promoteurs.
2. Par dérogation au paragraphe 1, tous les promoteurs sont chargés de désigner un promoteur qui a pour mission:
 - a) de respecter les obligations du promoteur au cours des procédures d'autorisation établies aux chapitres II et III;
 - b) de répondre à toutes les questions posées par les participants, les investigateurs ou tout État membre concerné au sujet de l'essai clinique;
 - c) d'appliquer les mesures prises conformément à l'article 74.

Article 70
Personne de contact du promoteur dans l'Union

Si le promoteur d'un essai clinique n'est pas établi dans l'Union, il s'assure qu'une personne de contact est établie dans l'Union. Cette personne de contact est le destinataire de toutes les communications adressées au promoteur conformément au présent règlement. Toute communication avec cette personne vaut communication avec le promoteur.

Article 71
Responsabilité

Le présent chapitre n'a aucune incidence sur la responsabilité civile et pénale du promoteur, de l'investigateur ou des personnes auxquelles le promoteur a délégué des tâches.

Chapitre XII

Compensation de dommages, assurance et mécanisme national d'indemnisation

Article 72
Compensation de dommages

S'il s'agit d'essais cliniques autres que des essais à faible intervention, le promoteur veille à l'octroi d'une compensation pour tout dommage subi par le participant, conformément à la législation applicable en matière de responsabilité du promoteur et de l'investigateur. Cette

compensation est octroyée indépendamment de la capacité financière du promoteur et de l'investigateur.

Article 73

Mécanisme national d'indemnisation

1. Les États membres prévoient un mécanisme national d'indemnisation destiné à la compensation des dommages visée à l'article 72.
2. Le promoteur est réputé se conformer à l'article 72 lorsqu'il a recours au mécanisme national d'indemnisation de l'État membre concerné.
3. Le recours au mécanisme national d'indemnisation est gratuit si, pour des raisons objectives, l'essai clinique n'est pas destiné, lors du dépôt de la demande d'autorisation y afférente, à être utilisé pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament.

Pour tout autre essai clinique, le recours du mécanisme national d'indemnisation peut être soumis au paiement d'une redevance. Les États membres fixent le montant de la redevance sans visée lucrative, en tenant compte des risques que comporte l'essai clinique, des dommages éventuels et de la probabilité que de tels dommages se produisent.

Chapitre XIII

Surveillance des États membres, inspections et contrôles de l'Union

Article 74

Mesures correctives à prendre par les États membres

1. Si un État membre concerné a des raisons objectives d'estimer que les exigences fixées dans le présent règlement ne sont plus respectées, il peut prendre les mesures suivantes:
 - a) l'arrêt prématuré de l'essai clinique;
 - b) la suspension de l'essai clinique;
 - c) la modification de tout aspect de l'essai clinique.
2. Les mesures visées au paragraphe 1 sont communiquées à tous les États membres concernés via le portail de l'Union européenne.

Article 75
Inspections des États membres

1. Les États membres nomment des inspecteurs chargés de contrôler le respect du présent règlement. Ils veillent à ce que les inspecteurs possèdent des qualifications et une formation appropriées.
2. Les inspections sont menées sous la responsabilité de l'État membre dans lequel elles sont effectuées.
3. Si un État membre concerné a l'intention de réaliser une inspection portant sur un ou plusieurs essais cliniques conduits dans plus d'un État membre concerné, il notifie, via le portail de l'Union européenne, son intention aux autres États membres concernés, à la Commission et à l'Agence, auxquels il transmet les résultats de l'inspection.
4. L'Agence coordonne la coopération concernant les inspections entre les États membres, les inspections menées par des États membres dans des pays tiers et les inspections menées dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché introduite en vertu du règlement (CE) n° 726/2004.
5. À la suite d'une inspection, l'État membre responsable de l'inspection élabore un rapport d'inspection. Il met ce rapport à la disposition du promoteur de l'essai clinique concerné et le transmet à la base de données de l'Union via le portail de l'Union européenne.

L'État membre visé au premier alinéa veille au respect de la confidentialité lorsqu'il met le rapport d'inspection à la disposition du promoteur.
6. La Commission précise les modalités des procédures d'inspection par voie d'actes d'exécution. Ces derniers sont adoptés conformément à la procédure d'examen visée à l'article 84, paragraphe 2.

Article 76
Contrôles et inspections de l'Union

1. La Commission peut effectuer des contrôles afin de vérifier
 - a) si les États membres veillent correctement au respect du présent règlement;
 - b) si le système réglementaire applicable aux essais cliniques conduits hors de l'Union garantit le respect de l'annexe I, point 8, de la directive 2001/83/CE;
 - c) si le système réglementaire applicable aux essais cliniques conduits hors de l'Union garantit le respect de l'article 25, paragraphe 3, du présent règlement.
2. La Commission peut effectuer des inspections si elle le juge nécessaire.

Chapitre XIV

Infrastructure informatique

Article 77

Portail de l'Union européenne

La Commission met en place et gère un portail au niveau de l'Union européenne qui constitue un point d'entrée unique pour la transmission de données et d'informations relatives aux essais cliniques conformément au présent règlement.

Les données et informations transmises via le portail de l'Union européenne sont archivées dans la base de données de l'Union européenne visée à l'article 78.

Article 78

Base de données de l'Union européenne

1. La Commission met en place et gère une base de données au niveau de l'Union européenne (ci-après la «base de données de l'Union européenne»). La Commission est considérée comme responsable du traitement pour la base de données.

Cette base de données contient les données et informations transmises conformément au présent règlement.

2. Elle est créée pour favoriser une coopération entre les autorités compétentes des États membres dans la mesure nécessaire à l'application du présent règlement et pour permettre la recherche d'essais cliniques spécifiques. Elle permet aussi aux promoteurs de se référer à des demandes antérieures d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle.
3. La base de données de l'Union européenne est accessible au public sauf si, pour tout ou partie des données et informations qu'elle contient, il convient de préserver la confidentialité pour l'un des motifs suivants:
 - la protection des données à caractère personnel conformément au règlement (CE) n° 45/2001;
 - la protection d'informations confidentielles à caractère commercial;
 - la surveillance effective de la conduite d'un essai clinique par un État membre.
4. La base de données de l'Union européenne ne contient des données à caractère personnel que dans la mesure nécessaire aux fins du paragraphe 2.
5. Aucune donnée à caractère personnel sur les participants n'est accessible au public.
6. Le promoteur actualise en permanence les informations contenues dans la base de données de l'Union européenne dès lors que l'essai clinique fait l'objet d'un changement qui ne constitue pas une modification substantielle mais qui est utile aux fins de la surveillance de l'essai clinique par les États membres.

7. La Commission et les États membres veillent à ce que le participant concerné puisse effectivement exercer ses droits d'information, d'accès, de rectification et d'opposition conformément au règlement (CE) n° 45/2001 et à la législation nationale en matière de protection des données transposant la directive 95/46/CE. Ils veillent à ce que le participant concerné puisse effectivement exercer son droit d'accès aux données le concernant ainsi que son droit d'obtenir la rectification et la suppression de données inexactes ou incomplètes. Dans le cadre de leurs responsabilités respectives, la Commission et les États membres veillent à ce que les données ayant fait l'objet d'un traitement inexact et illicite soient supprimées, conformément à la législation applicable. Les données sont corrigées ou supprimées dès que possible, au plus tard dans un délai de 60 jours suivant la demande du participant concerné.

Chapitre XV

Coopération entre États membres

Article 79

Points de contact nationaux

1. Chaque État membre désigne un point de contact national afin de faciliter les procédures prévues aux chapitres II et III.
2. Chaque État membre communique son point de contact à la Commission. Celle-ci publie une liste des points de contact.

Article 80

Soutien de la Commission

La Commission apporte son soutien à la coopération des États membres dans le cadre des procédures d'autorisation visées aux chapitres II et III du présent règlement et à la coopération visée à l'article 40, paragraphe 2.

Article 81

Groupe de consultation et de coordination des essais cliniques

1. Il est établi un groupe de consultation et de coordination des essais cliniques (GCEC) composé des points de contact nationaux visés à l'article 79.
2. Le GCEC s'acquitte des tâches suivantes:
 - a) favoriser l'échange d'informations entre les États membres et la Commission sur l'expérience acquise concernant l'application du présent règlement;
 - b) aider la Commission à apporter le soutien visé à l'article 80.
3. Le GCEC est présidé par un représentant de la Commission.

4. Il se réunit à intervalles réguliers et dès que la situation l'exige, à la demande de la Commission ou d'un État membre.
5. Le secrétariat est assuré par la Commission.

Chapitre XVI

Redevances

Article 82

Principe général

Le présent règlement ne préjuge pas de la possibilité pour les États membres de prélever une redevance pour les activités prévues dans le présent règlement, pour autant que le montant de la redevance soit fixé de manière transparente et sur le principe de couverture des coûts.

Article 83

Une redevance par activité et par État membre

Un État membre ne doit pas, pour une évaluation visée aux chapitres II et III, réclamer de paiements multiples aux différents organismes participant à l'évaluation.

Chapitre XVII

Actes d'exécution et actes délégués

Article 84

Comité

1. La Commission est assistée du Comité des médicaments à usage humain institué par la directive 2001/83/CE. Il s'agit d'un comité au sens du règlement (UE) n° 182/2011.
2. Lorsqu'il est fait référence au présent paragraphe, l'article 5 du règlement (UE) n° 182/2011 s'applique.

Lorsque l'avis du comité doit être obtenu par procédure écrite, ladite procédure est close sans résultat lorsque, dans le délai imparti pour la formulation de l'avis, le président du comité le décide ou une majorité simple des membres du comité le demande.

Article 85

Exercice de la délégation

1. Le pouvoir d'adopter des actes délégués est conféré à la Commission sous réserve des conditions fixées par le présent article.

2. Le pouvoir d'adopter les actes délégués visé aux articles 27, 42, 60 et 67 est conféré à la Commission pour une durée indéterminée à partir de la date d'entrée en vigueur du présent règlement.
3. Le pouvoir d'adopter des actes délégués visé aux articles 27, 42, 60 et 67 peut être révoqué à tout moment par le Parlement européen et le Conseil. Une décision de révocation met un terme à la délégation des pouvoirs qui y sont spécifiés. Elle prend effet le jour suivant celui de sa publication au Journal officiel de l'Union européenne ou à une date ultérieure qu'elle précise. Elle ne porte pas atteinte à la validité des actes délégués qui sont déjà en vigueur.
4. Dès qu'elle adopte un acte délégué, la Commission le notifie en même temps au Parlement européen et au Conseil.
5. Un acte délégué adopté en vertu des articles 27, 42, 60 et 67 n'entre en vigueur que si le Parlement européen ou le Conseil n'émet aucune objection dans un délai de deux mois suivant la notification de l'acte au Parlement européen et au Conseil ou si, avant l'expiration de ce délai, le Parlement européen et le Conseil ont tous deux informé la Commission qu'ils ne comptaient pas formuler d'objection. Ce délai peut être prolongé de deux mois à l'initiative du Parlement européen ou du Conseil.

Chapitre XVIII

Dispositions diverses

Article 86

Médicaments contenant des cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci

Le présent règlement n'a pas d'incidence sur l'application de la législation nationale interdisant ou limitant l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines ou animales, ou la vente, la distribution ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci pour des motifs non prévus par le présent règlement. Les États membres communiquent la législation nationale applicable à la Commission.

Article 87

Lien avec d'autres actes législatifs

Le présent règlement ne préjuge pas de la directive 97/43/Euratom du Conseil²⁴, de la directive 96/29/Euratom du Conseil²⁵, de la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil²⁶, et de la directive 2009/41/CE du Parlement européen et du Conseil²⁷.

²⁴ JO L 180 du 9.7.1997, p. 22.

²⁵ JO L 159 du 29.6.1996, p. 1.

²⁶ JO L 106 du 17.4.2001, p. 1.

²⁷ JO L 125 du 21.5.2009, p. 75.

Article 88
Médicaments expérimentaux gratuits pour le participant

Sans préjudice de la compétence des États membres pour définir leur politique de santé et pour organiser et fournir des services de santé et des soins médicaux, les coûts des médicaments expérimentaux ne sont pas supportés par le participant.

Article 89
Protection des données

1. Les États membres appliquent la directive 95/46/CE au traitement des données à caractère personnel réalisé dans les États membres en vertu du présent règlement.
2. Le règlement (CE) n° 45/2001 s'applique au traitement des données à caractère personnel réalisé par la Commission et l'Agence européenne des médicaments en vertu du présent règlement.

Article 90
Responsabilité civile et pénale

Le présent règlement ne préjuge pas de la réglementation nationale et de l'Union en matière de responsabilité civile et pénale du promoteur ou de l'investigateur.

Chapitre XIX **Dispositions finales**

Article 91
Abrogation

1. La directive 2001/20/CE est abrogée à partir de [*date précise – deux ans après la publication du présent règlement*].
2. Par dérogation au paragraphe 1, lorsque la demande d'autorisation d'un essai clinique est déposée avant la date prévue à l'article 92, paragraphe 2 [*date de la demande*] en vertu de la directive 2001/20/CE, l'essai clinique concerné continue de relever de cette directive jusqu'au [*date précise – cinq ans après la publication du présent règlement*].
3. Les références faites à la directive 2001/20/CE s'entendent comme faites au présent règlement et se lisent selon le tableau de correspondance figurant à l'annexe V.

Article 92
Dispositions transitoires

Par dérogation à l'article 91, paragraphe 1, lorsqu'une demande d'autorisation d'essai clinique est déposée entre [*date précise – deux ans à compter de la publication du présent règlement*] et [*date précise – trois ans à compter de la publication du présent règlement*], l'essai clinique

concerné peut être lancé conformément aux articles 6, 7 et 9 de la directive 2001/20/CE. Il continue de relever de cette directive jusqu'au [*date précise – cinq ans après la publication du présent règlement*].

Article 93
Entrée en vigueur

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il s'applique à partir du [*date précise – deux ans après sa publication*].

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le

Par le Parlement européen
Le président

Par le Conseil
Le président

ANNEXE I
Dossier de demande initiale

1. INTRODUCTION ET PRINCIPES GENERAUX

1. S'il l'estime nécessaire, le promoteur peut se référer à des demandes antérieures. Si ces demandes ont été déposées par un autre promoteur, il y a lieu de fournir l'accord écrit de ce dernier.
2. La demande doit être signée par le promoteur. Par cette signature, le promoteur confirme s'être assuré que:
 - les informations fournies sont complètes;
 - les documents joints contiennent un tableau fidèle des informations disponibles;
 - l'essai clinique sera conduit conformément au protocole.
3. Dans le cas des demandes visées à l'article 11, la composition du dossier se limite aux points 2 à 10 de la présente annexe.
4. Dans le cas des demandes visées à l'article 14 et sans préjudice des dispositions de l'article 26, la composition du dossier se limite aux points 11 à 17 de la présente annexe.

2. LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT

5. La lettre d'accompagnement doit attirer l'attention sur les particularités de l'essai.
6. Elle ne doit cependant pas obligatoirement reprendre les informations figurant déjà dans le formulaire UE de demande, sauf dans les cas suivants:
 - si la population participant à l'essai présente des caractéristiques spécifiques, par exemple s'il s'agit de personnes inaptes à donner leur consentement éclairé ou de mineurs;
 - si l'essai implique d'administrer pour la première fois une nouvelle substance active à des être humains;
 - si des avis scientifiques sur l'essai ou le médicament expérimental ont été rendus par l'Agence ou par l'autorité nationale compétente d'un État membre ou d'un pays tiers;
 - si l'essai s'inscrit ou est destiné à s'inscrire dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) tel que défini au titre II, chapitre 3, du règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif

aux médicaments à usage pédiatrique²⁸ (si l'Agence a déjà publié une décision sur le PIP, la lettre d'accompagnement doit contenir un lien vers la décision de l'Agence sur son site Internet);

- si le médicament expérimental ou auxiliaire est un stupéfiant ou une substance psychotrope;
- si le promoteur a obtenu la désignation comme médicament orphelin pour le médicament expérimental ou la maladie étudiée.

7. La lettre d'accompagnement doit préciser où figurent les informations importantes dans le dossier de demande.

8. Elle doit indiquer à quel endroit dans le dossier de demande se trouvent les informations de référence sur la sécurité qui permettront de déterminer si un effet indésirable est ou non à l'origine d'une suspicion d'effet indésirable grave et inattendu.

9. Dans le cas d'une resoumission, la lettre d'accompagnement doit indiquer les modifications qui ont été effectuées par comparaison avec la soumission précédente.

3. FORMULAIRE DE DEMANDE DE L'UNION EUROPEENNE

10. Le formulaire de demande de l'Union européenne doit être dûment complété.

4. PROTOCOLE

11. Le protocole doit décrire l'objectif, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de l'essai.

12. Il doit être identifié par le titre, le numéro de code de protocole du promoteur, spécifique à toutes les versions du protocole (le cas échéant), une date et un numéro de version qui seront mis à jour lorsqu'il sera modifié, ainsi que le titre ou intitulé court qui lui a été attribué.

13. Le protocole doit comprendre en particulier:

- une définition claire et sans ambiguïté de la fin de l'essai (dans la plupart des cas, il s'agira de la date de la dernière visite du dernier participant; toute exception sera justifiée dans le protocole);
- une analyse de la pertinence de l'essai clinique et de sa conception pour permettre une évaluation selon l'article 6;
- une évaluation des bénéfices et des risques attendus pour permettre une évaluation selon l'article 6;

²⁸ JO L 378 du 27.11.2006, p. 1.

- les critères d'inclusion et d'exclusion;
- une justification de l'inclusion de participants inaptes à donner leur consentement éclairé ou d'autres populations spéciales telles que des mineurs;
- si les personnes âgées ou les femmes sont exclues de l'essai clinique, une explication et une justification de ce critère;
- une description détaillée de la procédure de recrutement et de consentement éclairé, en particulier dans le cas où les participants sont inaptes à donner leur consentement éclairé;
- une synthèse des modalités de surveillance;
- une description de la politique de publication;
- une description des modalités de prise en charge des patients une fois leur participation à l'essai terminée, si des soins supplémentaires sont nécessaires du fait de leur participation et s'ils diffèrent des soins normalement attendus eu égard à leur état de santé;
- une description, le cas échéant, des modalités adoptées en matière de traçabilité, de stockage, de destruction et de réexpédition des médicaments expérimentaux et des médicaments auxiliaires, conformément à l'article 48;
- une description des dispositions prises pour respecter les règles en vigueur relatives à la protection des données à caractère personnel, et notamment des modalités techniques et organisationnelles qui seront appliquées afin d'empêcher l'accès non autorisé, la divulgation, la diffusion, la modification ou la perte d'informations et de données à caractère personnel;
- une description des mesures qui seront appliquées pour garantir la confidentialité des informations et des données à caractère personnel des personnes qui participent aux essais cliniques;
- une description des mesures qui seront appliquées en cas d'atteinte à la sécurité des données, afin d'en atténuer les possibles effets préjudiciables.
- les raisons dûment motivées pour lesquelles, le cas échéant, le résumé des résultats des essais cliniques est soumis après plus d'un an;
- une justification, le cas échéant, du recours à des médicaments auxiliaires non autorisés.

14. Lorsqu'un essai clinique est mené avec une substance active disponible dans l'Union européenne sous différentes dénominations commerciales et présente dans un certain nombre de médicaments autorisés, le protocole peut définir le traitement seulement en termes de substance active ou de code dans la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) (niveaux 3 à 5), sans spécifier le nom commercial de chaque produit.

15. En ce qui concerne la notification des événements indésirables, le protocole doit préciser:
- les événements indésirables ou les résultats d'analyse anormaux qui sont déterminants pour les évaluations en matière de sécurité et qui doivent être notifiés au promoteur; ainsi que
 - les événements indésirables graves qui n'ont pas besoin d'être signalés par l'investigateur.
16. Dans certains cas, il peut être nécessaire de traiter, dans le protocole, de questions liées à l'étiquetage et à la levée de l'insu sur les médicaments expérimentaux.
17. Le protocole doit être accompagné d'un synopsis du protocole.

5. BROCHURE D'INVESTIGATEUR (BI)

18. L'objectif de la brochure d'investigateur est de fournir aux investigateurs et aux autres personnes participant à l'essai des informations qui leur permettront de comprendre plus facilement la raison d'être des principaux points du protocole et de mieux s'y conformer, par exemple la dose, la fréquence ou l'intervalle d'administration, le mode d'administration et les procédures de surveillance de la sécurité.
19. Les informations fournies dans la BI doivent être présentées sous une forme concise, simple, objective, équilibrée et non promotionnelle, de telle sorte qu'un médecin ou un investigateur éventuel puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de l'essai clinique proposé en se basant sur le rapport risque/bénéfice. La BI doit être établie à partir de toutes les informations et de tous les éléments de preuve disponibles justifiant la raison d'être de l'essai clinique proposé et attestant l'utilisation en toute sécurité du médicament expérimental pendant l'essai. Elle doit être présentée sous forme de résumés.
20. Le résumé approuvé des caractéristiques du produit doit figurer dans la brochure d'investigateur si le médicament expérimental est autorisé et est utilisé conformément aux conditions de son autorisation de mise sur le marché. Si les conditions d'utilisation pendant l'essai clinique sont différentes de celles autorisées, le résumé des caractéristiques du produit doit être complété par un résumé des données cliniques et non cliniques pertinentes étayant l'utilisation du médicament expérimental pendant l'essai clinique. Si le médicament expérimental est identifié uniquement par sa substance active dans le protocole, le promoteur doit choisir un résumé des caractéristiques du produit comme document équivalent à la BI pour tous les médicaments contenant cette substance active et utilisés sur tout site d'essai clinique.
21. Dans le cas d'un essai multinational pour lequel le médicament à utiliser dans chaque État membre est celui autorisé au niveau national et si le résumé des caractéristiques du produit varie entre les États membres, le promoteur doit choisir un résumé des caractéristiques du produit pour tout l'essai clinique. Ce résumé doit être celui qui est le mieux adapté pour garantir la sécurité des patients.

22. À moins que la brochure d'investigateur soit constituée du résumé des caractéristiques d'un produit, elle doit comporter une rubrique clairement identifiable qui précise les effets indésirables devant être considérés comme des effets indésirables attendus, et fournir des informations quant à leur fréquence et à leur nature («informations de référence sur la sécurité»).

6. DOCUMENTS RELATIFS AU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) POUR LE MEDICAMENT EXPERIMENTAL

23. En ce qui concerne les documents à fournir sur la conformité aux BPF, il convient d'appliquer les principes énoncé ci-après.

24. Aucun document n'est requis dans les cas suivants:

- lorsque le médicament expérimental est autorisé, qu'il n'est pas modifié et est fabriqué dans l'UE; ou
- lorsque le médicament expérimental n'est pas fabriqué dans l'UE mais qu'il est autorisé et n'est pas modifié.

25. Lorsque le médicament expérimental n'est pas autorisé, qu'il ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays tiers partie à la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de médicaments à usage humain (ICH) et qu'il n'est pas fabriqué dans l'Union européenne, il convient de présenter les documents suivants:

- une copie de l'autorisation d'importation visée à l'article 58; ainsi que
- un certificat établi par la personne qualifiée dans l'UE attestant que la fabrication est conforme à des BPF au moins équivalentes à celles en vigueur dans l'Union européenne, sauf modalités particulières convenues aux termes d'un accord de reconnaissance mutuelle entre l'Union et un pays tiers.

26. Dans tous les autres cas, le demandeur doit présenter une copie de l'autorisation de fabrication ou d'importation visée à l'article 58.

27. Pour les médicaments expérimentaux dont la fabrication ou l'importation n'est pas soumise à une autorisation telle que visée à l'article 58, il convient de présenter les documents attestant le respect des exigences fixées par l'article 58, paragraphe 6.

7. DOSSIER DE MEDICAMENT EXPERIMENTAL

28. Le dossier d'un médicament expérimental doit fournir des informations sur la qualité de tout médicament expérimental, sur sa fabrication et son contrôle; il doit également comporter des données issues d'études non cliniques et de l'utilisation clinique du médicament.

7.1.1. *Données relatives au médicament expérimental*

7.1.1.1. Remarques liminaires

29. En ce qui concerne les données, le dossier du médicament expérimental peut être remplacé par une autre documentation qui peut être présentée seule ou avec un dossier simplifié de médicament expérimental. Les détails de ce «dossier simplifié de médicament expérimental» sont exposés au paragraphe 7.1.2.
30. Il convient d'insérer un sommaire détaillé et un glossaire au début du dossier du médicament expérimental.
31. Les informations fournies dans le dossier simplifié d'un médicament expérimental doivent être concises. Le dossier ne doit pas être inutilement volumineux. Il est préférable de présenter les données sous forme de tableaux, accompagnés d'une brève description des principaux points marquants.

7.1.1.2. Données relatives à la qualité

32. Les données relatives à la qualité doivent être présentées selon une structure logique.

7.1.1.3. Données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques

33. Le dossier simplifié de médicament expérimental doit également fournir des résumés des données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques pour tout médicament expérimental utilisé dans l'essai clinique. Il doit contenir une liste de référence des études réalisées, ainsi que des références bibliographiques appropriées. Au besoin, il peut être préférable de présenter les données sous forme de tableaux, accompagnés d'une brève description des principaux points marquants. Les résumés des études réalisées doivent permettre d'évaluer l'adéquation de l'étude et de déterminer si celle-ci a été conduite selon un protocole acceptable.
34. Les données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques doivent être présentées selon une structure logique, par exemple en suivant les rubriques de la version en vigueur du module 4 du *Common Technical Document*, ou du format eCTD.
35. Le dossier doit fournir une analyse critique des données, notamment en justifiant les omissions de données et en évaluant la sécurité du produit dans le cadre de l'essai clinique proposé, plutôt qu'un résumé purement factuel des études effectuées.
36. Le dossier doit comporter une déclaration sur la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire ou à une norme équivalente, conformément à l'article 25, paragraphe 3.
37. La substance d'essai utilisée dans les études de toxicité doit être représentative de celle proposée pour l'essai clinique eu égard à ses profils d'impuretés qualitatifs et quantitatifs. La préparation de cette substance d'essai doit être soumise aux contrôles nécessaires pour garantir cet aspect et donc étayer la validité de l'étude.

7.1.1.4. Données relatives aux précédents essais cliniques et expériences chez l'homme

38. Les données relatives aux essais cliniques et aux expériences chez l'homme doivent être présentées selon une structure logique, par exemple en suivant les rubriques de la version en vigueur du module 5 du *Common Technical Document*, ou du format eCTD.
39. Cette section doit fournir des résumés de toutes les données disponibles issues des précédents essais cliniques et expériences chez l'homme effectués avec les médicaments expérimentaux proposés.
40. Elle doit comporter une déclaration de conformité des essais cliniques mentionnés aux BPC, ainsi qu'une référence à l'inscription de cet essai clinique dans le registre public visé par l'article 25, paragraphes 4 à 6.

7.1.1.5. Évaluation globale des risques et des bénéfices

41. Cette section doit fournir un bref résumé constituant une analyse critique des données cliniques et non cliniques liées aux risques et aux bénéfices potentiels de l'essai proposé, sauf si ces informations se trouvent déjà dans le protocole. Dans ce cas, il convient de renvoyer à la section correspondante du protocole. Le texte doit recenser toute étude qui s'est terminée prématurément et en examiner les raisons. Toute évaluation des risques prévisibles et des avantages attendus d'études menées sur des mineurs ou des majeurs incapables doit prendre en compte les dispositions particulières énoncées dans le présent règlement.
42. Le cas échéant, il y a lieu d'analyser les marges de sécurité en termes d'exposition systémique relative au médicament expérimental, de préférence sur la base de données relatives à la «surface sous la courbe» (AUC) ou à la concentration maximale (C_{max}), selon celle qui est considérée comme la plus pertinente, plutôt qu'en termes de dose appliquée. Il convient également d'analyser la pertinence clinique de tout résultat dans les études cliniques et non cliniques, ainsi que toute recommandation pour continuer à surveiller les effets et la sécurité dans les essais cliniques.

7.1.2. Dossier simplifié de médicament expérimental par référence à d'autres documents

43. Le demandeur a la possibilité de renvoyer à d'autres documents qui peuvent être présentés seuls ou avec un dossier simplifié de médicament expérimental.

7.1.2.1. Possibilité de faire référence à la brochure d'investigateur

44. En ce qui concerne les parties pré-cliniques et cliniques du dossier, le demandeur peut soit fournir un dossier indépendant sur le médicament expérimental, soit faire référence à la brochure d'investigateur. Dans ce dernier cas, les résumés des informations pré-cliniques et cliniques doivent comprendre des données, de préférence sous forme de tableaux, donnant suffisamment de détails pour permettre aux évaluateurs de parvenir à une décision quant à la toxicité potentielle du médicament expérimental et à la sécurité de son utilisation dans l'essai proposé. Si certains aspects spécifiques des données pré-cliniques ou cliniques nécessitent une explication ou une analyse détaillée par un expert en plus de ce qui figure déjà

généralement dans la BI, le demandeur doit présenter les informations pré-cliniques et cliniques dans le dossier du médicament expérimental.

7.1.2.2. Possibilité de faire référence au résumé des caractéristiques du produit

45. Le demandeur peut fournir la version en vigueur du résumé des caractéristiques du produit à titre de dossier de médicament expérimental, si le médicament expérimental est autorisé. Les exigences exactes sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1: Contenu du dossier simplifié de médicament expérimental

Type d'évaluation précédente	Données sur la qualité	Données non cliniques	Données cliniques
Le médicament expérimental est autorisé ou fait l'objet d'une AMM dans un pays ICH et il est utilisé pour l'essai: - dans les conditions stipulées dans le résumé des caractéristiques du produit; - en dehors des conditions stipulées dans le résumé des caractéristiques du produit; - après modification (par ex. procédure d'insu).	Résumé des caractéristiques du produit		
	Résumé des caractéristiques du produit	Si nécessaire	Si nécessaire
	P+A	Résumé des caractéristiques du produit	Résumé des caractéristiques du produit
Une autre forme pharmaceutique ou un autre dosage du médicament expérimental est autorisé ou fait l'objet d'une AMM dans un pays ICH, et le médicament expérimental est fourni par le titulaire de l'AMM.	Résumé des caractéristiques du produit +P+A	Oui	Oui
Le médicament expérimental n'est pas autorisé et ne fait l'objet d'aucune AMM dans un pays ICH, mais la substance active est contenue dans un médicament autorisé et - fourni par le même fabricant; - fourni par un autre fabricant.			
	Résumé des caractéristiques du produit +P+A	Oui	Oui
	Résumé des caractéristiques du produit +S+P+A	Oui	Oui
Le médicament expérimental a fait l'objet d'une demande d'essai clinique précédente, il a été autorisé dans l'État membre concerné, <u>il n'a pas été modifié</u> et - aucune nouvelle donnée n'est disponible depuis la dernière modification de la demande d'essai clinique;			
	Référence à la soumission précédente		

- de nouvelles données sont disponibles depuis la dernière modification de la demande d'essai clinique;	Nouvelles données	Nouvelles données	Nouvelles données
- il est utilisé dans des conditions différentes.	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire

(S: données relatives à la substance active; P: données relatives au médicament expérimental; A: informations complémentaires sur les installations et équipements, l'évaluation des agents incidents au regard de la sécurité, les excipients nouveaux ainsi que les solvants à reconstituer et les diluants.)

46. Si le médicament expérimental est défini dans le protocole en termes de substance active ou de code ATC (voir ci-dessus, section 4), le demandeur peut remplacer le dossier du médicament expérimental par un résumé des caractéristiques du produit représentatif de chaque substance active ou de chaque substance active liée à ce groupe ATC. À défaut, le demandeur peut fournir un document global contenant des informations équivalentes à celles qui figurent dans les résumés des caractéristiques du produit relatifs à chaque substance active susceptible d'être utilisée comme médicament expérimental dans l'essai clinique.

7.1.3. Dossier de médicament expérimental en cas de placebo

47. Si le médicament expérimental est un placebo, les exigences en matière d'information se limitent aux données sur la qualité. Il n'est pas nécessaire de fournir d'autres documents si le placebo a la même composition que le médicament expérimental soumis à l'essai, est fabriqué par le même fabricant et n'est pas stérile.

8. DOSSIER DE MEDICAMENT AUXILIAIRE

48. Sans préjudice des dispositions de l'article 62, les exigences spécifiées dans les sections 6 et 7 en matière de documents requis s'appliquent également aux médicaments auxiliaires. Lorsqu'un médicament auxiliaire dispose d'une autorisation dans l'État membre concerné, cependant, il n'est pas nécessaire de fournir d'autres informations.

9. AVIS SCIENTIFIQUE ET PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE (PIP)

49. Si celui-ci est disponible, il convient de fournir une copie du résumé de l'avis scientifique rendu par l'Agence, par un État membre ou par un pays tiers en ce qui concerne l'essai clinique.

50. Si l'essai clinique s'inscrit dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) approuvé, il y a lieu de fournir une copie de la décision de l'Agence relative à l'approbation du PIP, ainsi que l'avis du comité pédiatrique, sauf si ces documents sont pleinement accessibles sur Internet. Dans ce cas, il suffit d'indiquer le lien vers ces documents dans la lettre d'accompagnement (voir section 4).

- 10. MENTIONS D'ETIQUETAGE POUR LES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX**
- 11. MODALITES DE RECRUTEMENT (INFORMATIONS A FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNE)**
51. La procédure de recrutement des participants doit être détaillée dans un document distinct, sauf si le protocole contient déjà ces informations.
52. Si le recrutement des participants est effectué par le biais d'annonces publicitaires, des copies du matériel de publicité doivent être présentées, y compris tout document imprimé ainsi que tout enregistrement sonore ou vidéo utilisé. Les procédures envisagées pour traiter les réponses aux annonces publicitaires doivent être décrites. Il convient notamment d'indiquer les dispositions prises pour informer ou conseiller les personnes qui se manifestent et dont il s'avère qu'elles ne peuvent pas participer à l'essai.
- 12. INFORMATION DES PARTICIPANTS ET PROCEDURE DE CONSENTEMENT ECLAIRE (INFORMATIONS A FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNE)**
53. Toutes les informations communiquées aux participants (ou, le cas échéant, à leurs parents ou à leurs représentants légaux) avant qu'ils prennent la décision de participer ou non à l'essai doivent être présentées, de même que le formulaire de consentement éclairé écrit.
54. Il convient de fournir une description des procédures appliquées pour recueillir le consentement éclairé dans certaines circonstances particulières:
- pour les essais menés sur des mineurs ou des majeurs incapables, une description des procédures appliquées pour recueillir le consentement éclairé du ou des parents ou du représentant légal, ainsi que du rôle joué par le mineur ou le majeur incapable;
 - s'il est prévu d'appliquer une procédure de consentement attesté par un témoin, des informations pertinentes quant à la raison du recours à un témoin, au choix du témoin et à la procédure d'obtention du consentement éclairé;
 - dans le cas des essais cliniques visés à l'article 32, une description de la procédure appliquée pour recueillir le consentement éclairé du représentant légal et du participant en ce qui concerne la poursuite de l'essai clinique.
 - dans le cas des essais cliniques conduits dans des situations d'urgence, une description des procédures appliquées pour évaluer la situation d'urgence et en conserver une trace documentaire.
55. Dans tous ces cas, il y a lieu de présenter les informations communiquées au participant et à ses parents ou à son représentant légal.

13. APTITUDE DE L'INVESTIGATEUR (INFORMATIONS A FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNE)

56. Il convient de fournir une liste des sites d'essai clinique prévus, le nom et la fonction des investigateurs responsables de chaque équipe d'investigateurs chargée de mener un essai clinique sur un site («investigateur principal»), ainsi que le nombre de participants sur les différents sites.

57. Une description des qualifications des investigateurs principaux doit également être présentée sous la forme d'un curriculum vitae à jour accompagné de tout autre document utile. Devront en outre être indiquées toute formation aux principes des BPC ainsi que toute expérience acquise en travaillant dans le domaine des essais cliniques et des soins aux patients.

58. Tout élément pouvant être soupçonné d'influencer l'impartialité des investigateurs principaux (intérêts économiques, par exemple) doit être signalé.

14. ADEQUATION DES EQUIPEMENTS (INFORMATIONS A FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNE)

59. Il convient de fournir une déclaration écrite, par le directeur de la clinique ou de l'institution accueillant le site d'essai ou par un autre responsable, en fonction du système en vigueur dans l'État membre, certifiant l'adéquation des sites d'essai clinique.

15. PREUVE D'AFFILIATION A UNE ASSURANCE OU A UN MECANISME D'INDEMNISATION (INFORMATIONS A FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNE)

16. DISPOSITIONS FINANCIERES (INFORMATIONS A FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNE)

60. Des informations doivent être fournies quant aux transactions financières effectuées et aux indemnités versées aux participants ainsi qu'aux investigateurs ou au site en contrepartie de leur participation à l'essai clinique.

61. Tout accord conclu entre le promoteur et le site d'essai doit également être présenté.

17. PREUVE DU PAIEMENT DE DROITS (INFORMATION A FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNE)

ANNEXE II
Dossier de demande de modification substantielle

1. INTRODUCTION ET PRINCIPES GENERAUX

1. Si une modification substantielle a des effets sur plus d'un essai clinique du même promoteur et du même médicament expérimental, le promoteur peut déposer une seule demande d'autorisation. La lettre d'accompagnement et la notification doivent contenir une liste de tous les essais cliniques concernés, avec leurs identifiants officiels et les numéros de codes de modification respectifs.
2. La demande doit être signée par le promoteur. Par cette signature, le promoteur confirme s'être assuré que:
 - les informations fournies sont complètes;
 - les documents joints contiennent un tableau fidèle des informations disponibles;
 - l'essai clinique sera conduit conformément aux documents modifiés.

2. LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT

3. La lettre d'accompagnement doit comporter les renseignements suivants:
 - en objet, le numéro UE de l'essai et le numéro de protocole du promoteur (s'il est disponible), ainsi que le titre de l'essai et le numéro de code de modification du promoteur permettant l'identification univoque de la modification substantielle. Il convient de veiller à utiliser le numéro de code de manière cohérente;
 - l'identification du demandeur;
 - l'identification de la modification (numéro de code de la modification substantielle du promoteur et date). Une modification peut se rapporter à plusieurs changements effectués dans le protocole ou dans les documents justificatifs scientifiques;
 - l'indication mise en évidence de tout point spécifique lié à la modification et l'indication de l'endroit où se trouve l'information ou le texte pertinent dans le dossier de demande initial;
 - l'identification de toute information ne figurant pas dans le formulaire de demande de modification et susceptible d'avoir des incidences sur le risque pour les participants à l'essai;
 - le cas échéant, la liste de tous les essais cliniques concernés, avec les numéros d'identification officiels et les numéros de codes de modification respectifs (voir ci-dessus).

3. FORMULAIRE DE DEMANDE DE MODIFICATION

4. DESCRIPTION DE LA MODIFICATION

4. La description de la modification doit comporter les éléments suivants:

- un extrait des documents modifiés, présentant l'ancienne et la nouvelle version grâce à la fonction de suivi des modifications, ainsi qu'un extrait présentant uniquement la nouvelle version;
- la nouvelle version du document, par dérogation au point précédent, si les changements sont si vastes ou profonds qu'ils justifient une version entièrement nouvelle du document (dans ce cas, un tableau supplémentaire doit indiquer les modifications apportées aux documents; les changements de même nature peuvent y être regroupés).

5. La nouvelle version doit être identifiée par sa date et comporter un numéro de version actualisé.

5. INFORMATIONS JUSTIFICATIVES

6. Le cas échéant, il convient de fournir les informations justificatives complémentaires suivantes:

- des résumés de données;
- une évaluation globale actualisée du rapport bénéfices/risques;
- les conséquences éventuelles pour les sujets déjà inclus dans l'essai;
- les conséquences éventuelles pour l'évaluation des résultats.

6. MISE A JOUR DU FORMULAIRE DE DEMANDE DE L'UNION EUROPEENNE

7. Si l'une des modifications substantielles implique des changements dans les données saisies dans le formulaire de demande de l'Union européenne, une version révisée de ce dernier doit être fournie. Les champs concernés par la modification substantielle doivent être mis en évidence dans le formulaire révisé.

ANNEXE III
Notifications avant trait à la sécurité

1. NOTIFICATION PAR L'INVESTIGATEUR DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES AU PROMOTEUR

1. On entend par «événement indésirable» toute manifestation nocive et non désirée (y compris un résultat anormal d'examens de laboratoire, par exemple), tout symptôme ou toute maladie concomitants à l'emploi d'un médicament.
2. L'investigateur doit notifier les événements indésirables graves visés à l'article 37, paragraphe 2, dès qu'il en prend connaissance. Au besoin, un rapport ultérieur doit être communiqué au promoteur pour lui permettre de déterminer si l'événement indésirable grave nécessite une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'essai clinique.
3. Il incombe à l'investigateur de notifier au promoteur tout événement indésirable grave qui concerne les participants qu'il traite dans le contexte de l'essai clinique. L'investigateur n'est pas tenu de suivre activement les participants qu'il a traités pour détecter des événements indésirables une fois l'essai terminé, sauf indication contraire dans le protocole.
4. S'il en a connaissance, l'investigateur doit notifier au promoteur les événements indésirables graves survenant après la fin de l'essai chez les participants qu'il a traités.

2. NOTIFICATION PAR LE PROMOTEUR A L'AGENCE DES SUSPICIONS D'EFFETS INDESIRABLES GRAVES ET INATTENDUS (SUSAR)

2.1. Événement grave, «effet»

5. Un événement médical qui nécessite une intervention pour prévenir l'une des caractéristiques ou des conséquences mentionnées à l'article 2, deuxième alinéa, point 29, est un événement indésirable grave.
6. La définition de l'effet indésirable englobe également les erreurs de médication et les utilisations non prévues dans le protocole, y compris la mauvaise utilisation ou l'abus du produit.
7. La définition suggère l'éventualité raisonnable d'un lien de causalité entre l'événement et le médicament expérimental. Cela signifie qu'il existe des faits (preuves) ou des arguments suggérant un lien de causalité.
8. En l'absence d'informations sur la causalité de la part de l'investigateur effectuant la notification, le promoteur doit consulter celui-ci et l'encourager à émettre un avis à cet égard. L'importance de ce lien de cause à effet établi par l'investigateur dans son évaluation ne doit pas être minimisée par le promoteur. Si le promoteur se trouve en désaccord avec l'évaluation de la causalité fournie par l'investigateur, l'avis de l'investigateur et celui du promoteur doivent tous deux être joints au rapport.

2.2. Caractère «attendu» ou «inattendu»

9. En ce qui concerne le caractère inattendu de l'événement, les notifications qui apportent des informations significatives sur la spécificité, l'augmentation des occurrences ou la gravité d'un effet indésirable grave connu et déjà documenté constituent des événements inattendus.
10. Le caractère attendu d'un effet indésirable est déterminé par le promoteur dans les informations de référence sur la sécurité (IRS). Il convient de se fonder sur la perspective d'événements observés précédemment et non sur ce qui pourrait être escompté compte tenu des propriétés pharmacologiques d'un médicament.
11. Les IRS sont incluses dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure d'investigateur (BI). La lettre d'accompagnement présentée avec le dossier de demande doit faire référence aux IRS. Si le médicament expérimental est autorisé dans plusieurs États membres concernés avec des résumés des caractéristiques du produit différents, le promoteur doit sélectionner en tant qu'IRS le résumé le plus adapté eu égard à la sécurité des participants.
12. Les IRS peuvent changer au cours d'un essai clinique. Aux fins de la notification des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (ci-après «SUSAR»), la version des IRS qui s'applique est celle en vigueur au moment de l'apparition des SUSAR. Par conséquent, toute modification des IRS a une incidence sur le nombre d'effets indésirables à notifier en tant que SUSAR. Pour les IRS applicables aux fins du rapport annuel de sécurité, voir la section 3.
13. Si des informations sur le caractère attendu de certains événements ont été mises à disposition par l'investigateur effectuant la notification, elles doivent être prises en compte par le promoteur.

2.3. Détail des types de SUSAR à notifier

14. Le promoteur d'un essai clinique effectué dans au moins un État membre doit notifier les SUSAR suivantes:
 - toutes les SUSAR survenues lors de l'essai clinique, que celles-ci soient apparues sur un site d'essai dans un État membre ou sur un site d'essai dans un pays tiers concerné; ainsi que
 - toutes les SUSAR liées à la même substance active (indépendamment de sa forme et de son dosage pharmaceutique ou de l'indication faisant l'objet de l'investigation) et apparues au cours d'un essai clinique effectué exclusivement dans un pays tiers, si ledit essai clinique est:
 - promu par le même promoteur; ou
 - promu par un autre promoteur qui appartient à la même société mère ou qui élabore un médicament conjointement avec le premier promoteur sur la base d'un accord formel. La fourniture du médicament expérimental ou d'informations à un futur titulaire potentiel d'une autorisation de mise sur le marché ne doit pas être considérée comme une élaboration conjointe.

15. Les SUSAR recensées après la fin de l'essai doivent également être notifiées.

2.4. Délais applicables à la notification des SUSAR ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort

16. En ce qui concerne les SUSAR ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort, le promoteur doit notifier au moins les informations minimales dès que possible et en tout état de cause dans un délai maximum de sept jours après qu'il a eu connaissance du dossier.

17. Si la notification initiale est incomplète, par exemple si le promoteur n'a pas fourni toutes les informations ou évaluations dans un délai de sept jours, il dispose d'un délai supplémentaire de huit jours pour présenter un rapport complet fondé sur les informations initiales.

18. Le délai de notification initiale (jour 0 = Di 0) commence à courir dès que le promoteur reçoit les informations contenant les critères minimaux de notification.

19. Si de nouvelles informations importantes sur un dossier qui a déjà été notifié sont communiquées au promoteur, le décompte recommence au jour 0, c'est-à-dire à la date de réception des nouvelles informations. Ces informations doivent être notifiées au moyen d'un rapport ultérieur dans un délai de 15 jours.

2.5. Délais applicables à la notification des SUSAR n'ayant pas entraîné ou ne pouvant pas entraîner la mort

20. Les SUSAR n'ayant pas entraîné ou ne pouvant pas entraîner la mort doivent être notifiées dans un délai de 15 jours.

21. Il se peut qu'une SUSAR ait entraîné ou puisse entraîner la mort alors qu'elle n'était pas considérée initialement comme ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort. Elle doit alors être notifiée dès que possible, mais dans un délai de 15 jours. Le rapport ultérieur relatif aux SUSAR ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort doit être élaboré dès que possible, dans un délai maximal de sept jours à compter du moment où la réaction ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort a été observée pour la première fois. En ce qui concerne le rapport ultérieur, voir la section 2.4.

22. Dans les cas où une SUSAR a entraîné ou aurait pu entraîner la mort alors qu'elle n'était pas considérée initialement comme ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort, il y a lieu d'élaborer un rapport combiné si la notification initiale n'a pas encore été présentée.

2.6. Administration de traitement comportant une levée de l'insu

23. Seules les SUSAR pour lesquelles le traitement n'a pas été administré en aveugle au participant doivent être notifiées par le promoteur.

24. Au cours d'un essai clinique, l'investigateur ne doit lever l'insu sur l'administration du traitement que si la sécurité du participant est en jeu.

25. Quant au promoteur, lorsqu'un événement peut être une SUSAR, il ne doit lever l'insu que pour le participant concerné. L'aveugle doit être maintenu pour les

personnes responsables de la conduite de l'essai (comme les membres de la direction, les vérificateurs et les investigateurs) et pour celles chargées de l'analyse des données et de l'interprétation des résultats à la fin de l'essai, comme le personnel chargé de la biométrie. Les informations non aveugles ne doivent être accessibles qu'aux personnes devant nécessairement participer à l'élaboration des notifications de sécurité adressées à l'Agence, aux comités de contrôles en matière de sauvegarde des données (ci-après «DSMB») ou aux personnes effectuant en permanence des évaluations de la sécurité au cours de l'essai.

26. Toutefois, pour les essais concernant des maladies engendrant des taux élevés de morbidité et de mortalité, dans lesquels les critères d'efficacité peuvent également être des SUSAR, ou lorsque la mortalité ou une autre conséquence «grave» (pouvant potentiellement être notifiée en tant que SUSAR) représente le critère d'efficacité d'un essai clinique, l'intégrité de l'essai clinique peut être compromise si l'insu est systématiquement levé. Dans de telles circonstances, le promoteur doit mettre en évidence dans le protocole les événements graves qui seront traités comme s'ils étaient liés à la maladie et ne seront pas soumis à une levée systématique de l'insu ni à une notification immédiate.
27. Dans tous les cas, après une levée de l'insu, si l'événement s'avère être une SUSAR (par exemple eu égard à son caractère attendu), il convient d'appliquer les règles de notification des SUSAR.

3. RAPPORT ANNUEL SUR LA SECURITE ETABLI PAR LE PROMOTEUR

28. Le rapport doit présenter, dans une annexe, les IRS effectives au début de la période couverte par le rapport.
29. Celles-ci serviront d'IRS au cours de cette même période.
30. Si des changements notables sont apportés aux IRS durant la période couverte par le rapport, ceux-ci doivent être indiqués dans le rapport annuel de sécurité. Dans ce cas, les IRS révisées doivent par ailleurs être présentées dans une annexe du rapport, en sus des IRS effectives au début de la période couverte par le rapport. En dépit des changements apportés aux IRS, les IRS effectives au début de la période de couverte par le rapport serviront d'IRS au cours de cette même période.

ANNEXE IV

Étiquetage des médicaments expérimentaux et des médicaments auxiliaires

1. **MÉDICAMENTS EXPERIMENTAUX NON AUTORISÉS**

1.1. **Règles générales**

1. Le conditionnement primaire et l'emballage extérieur doivent porter les mentions suivantes:
 - (a) le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de la personne à contacter en priorité pour toute information sur le médicament, sur l'essai clinique et sur la levée d'urgence de l'insu; il peut s'agir du promoteur, de l'organisme de recherche sous contrat ou de l'investigateur (aux fins de la présente annexe, il est dénommé «contact principal»);
 - (b) la forme pharmaceutique, la voie d'administration, la posologie ainsi que le nom/identification du produit et son dosage/activité dans le cas d'un essai ouvert;
 - (c) le numéro de lot ou le code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement;
 - (d) un code de référence de l'essai, permettant d'identifier l'essai, le site d'essai, l'investigateur et le promoteur, si ces données ne sont pas fournies par ailleurs;
 - (e) le numéro d'identification du participant/numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite;
 - (f) le nom de l'investigateur (s'il n'est pas déjà indiqué au titre des points (a) ou (d));
 - (g) un mode d'emploi (ou une référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné au participant ou à la personne chargée d'administrer le médicament);
 - (h) la mention «réservé aux essais cliniques», ou une formule équivalente;
 - (i) les conditions de stockage;
 - (j) la durée d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de contre-vérification, suivant le cas) exprimée en mois/année, de manière à éviter toute ambiguïté;
 - (k) la mention «conserver hors de portée des enfants», sauf si le médicament est destiné à des essais lors desquels les participants ne le rapportent pas chez eux.
2. Des symboles ou des pictogrammes peuvent y figurer pour expliciter certaines des informations susmentionnées, de même que des renseignements complémentaires, des mises en garde ou des consignes de manipulation.

3. Il n'est pas nécessaire de faire apparaître l'adresse ni le numéro de téléphone du contact principal sur l'étiquette si les participants se sont vu remettre une brochure ou une fiche récapitulant ces informations avec la consigne de la conserver sur eux en permanence.

1.2. Étiquetage restreint pour les conditionnements primaires

1.2.1. Cas où le conditionnement primaire et l'emballage extérieur sont fournis conjointement

4. Lorsque le médicament est fourni à la personne chargée de l'administrer ou au participant dans un conditionnement primaire et un emballage extérieur destinés à rester ensemble, et que l'emballage extérieur porte les mentions énumérées au point 1.1., les informations suivantes doivent figurer sur le conditionnement primaire (ou sur tout dispositif doseur hermétique contenu dans celui-ci):

- (a) le nom du contact principal;
- (b) la forme pharmaceutique, la voie d'administration (cette précision peut être omise dans le cas des préparations présentées sous forme de dose solide à prendre oralement), la posologie ainsi que le nom/identification du produit et son dosage/activité dans le cas d'un essai ouvert;
- (c) le numéro de lot et/ou le code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement;
- (d) un code de référence de l'essai, permettant d'identifier l'essai, le site d'essai, l'investigateur et le promoteur, si ces données ne sont pas fournies par ailleurs;
- (e) le numéro d'identification du participant ou son numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite.

1.2.2. Cas des conditionnements primaires de petites dimensions

5. Lorsque le conditionnement primaire prend la forme de blisters ou de petites unités telles que des ampoules, sur lesquels il n'est pas possible de faire figurer les informations visées à la section 1.1, ces mentions doivent figurer sur une étiquette apposée sur l'emballage extérieur. Le conditionnement primaire doit comporter les éléments suivants:

- (a) le nom du contact principal;
- (b) la voie d'administration (cette précision peut être omise dans le cas des préparations présentées sous forme de dose solide à prendre oralement) ainsi que le nom/identification du produit et son dosage/activité dans le cas d'un essai ouvert;
- (c) le numéro de lot ou le code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement;
- (d) un code de référence de l'essai, permettant d'identifier l'essai, le site d'essai, l'investigateur et le promoteur, si ces données ne sont pas fournies par ailleurs;

- (e) le numéro d'identification du participant ou son numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite.

2. MÉDICAMENTS AUXILIAIRES NON AUTORISÉS

- 6. Le conditionnement primaire et l'emballage extérieur doivent porter les mentions suivantes:
 - (a) le nom du contact principal;
 - (b) le nom du médicament, suivi de son dosage et de sa forme pharmaceutique;
 - (c) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise;
 - (d) un code de référence de l'essai, permettant d'identifier le site d'essai, l'investigateur et le participant.

3. ÉTIQUETAGE SUPPLEMENTAIRE POUR LES MÉDICAMENTS EXPERIMENTAUX AUTORISÉS

- 7. Le conditionnement primaire et l'emballage extérieur doivent porter les mentions suivantes:
 - (a) le nom du contact principal;
 - (b) un code de référence de l'essai permettant d'identifier le site d'essai, l'investigateur et le participant.

4. INFORMATIONS DE REMPLACEMENT

- 8. Tout élément d'information énuméré dans les sections 1, 2 et 3 peut être omis et remplacé par d'autres moyens (utilisation, par exemple, d'un système de randomisation électronique centralisé ou d'un système d'information centralisé), tant que ni la sécurité des participants ni la fiabilité ou la solidité des données ne sont compromises. Cette manière de procéder doit être justifiée dans le protocole.

ANNEXE V
Tableau de correspondance

Directive 2001/20/CE	Présent règlement
Article premier, paragraphe 1	Article premier, article 2, premier alinéa, article 2, deuxième alinéa, points 1, 2 et 4.
Article premier, paragraphe 2	Article 2, deuxième alinéa, point 26
Article premier, paragraphe 3, premier alinéa	-
Article premier, paragraphe 3, deuxième alinéa	Article 44, troisième alinéa
Article premier, paragraphe 4	Article 44, deuxième alinéa
Article 2	Article 2
Article 3, paragraphe 1	-
Article 3, paragraphe 2	Article 4, article 28, article 29, paragraphe 1, article 72
Article 3, paragraphe 3	-
Article 3, paragraphe 4	Article 29, paragraphe 3
Article 4	Article 28, article 31, article 10, paragraphe 1
Article 5	Article 28, article 30, article 10, paragraphe 2
Article 6	Articles 4 à 14
Article 7	Articles 4 à 14
Article 8	-
Article 9	Articles 4 à 14
Article 10, point a)	Articles 15 à 24
Article 10, point b)	Article 51
Article 10, point c)	Articles 34 et 35
Article 11	Article 78
Article 12	Article 74
Article 13, paragraphe 1	Article 58, paragraphes 1 à 4

Article 13, paragraphe 2	Article 58, paragraphe 2
Article 13, paragraphe 3, premier alinéa	Article 59, paragraphe 1, article 60, paragraphes 1 et 3
Article 13, paragraphe 3, deuxième alinéa	Article 60, paragraphe 1
Article 13, paragraphe 3, troisième alinéa	-
Article 13, paragraphe 4	Article 59, paragraphe 2
Article 13, paragraphe 5	-
Article 14	Articles 63 à 67
Article 15	Article 75
Article 16	Article 37
Article 17, paragraphe 1, points a) à c)	Article 38
Article 17, paragraphe 1, point d)	-
Article 17, paragraphe 2	Article 39
Article 17, paragraphe 3, point a)	-
Article 17, paragraphe 3, point b)	Article 40, paragraphe 1
Article 18	-
Article 19, premier alinéa, première phrase	Article 71
Article 19, premier alinéa, deuxième phrase	Article 70
Article 19, deuxième alinéa	Article 88
Article 19, troisième alinéa	-
Article 20	-
Article 21	Article 84
Article 22	-
Article 23	-
Article 24	-

FICHE FINANCIÈRE LÉGISLATIVE

1. CADRE DE LA PROPOSITION/INITIATIVE

- 1.1. Dénomination de la proposition/initiative
- 1.2. Domaine(s) politique(s) concerné(s) dans la structure ABM/ABB
- 1.3. Nature de la proposition/initiative
- 1.4. Objectif(s)
- 1.5. Justification(s) de la proposition/initiative
- 1.6. Durée et incidence financière
- 1.7. Mode(s) de gestion prévu(s)

2. MESURES DE GESTION

- 2.1. Dispositions en matière de suivi et de compte rendu
- 2.2. Système de gestion et de contrôle
- 2.3. Mesures de prévention des fraudes et irrégularités

3. INCIDENCE FINANCIÈRE ESTIMÉE DE LA PROPOSITION/INITIATIVE

- 3.1. Rubrique(s) du cadre financier pluriannuel et ligne(s) budgétaire(s) de dépenses concernées
- 3.2. Incidence estimée sur les dépenses
 - 3.2.1. *Synthèse de l'incidence estimée sur les dépenses*
 - 3.2.2. *Incidence estimée sur les crédits opérationnels*
 - 3.2.3. *Incidence estimée sur les crédits de nature administrative*
 - 3.2.4. *Compatibilité avec le cadre financier pluriannuel actuel*
 - 3.2.5. *Participation de tiers au financement*
- 3.3. Incidence estimée sur les recettes

FICHE FINANCIÈRE LÉGISLATIVE

1. CADRE DE LA PROPOSITION/INITIATIVE

1.1. Dénomination de la proposition/initiative

Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, et abrogeant la directive 2001/20/CE.

1.2. Domaine(s) politique(s) concerné(s) dans la structure ABM/ABB²⁹

Santé publique.

Les coûts seront financés par l'enveloppe du programme «Santé en faveur de la croissance» 2014-2020.

1.3. Nature de la proposition/initiative

La proposition/initiative porte sur **une action nouvelle**

La proposition/initiative porte sur **une action nouvelle suite à un projet pilote/une action préparatoire**³⁰

La proposition/initiative porte sur **la prolongation d'une action existante**

La proposition/initiative porte sur **une action réorientée vers une nouvelle action**

1.4. Objectifs

1.4.1. Objectif(s) stratégique(s) pluriannuel(s) de la Commission visé(s) par la proposition/initiative

La proposition vise à promouvoir la santé publique et la recherche dans toute l'Union européenne en établissant des règles harmonisées concernant l'autorisation et la conduite des essais cliniques.

1.4.2. Objectif(s) spécifique(s) et activité(s) ABM/ABB concernée(s)

Objectif spécifique n° 1: mise en place d'un «portail électronique de l'Union européenne» et d'une «base de données de l'Union européenne» pour le dépôt des demandes d'autorisation d'essai clinique et leur suivi.

Objectif spécifique n° 2: actualisation du «module essais cliniques» de la base de données EudraVigilance, afin de garantir le traitement des notifications relatives à la sécurité au cours des essais cliniques.

²⁹

ABM: Activity-Based Management – ABB: Activity-Based Budgeting.

³⁰

Tels que visés à l'article 49, paragraphe 6, points a) ou b), du règlement financier.

Objectif spécifique n° 3: mise en place d'un système de coopération entre États membres pour l'évaluation des demandes d'autorisation d'essai clinique.

Objectif spécifique n° 4: mise en place d'un mécanisme d'«inspections systémiques» des systèmes réglementaires des pays tiers en matière d'essais cliniques.

Activité(s) AMB/ABB concernée(s)

Santé publique.

1.4.3. *Résultat(s) et incidence(s) attendu(s)*

Préciser les effets que la proposition/initiative devrait avoir sur les bénéficiaires/la population visée.

Incidence sur les promoteurs d'essais cliniques (tant les entreprises du secteur que les promoteurs non commerciaux): réduction des charges administratives liées au dépôt des demandes d'autorisation d'essai clinique et des modifications substantielles.

Incidence sur les patients et les systèmes de santé: accès plus rapide à des médicaments et à des traitements nouveaux et innovants.

1.4.4. *Indicateurs de résultats et d'incidences*

Préciser les indicateurs permettant de suivre la réalisation de la proposition/initiative.

- Nombre de demandes d'essais cliniques dans l'Union européenne et nombre de participants;
- nombre de demandes d'essais cliniques multinationaux dans l'Union européenne et nombre de participants;
- nombre de jours écoulés entre la mise au point du protocole et l'inclusion du premier patient;
- niveau des coûts administratifs qui représentent une charge administrative et des coûts opérationnels des essais cliniques réalisés dans l'Union européenne; ainsi que
- nombre d'essais cliniques menés en dehors de l'Union européenne pour obtenir les données évoquées dans la demande d'autorisation relative à un essai clinique ou à un médicament.

1.5. **Justification(s) de la proposition/initiative**

1.5.1. *Besoin(s) à satisfaire à court ou à long terme*

La directive sur les essais cliniques est critiquée par toutes les parties concernées (des patients aux entreprises du secteur, en passant par les chercheurs) au motif qu'elle a provoqué un net désintérêt pour la recherche axée sur le patient et les études connexes dans l'Union européenne. De fait, le nombre de demandes d'autorisation d'essai clinique dans l'Union européenne a baissé de 5 028 à 3 800 entre 2007 et 2011. Cette tendance entraîne une forte érosion de la compétitivité de l'Europe dans le secteur de la recherche clinique et a donc une incidence négative sur la mise au point de traitements et de médicaments nouveaux et innovants.

Il est nécessaire d'inverser la tendance et de contrer ces critiques.

1.5.2. *Valeur ajoutée de l'intervention de l'UE*

L'adoption de règles harmonisées permettrait de faire état des résultats et des conclusions d'essais cliniques dans les demandes d'autorisation de mise sur le

marché européen de médicaments, y compris en cas de modifications ou d'extensions ultérieures d'une telle autorisation.

Ce point revêt une importance cruciale dans le cas des essais cliniques, car la quasi-totalité des essais cliniques de grande envergure sont menés dans plus d'un État membre.

En outre, les médicaments destinés aux essais de recherche et de développement sont exclus du champ d'application du code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Il peut cependant advenir que de tels médicaments soient produits dans un État membre distinct de celui dans lequel a lieu l'essai clinique. Ils ne bénéficient alors pas du droit dérivé de l'Union qui garantit leur libre circulation tout en préservant un niveau élevé de protection de la santé humaine.

1.5.3. Principales leçons tirées d'expériences similaires

En matière de réglementation des médicaments, il existe depuis 1975 des mécanismes visant à faciliter l'octroi des autorisations relatives aux médicaments sur le marché intérieur. Le bilan de leur fonctionnement est très positif. Certaines composantes de la présente initiative s'appuient sur les expériences acquises en matière d'autorisation des médicaments.

En revanche, certains éléments de la directive sur les essais cliniques de 2001, laquelle ne prévoit aucun mécanisme de coopération entre États membres, ont constitué un exemple négatif à ne pas suivre.

1.5.4. Compatibilité et synergie éventuelle avec d'autres instruments financiers

Des synergies sont attendues avec la révision de la législation sur les «dispositifs médicaux»: cette dernière prévoit pour les «investigations cliniques» (recherches cliniques menées au moyen de dispositifs médicaux) la création d'un «portail de l'Union européenne» comparable à celui qui doit voir le jour pour les essais cliniques.

1.6. Durée et incidence financière

Proposition/initiative à **durée limitée**

– Proposition/initiative en vigueur à partir de [JJ/MM]AAAA jusqu'en [JJ/MM]AAAA

– Incidence financière de AAAA jusqu'en AAAA

Proposition/initiative à **durée illimitée**

– Mise en œuvre avec une période de montée en puissance de 2014 à 2016 (laquelle s'étend entre la date d'entrée en vigueur du règlement, soit 20 jours à compter de sa publication, et sa date d'application: pendant cette période, toutes les mesures d'exécution doivent être prises par la Commission afin de garantir le bon fonctionnement du règlement à la date de son application),

– puis fonctionnement en rythme de croisière au-delà.

1.7. Mode(s) de gestion prévu(s)³¹

Gestion centralisée directe par la Commission

Gestion centralisée indirecte par délégation de tâches d'exécution à:

– des agences exécutives

– des organismes créés par les Communautés³²

– des organismes publics nationaux/organismes avec mission de service public

– des personnes chargées de l'exécution d'actions spécifiques en vertu du titre V du traité sur l'Union Européenne, identifiées dans l'acte de base concerné au sens de l'article 49 du règlement financier

Gestion partagée avec des États membres

Gestion décentralisée avec des pays tiers

Gestion conjointe avec des organisations internationales (*à préciser*)

Si plusieurs modes de gestion sont indiqués, veuillez donner des précisions dans la partie «Remarques».

Remarques

³¹ Les explications sur les modes de gestion ainsi que les références au règlement financier sont disponibles sur le site BudgWeb: http://www.cc.cec/budg/man/budgmanag/budgmanag_fr.html

³² Tels que visés à l'article 185 du règlement financier.

2. MESURES DE GESTION

2.1. Dispositions en matière de suivi et de compte rendu

Préciser la fréquence et les conditions de ces dispositions.

La Commission a mis en place des mécanismes de coopération avec les États membres pour surveiller l'application de l'acquis de l'Union européenne en ce qui concerne la réglementation des essais pharmaceutiques et cliniques. Le «comité pharmaceutique» fournira en particulier un cadre pour la surveillance et l'évaluation de l'application du nouveau règlement.

2.2. Système de gestion et de contrôle

2.2.1. Risque(s) identifié(s)

Le portail mis en place à l'échelon de l'Union européenne pourrait devenir trop complexe et ne pas répondre aux besoins de ses utilisateurs (États membres et promoteurs). Il n'apporterait alors pas la simplification souhaitée.

2.2.2. Moyen(s) de contrôle prévu(s)

Contactés étroits et réguliers avec les développeurs du portail de l'Union européenne.

Fréquentes réunions avec les parties concernées et les États membres, pour veiller à ce que le portail de l'Union européenne satisfasse aux besoins de ses utilisateurs.

2.3. Mesures de prévention des fraudes et irrégularités

Préciser les mesures de prévention et de protection existantes ou envisagées.

Outre l'application de l'ensemble des mécanismes de contrôle réglementaires, la DG SANCO élaborera une stratégie de lutte contre la fraude conforme à la nouvelle stratégie antifraude de la Commission (SAF) adoptée le 24 juin 2011, afin de veiller, entre autres, à ce que les contrôles internes dans ce domaine soient intégralement alignés sur la SAF et que la démarche de la DG en matière de gestion des risques de fraude permette d'identifier des domaines à risque et d'apporter des réponses adéquates. Si nécessaire, des réseaux et des outils informatiques adéquats seront mis en place pour analyser les cas de fraude liés au financement des activités relatives à l'application du règlement sur les essais cliniques. En particulier, une série de mesures seront prises, telles que suivantes:

- les décisions, conventions et contrats résultant du financement des activités liées à l'application du règlement sur les essais cliniques habiliteront expressément la Commission, y compris l'OLAF, et la Cour des comptes à réaliser des audits, des vérifications sur place et des inspections;
- pendant la phase d'évaluation d'un appel à propositions ou d'un appel d'offres, les candidats et soumissionnaires seront évalués à l'aune des critères d'exclusion publiés, sur la base de déclarations et du système d'alerte précoce;

- les règles encadrant l'admissibilité des dépenses seront simplifiées, conformément aux dispositions du règlement financier;
- des formations sur des questions relatives à la fraude et aux irrégularités sont régulièrement dispensées à l'ensemble du personnel participant à la gestion des contrats ainsi qu'aux auditeurs et aux contrôleurs qui vérifieront les déclarations des bénéficiaires sur le terrain.

3. INCIDENCE FINANCIÈRE ESTIMÉE DE LA PROPOSITION/INITIATIVE

3.1. Rubrique(s) du cadre financier pluriannuel et ligne(s) budgétaire(s) de dépenses concernées

- Lignes budgétaires existantes

Dans l'ordre des rubriques du cadre financier pluriannuel et des lignes budgétaires.

Rubrique du cadre financier pluriannuel	Ligne budgétaire	Nature de la dépense	Participation			
	Numéro [Libellé: programme de santé publique]	CD/CND ⁽³³⁾	de pays AELE ³⁴	de pays candidats ³⁵	de pays tiers	au sens de l'article 18, paragraphe 1, point a) bis, du règlement financier
3B	17.03.XX	CD/CN D	OUI/N ON	OUI/NO N	OUI/N ON	OUI/NON

- Nouvelles lignes budgétaires dont la création est demandée

Dans l'ordre des rubriques du cadre financier pluriannuel et des lignes budgétaires.

Rubrique du cadre financier pluriannuel	Ligne budgétaire	Nature de la dépense	Participation			
	Numéro [Libellé:.....]	CD/CND	de pays AELE	de pays candidats	de pays tiers	au sens de l'article 18, paragraphe 1, point a) bis, du règlement financier
[...]	[XX.YY.YY.YY] [...]	[...]	OUI/N ON	OUI/NO N	OUI/N ON	OUI/NON

³³ CD = crédits dissociés / CND = crédits non dissociés

³⁴ AELE: Association européenne de libre-échange.

³⁵ Pays candidats et, le cas échéant, pays candidats potentiels des Balkans occidentaux.

3.2. Incidence estimée sur les dépenses

3.2.1. Synthèse de l'incidence estimée sur les dépenses

EUR

Rubrique du cadre financier pluriannuel		N° 3B	Programme de santé publique							TOTAL
DG: SANCO			Année 2014 ³⁶	Année 2015	Année 2016	Année 2017	Année 2018	Année 2019	Année 2020 et suivantes	
• Crédits opérationnels										
Numéro de ligne budgétaire: 17.03.XX	Engagements	(1)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	2 959 000
	Paiements	(2)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	2 959 000
Numéro de ligne budgétaire:	Engagements	(1a)								
	Paiements	(2a)								
Crédits de nature administrative financés par l'enveloppe de certains programmes spécifiques ³⁷										
Numéro de ligne budgétaire: 17.01.04.02		(3)	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000

³⁶

Tous les montants sont exprimés en prix courants.

³⁷

Assistance technique et/ou administrative et dépenses d'appui à la mise en œuvre de programmes et/ou actions de l'UE (anciennes lignes «BA»), recherche indirecte, recherche directe.

TOTAL des crédits pour la DG SANCO	Engagements	=1+1a +3	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	3 693 000
	Paiements	=2+2a +3	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	3 693 000

• TOTAL des crédits opérationnels	Engagements	(4)	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	2 959 000
	Paiements	(5)	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	2 959 000
• TOTAL des crédits de nature administrative financés par l'enveloppe de certains programmes spécifiques		(6)	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000
TOTAL des crédits pour la RUBRIQUE SANCO du cadre financier pluriannuel	Engagements		1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	3 693 000
	Paiements		1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	3 693 000

Si plusieurs rubriques sont concernées par la proposition/l'initiative:

• TOTAL des crédits opérationnels	Engagements	(4)							
	Paiements	(5)							
• TOTAL des crédits de nature administrative financés par l'enveloppe de certains programmes spécifiques		(6)							
TOTAL des crédits pour les RUBRIQUES 1 à 4 du cadre financier pluriannuel (Montant de référence)	Engagements	=4+6							
	Paiements	=5+6							

Rubrique du cadre financier pluriannuel	5	«Dépenses administratives»
--	----------	----------------------------

EUR

	Année 2014	Année 2015	Année 2016	Année 2017	Année 2018	Année 2019	Année 2020 et suivantes	TOTAL
DG: SANCO								
• Ressources humaines ³⁸	222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	4 730 000 ³⁹
• Autres dépenses administratives			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
TOTAL DG SANCO⁴⁰			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
			Crédits					

	(Total engagements = Total paiements)							
TOTAL des crédits pour la RUBRIQUE 5 du cadre financier pluriannuel⁴¹			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000

38

Conformément au rapport d'analyse d'impact, les ressources humaines supplémentaires nécessaires (1,75 ETP + 5 ETP à compter de la date d'application) seront des redéploiements d'effectifs de la DG SANCO.

39

Conformément au rapport d'analyse d'impact, les ressources humaines supplémentaires nécessaires (1,75 ETP + 5 ETP) seront des redéploiements d'effectifs de la DG SANCO. Par conséquent, les coûts relatifs aux ressources humaines ne sont pas intégrés au «total» de la rubrique 5.

40

Conformément au rapport d'analyse d'impact, les ressources humaines supplémentaires nécessaires (1,75 ETP + 5 ETP) seront des redéploiements d'effectifs de la DG SANCO. Par conséquent, les coûts relatifs aux ressources humaines ne sont pas intégrés au «total DG SANCO».

41

Conformément au rapport d'analyse d'impact, les ressources humaines supplémentaires nécessaires (1,75 ETP + 5 ETP) seront des redéploiements d'effectifs de la DG SANCO. Par conséquent, les coûts relatifs aux ressources humaines ne sont pas intégrés au «total» de la rubrique 5.

EUR

	Année 2014	Année 2015	Année 2016	Année 2017	Année 2018	Année 2019	Année 2020 et suivantes	TOTAL
TOTAL des crédits pour les RUBRIQUES 1 à 5 du cadre financier pluriannuel	Engagements	952 000	1 140 000	444 000	402 000	394 000	402 000	4 144 000
	Paiements	504 000	1 056 000	877 000	441 000	389 000	402 000 + 65 000	4 144 000

3.2.2. Incidence estimée sur les crédits opérationnels

- La proposition/l'initiative n'engendre pas l'utilisation de crédits opérationnels
- La proposition/l'initiative engendre l'utilisation de crédits opérationnels, comme expliqué ci-après:

Crédits d'engagement en EUR

Indiquer les objectifs et réalisations	RÉALISATIONS										TOTAL							
	Année 2014	Année 2015	Année 2016	Année 2017	Année 2108	Année 2019	Année 2020 et suivantes	TOTAL										
↓	Type	Coût moyen	Nbre	Coût	Nbre	Coût	Nbre	Coût	Nbre	Coût	Nbre	Coût total	Nbre total					
OBJECTIF SPÉCIFIQUE N° 1: mise en place d'un «portail électronique de l'UE» et d'une «base de données de l'UE» pour le dépôt des demandes d'autorisation d'essai clinique et leur suivi.																		
- Réalisation	Portail		1	595	1	782	1	238	1	193	1	180	1	184	1	187	7	2 359
Sous-total pour l'objectif spécifique n° 1			1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 359 000
OBJECTIF SPÉCIFIQUE N° 2: Actualisation du «module essais cliniques» de l'actuelle base de données EudraVigilance, afin de garantir le traitement des notifications relatives à la sécurité au cours des essais cliniques.																		
- Réalisation	Actualisation		1	300	1	300											2	600
Sous-total pour l'objectif spécifique n° 2			1	300 000	1	300 000											2	600 000

3.2.3. Incidence estimée sur les crédits de nature administrative

3.2.3.1. Synthèse

- La proposition/l'initiative n'engendre pas l'utilisation de crédits de nature administrative.
- La proposition/l'initiative engendre l'utilisation de crédits de nature administrative, comme expliqué ci-après:

	Année 2014	Année 2015	Année 2016	Année 2017	Année 2018	Année 2019	Année 2020 et suivantes	TOTAL
--	------------	------------	------------	------------	------------	------------	-------------------------	-------

RUBRIQUE 5 du cadre financier pluriannuel								
Ressources humaines ⁴²	222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	4 730 000 ⁴³
Autres dépenses administratives			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
Sous-total RUBRIQUE 5 du cadre financier pluriannuel⁴⁴			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000

Hors RUBRIQUE 5⁴⁵ du cadre financier pluriannuel								
Ressources humaines								
Autres dépenses de nature	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000

⁴² Conformément au rapport d'analyse d'impact, les nécessaires ressources humaines supplémentaires (1,75 ETP + 5 ETP à compter de la date d'application) seront des redéploiements d'effectifs de la DG SANCO.

⁴³ Conformément au rapport d'analyse d'impact, les ressources humaines supplémentaires nécessaires (1,75 ETP + 5 ETP) seront des redéploiements d'effectifs de la DG SANCO. Par conséquent, les coûts relatifs aux ressources humaines ne sont pas intégrés au «sous-total» de la rubrique 5.

⁴⁴ Conformément au rapport d'analyse d'impact, les ressources humaines supplémentaires nécessaires (1,75 ETP + 5 ETP) seront des redéploiements d'effectifs de la DG SANCO. Par conséquent, les coûts relatifs aux ressources humaines ne sont pas intégrés au «sous-total» de la rubrique 5.

⁴⁵ Assistance technique et/ou administrative et dépenses d'appui à la mise en œuvre de programmes et/ou actions de l'UE (anciennes lignes «BA»), recherche indirecte, recherche directe.

administrative								
Sous-total hors RUBRIQUE 5 du cadre financier pluriannuel	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000

TOTAL⁴⁶	57 000	58 000	206 000	209 000	214 000	218 000	223 000	1 185 000
---------------------------	---------------	---------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	------------------

⁴⁶

Conformément au rapport d'analyse d'impact, les ressources humaines supplémentaires nécessaires (1,75 ETP + 5 ETP) seront des redéploiements d'effectifs de la DG SANCO. Par conséquent, les coûts relatifs aux ressources humaines ne sont pas intégrés au «total» des dépenses administratives.

3.2.3.2. Besoins estimés en ressources humaines

- La proposition/l’initiative n’engendre pas l’utilisation de ressources humaines⁴⁷
- La proposition/l’initiative engendre l’utilisation de ressources humaines, comme expliqué ci-après:

	Année 2014	Année 2015	Année 2016	Année 2017	Année 2018	Année 2019	Année 2020 et suivantes	TO
–								
17 01 01 01 (au siège et dans les bureaux de représentation de la Commission) ⁴⁸	1,75 ETP	1,75 ETP	6,75 ETP	6,75 ETP	6,75 ETP	6,75 ETP	6,75 ETP	
XX 01 01 02 (en délégation)								
XX 01 05 01 (recherche indirecte)								
XX 01 05 01 (recherche directe)								
XX 01 02 01 (AC, END, INT de l’enveloppe globale)								
XX 01 02 02 (AC, AL, END, INT et JED dans les délégations)								
XX 01 04 yy ⁴⁹ – au siège ⁵⁰								
– en délégation								
XX 01 05 02 (AC, INT, END sur recherche indirecte)								
10 01 05 02 (AC, INT, END sur recherche directe)								
Autre ligne budgétaire (à spécifier)								

TOTAL

XX est le domaine politique ou titre concerné.

Les besoins en ressources humaines seront couverts par les effectifs de la DG déjà affectés à la gestion de l'action et/ou redéployés en interne au sein de la DG, complétés le cas échéant par toute dotation additionnelle qui pourrait être allouée à la DG gestionnaire dans le cadre de la procédure d'allocation annuelle et à la lumière des contraintes budgétaires existantes.

Description des tâches à effectuer:

Fonctionnaires et agents temporaires	Questions générales liées à la procédure d’autorisation des essais cliniques. Préparation, présidence et suivi du groupe d’experts concerné. «Inspections systémiques» dans les pays tiers.
--------------------------------------	---

⁴⁷ Conformément au rapport d’analyse d’impact, les nécessaires ressources humaines supplémentaires (1,75 ETP + 5 ETP) seront des redéploiements d’effectifs de la DG SANCO.

⁴⁸ Conformément au rapport d’analyse d’impact, les ressources humaines supplémentaires nécessaires (1,75 ETP + 5 ETP) seront des redéploiements d’effectifs de la DG SANCO.

⁴⁹ Sous le plafond de personnel externe sur crédits opérationnels (anciennes lignes «BA»).

⁵⁰ Essentiellement pour les fonds structurels, le Fonds européen agricole pour le développement rural (Feader) et le Fonds européen pour la pêche (FEP).

Personnel externe.	
--------------------	--

3.2.4. *Compatibilité avec le cadre financier pluriannuel actuel*

- La proposition/initiative est compatible avec le cadre financier pluriannuel 2014-2020.
- La proposition/initiative nécessite une reprogrammation de la rubrique concernée du cadre financier pluriannuel.

Expliquez la reprogrammation requise, en précisant les lignes budgétaires concernées et les montants correspondants.

- La proposition nécessite le recours à l'instrument de flexibilité ou à la révision du cadre financier pluriannuel⁵¹.

Expliquez le besoin, en précisant les rubriques et lignes budgétaires concernées et les montants correspondants.

3.2.5. *Participation de tiers au financement*

- La proposition / l'initiative ne prévoit pas de cofinancement par des tiers
- La proposition prévoit un cofinancement par des tiers estimé ci-après:

Crédits indicatifs en millions d'euros (à la 3e décimale)

	Année N	Année N+1	Année N+2	Année N+3	... insérer autant d'années que nécessaire pour refléter la durée de l'impact (cf. point 1.6)			Total
<i>Préciser l'organisme de cofinancement</i>								
TOTAL crédits cofinancés								

⁵¹ Voir points 19 et 24 de l'accord interinstitutionnel.

3.3. Incidence estimée sur les recettes

- X La proposition/l'initiative n'a pas d'incidence financière sur les recettes.