Ce texte constitue seulement un outil de documentation et n'a aucun effet juridique. Les institutions de l'Union déclinent toute responsabilité quant à son contenu. Les versions faisant foi des actes concernés, y compris leurs préambules, sont celles qui ont été publiées au Journal officiel de l'Union européenne et sont disponibles sur EUR-Lex. Ces textes officiels peuvent être consultés directement en cliquant sur les liens qui figurent dans ce document

►B RÈGLEMENT (UE) Nº 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 16 avril 2014

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

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

(JO L 158 du 27.5.2014, p. 1)

Modifié par:

		Journal officiel		
		nº	page	date
►M1	Règlement (UE) 2022/641 du Parlement européen et du Conseil du 12 avril 2022	L 118	1	20.4.2022

Rectifié par:

►C1 Rectificatif, JO L 311 du 17.11.2016, p. 25 (536/2014)

▼B

RÈGLEMENT (UE) Nº 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 16 avril 2014

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

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

CHAPITRE I

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article premier

Champ d'application

Le présent règlement s'applique à tous les essais cliniques conduits dans l'Union.

Il ne s'applique pas aux études non interventionnelles.

Article 2

Définitions

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

2. Aux fins du présent règlement, les définitions suivantes sont également applicables:

1) «étude clinique», toute investigation en rapport avec l'homme destinée:

   a) à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments;

   b) à identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments; ou

   c) à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments;

   dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments;

2) «essai clinique», une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes:

   a) l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné;

▼B

b) la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique; ou

c) outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants;

3) «essai clinique à faible niveau d'intervention»: un essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes:

a) les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés;

b) selon le protocole de l'étude clinique:

i) les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché; ou

ii) l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des États membres concernés; et

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 tout État membre concerné;

4) «étude non interventionnelle», une étude clinique autre qu'un essai clinique;

5) «médicament expérimental», un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo, lors d'un essai clinique;

6) «pratique clinique normale», le régime de traitement habituellement suivi pour traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie ou un trouble;

7) «médicament expérimental de thérapie innovante», un médicament expérimental correspondant à un médicament de thérapie innovante tel qu'il est défini à l'article 2, paragraphe 1, point a), du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil ([1]);

8) «médicament auxiliaire», un médicament utilisé pour les besoins d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental;

9) «médicament expérimental autorisé», un médicament autorisé conformément au règlement (CE) n° 726/2004, ou dans tout État membre concerné conformément à la directive 2001/83/CE, indépendamment des modifications apportées à l'étiquetage du médicament, qui est utilisé en tant que médicament expérimental;

([1]) Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121).

▼B

10) «médicament auxiliaire autorisé», un médicament autorisé conformément au règlement (CE) n° 726/2004, ou dans tout État membre concerné conformément à la directive 2001/83/CE, indépendamment des modifications apportées à l'étiquetage du médicament, qui est utilisé en tant que médicament auxiliaire;

11) «comité d'éthique», un organisme indépendant instauré dans un État membre conformément au droit dudit État membre et habilité à émettre des avis aux fins du présent règlement, en tenant compte de l'avis de personnes profanes, notamment des patients ou des associations de patients;

12) «État membre concerné», l'État membre dans lequel une demande d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle a été introduite au titre, respectivement, du chapitre II ou du chapitre III du présent règlement;

13) «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 ou 23, et susceptible d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité ou les droits des participants ou sur la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique;

14) «promoteur», une personne, une entreprise, un institut ou une organisation responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'essai clinique;

15) «investigateur», une personne responsable de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique;

16) «investigateur principal», un investigateur responsable d'une équipe d'investigateurs chargée de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique;

17) «participant», une personne participant à un essai clinique, qu'elle reçoive un médicament expérimental ou qu'elle serve de témoin;

18) «mineur», un participant qui, selon le droit de l'État membre concerné, n'a pas atteint l'âge légal pour donner son consentement éclairé;

19) «participant incapable», un participant qui, pour des motifs autres que l'âge légal pour donner son consentement éclairé, est dans l'incapacité de donner son consentement éclairé selon le droit de l'État membre concerné;

20) «représentant désigné légalement», une personne physique ou morale, une autorité ou un organisme qui, en vertu du droit de l'État membre concerné, est habilité à donner un consentement éclairé au nom d'un participant incapable ou mineur;

21) «consentement éclairé», l'expression, par un participant, de son plein gré et en toute liberté, de sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir pris connaissance de tous les éléments de l'essai clinique qui lui permettent de prendre sa décision ou, dans

▼B

le cas des mineurs et des personnes incapables, une autorisation ou un accord de leur représentant désigné légalement de les faire participer à l'essai clinique;

22) «protocole», un document décrivant les objectifs, la conception, la méthodologie, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai clinique. Le terme «protocole» recouvre les versions successives du protocole ainsi que ses modifications;

23) «brochure pour l'investigateur», un document décrivant l'ensemble des données cliniques ou non cliniques concernant le ou les médicaments expérimentaux, et qui sont pertinentes pour l'étude de ce(s) produit(s) chez l'homme;

24) «fabrication», la fabrication totale ou partielle, ainsi que les différents processus de division en lots, de conditionnement et d'étiquetage (y compris la procédure d'insu);

25) «début d'un essai clinique», le premier acte de recrutement d'un participant potentiel en vue d'un essai clinique donné, sauf si le protocole donne une autre définition;

26) «fin d'un essai clinique», la dernière visite du dernier participant, ou un moment ultérieur défini par le protocole;

27) «arrêt anticipé d'un essai clinique», l'arrêt prématuré d'un essai clinique, quel qu'en soit le motif, avant que les conditions indiquées dans le protocole ne soient remplies;

28) «arrêt temporaire d'un essai clinique», l'interruption non prévue par le protocole de la conduite d'un essai clinique par le promoteur dans l'intention de le reprendre;

29) «suspension d'un essai clinique», l'interruption de la conduite d'un essai clinique par un État membre;

30) «bonnes pratiques cliniques», un 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 robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique;

31) «inspection», l'activité menée par une autorité compétente 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 d'essai clinique, 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;

32) «événement indésirable», toute manifestation nocive chez un participant auquel un médicament est administré, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement;

▼B

33) «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(e), entraîne une anomalie ou une malformation congénitale, met en danger la vie du participant ou entraîne la mort;

34) «effet indésirable grave et inattendu», un effet indésirable grave dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité;

35) «rapport d'étude clinique», un rapport sur l'essai clinique dont le format permet aisément d'y rechercher des informations, préparé conformément à l'annexe I, partie I, module 5, de la directive 2001/83/CE, et joint à la demande d'autorisation de mise sur le marché.

3. Aux fins du présent règlement, un participant qui relève à la fois de la définition de «mineur» et de celle de «participant incapable» est réputé être un participant incapable.

Article 3

Principe général

Un essai clinique ne peut être conduit que:

a) si les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants sont protégés et priment tout autre intérêt; et

b) s'il a pour but de produire des données fiables et robustes.

CHAPITRE II

PROCÉDURE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE

Article 4

Autorisation préalable

Un essai clinique est soumis à un examen scientifique et éthique et est autorisé conformément au présent règlement.

L'examen éthique est réalisé par un comité d'éthique conformément au droit de l'État membre concerné. L'examen par le comité d'éthique peut englober des aspects mentionnés dans la partie I du rapport d'évaluation pour l'autorisation d'un essai clinique visé à l'article 6, et dans la partie II dudit rapport d'évaluation visé à l'article 7, comme il convient pour chaque État membre concerné.

Les États membres veillent à ce que les délais et les procédures pour l'examen par les comités d'éthique soient compatibles avec les délais et procédures établis dans le présent règlement en ce qui concerne l'évaluation de la demande d'autorisation d'un essai clinique.

▼B

Article 5

Dépôt d'une demande

1. Pour obtenir une autorisation, le promoteur dépose un dossier de demande auprès des États membres concernés prévus par l'intermédiaire du portail visé à l'article 80 (ci-après dénommé «portail de l'Union»).

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

Si un État membre concerné autre que l'État membre rapporteur proposé est disposé à devenir rapporteur ou si l'État membre proposé ne souhaite pas devenir rapporteur, tous les États membres concernés en sont informés par l'intermédiaire du portail de l'Union au plus tard trois jours après le dépôt du dossier de demande.

Si un seul État membre concerné est disposé à devenir rapporteur ou si l'essai clinique ne fait intervenir qu'un seul État membre, cet État membre devient rapporteur.

Si aucun État membre concerné n'est disposé à devenir rapporteur ou si plusieurs États membres concernés sont disposés à devenir rapporteur, l'État membre rapporteur est choisi moyennant un accord entre les États membres concernés compte tenu des recommandations visées à l'article 85, paragraphe 2, point c).

Si aucun accord n'est conclu entre les États membres concernés, c'est l'État membre proposé qui devient rapporteur.

L'État membre rapporteur fait savoir au promoteur et aux autres États membres concernés qu'il est l'État membre rapporteur, par l'intermédiaire du portail de l'Union, dans un délai de six jours à compter du dépôt du dossier de demande.

2. Lorsque le dossier de demande est déposé en vue d'un essai clinique à faible niveau d'intervention dans lequel l'utilisation d'un médicament expérimental n'est pas conforme aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, mais que l'utilisation de ce médicament est fondée sur des données probantes et est étayée par des publications scientifiques concernant sa sécurité et son efficacité, le promoteur propose comme État membre rapporteur l'un des États membres concernés, dans lequel l'utilisation constitue un traitement fondé sur des données probantes.

3. Dans un délai de dix jours à compter du dépôt du dossier de demande, l'État membre rapporteur valide la demande, en tenant compte des observations formulées par les autres États membres concernés, et fait savoir au promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union:

a) si l'essai clinique faisant l'objet de la demande entre dans le champ d'application du présent règlement;

b) si le dossier de demande est complet conformément à l'annexe I.

Les États membres concernés peuvent communiquer à l'État membre rapporteur toute observation concernant la validation de la demande dans un délai de sept jours à compter du dépôt du dossier de demande.

▼B

4. Si l'État membre rapporteur n'a pas informé le promoteur dans le délai visé au premier alinéa du paragraphe 3, l'essai clinique sollicité est réputé entrer dans le champ d'application du présent règlement et le dossier de demande est réputé complet.

5. Si l'État membre rapporteur, compte tenu des observations formulées par les autres États membres concernés, estime que le dossier de demande n'est pas complet ou que l'essai clinique sollicité n'entre pas dans le champ d'application du présent règlement, il en informe le promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union et l'invite à formuler ses observations sur la demande ou à compléter le dossier de demande par l'intermédiaire du portail de l'Union dans un délai maximal de dix jours.

Dans un délai de cinq jours à compter de la réception des observations ou du dossier de demande complété, l'État membre rapporteur fait savoir au promoteur si la demande satisfait ou non aux exigences énoncées au paragraphe 3, premier alinéa, points a) et b).

Si l'État membre rapporteur n'informe pas le promoteur dans le délai visé au deuxième alinéa, l'essai clinique sollicité est réputé entrer dans le champ d'application du présent règlement et le dossier de demande est réputé complet.

Si le promoteur ne formule pas d'observations ou ne complète pas le dossier de demande dans le délai visé au premier alinéa, la demande est réputée caduque dans tous les États membres concernés.

6. Aux fins du présent chapitre, la date à laquelle le promoteur est informé conformément au paragraphe 3 ou au paragraphe 5 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 respectifs visés aux paragraphes 3 et 5.

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) la question de savoir si l'essai clinique est bien un essai clinique à faible niveau d'intervention, lorsque le promoteur le présente comme tel;

b) la conformité au chapitre V en ce qui concerne:

i) les bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique, en tenant compte de tous les éléments suivants:

— les caractéristiques des médicaments expérimentaux et les informations relatives à ces médicaments,

— la pertinence de l'essai clinique, y compris la représentativité des groupes de participants à l'essai clinique par rapport à la population à traiter ou, à défaut, des explications et des justifications fournies conformément à l'annexe I, paragraphe 17, point y), du présent règlement; l'état actuel des connaissances

▼B

scientifiques; le fait que l'essai clinique ait été recommandé ou imposé par les autorités réglementaires chargées de l'évaluation et de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments; et, le cas échéant, tout avis formulé par le comité pédiatrique sur un plan d'investigation pédiatrique conformément au règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil ([1]),

— la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique, au vu des modalités statistiques, de la conception de l'essai clinique et de la méthodologie (y compris la taille et la randomisation de l'échantillon, le comparateur et les critères d'évaluation);

ii) les risques et les inconvénients pour le participant, en tenant compte de tous les éléments suivants:

— les caractéristiques des médicaments expérimentaux et auxiliaires et les connaissances relatives à ces médicaments,

— les caractéristiques de l'intervention comparées à une pratique clinique normale,

— les 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,

— les risques pour la santé du participant qui résultent de la condition médicale pour laquelle le médicament expérimental fait l'objet de l'investigation;

c) la conformité avec les exigences fixées au chapitre IX en matière de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires;

d) la conformité avec les exigences d'étiquetage fixées au chapitre X;

e) le caractère exhaustif et approprié de la brochure pour l'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 la partie I du rapport d'évaluation:

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 cette conclusion; ou

([1]) Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 378 du 27.11.2006, p. 1).

▼B

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, par l'intermédiaire du portail de l'Union, la partie I finale du rapport d'évaluation, y compris sa conclusion, au promoteur et aux autres États membres concernés, dans un délai de quarante-cinq jours à compter de la date de validation.

5. Pour les essais cliniques faisant intervenir plus d'un État membre, le processus d'évaluation comprend trois phases:

a) une phase d'évaluation initiale réalisée par l'État membre rapporteur dans un délai de vingt-six jours à compter de la date de validation;

b) une phase d'examen coordonné réalisée dans un délai de douze jours à compter de la fin de la phase d'évaluation initiale, faisant intervenir tous les États membres concernés;

c) une phase de consolidation réalisée par l'État membre rapporteur dans un délai de sept jours à compter de la fin de la phase d'examen coordonné.

Pendant la phase d'évaluation initiale, l'État membre rapporteur élabore un projet de partie I du rapport d'évaluation et le fait parvenir à tous les autres États membres concernés.

Pendant la phase d'examen coordonné, tous les États membres concernés examinent conjointement la demande sur la base du projet de partie I du rapport d'évaluation et mettent en commun leurs éventuelles observations concernant la demande.

Pendant la phase de consolidation, l'État membre rapporteur tient dûment compte des observations des autres États membres concernés pour la finalisation de la partie I du rapport d'évaluation et consigne la façon dont toutes ces observations ont été traitées. L'État membre rapporteur transmet la partie I finale du rapport d'évaluation au promoteur et aux autres États membres concernés dans le délai visé au paragraphe 4.

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

7. L'État membre rapporteur peut également prolonger le délai visé au paragraphe 4 de cinquante jours supplémentaires pour des essais cliniques faisant intervenir un médicament expérimental de thérapie innovante ou des médicaments au sens du point 1 de l'annexe du règlement (CE) n° 726/2004, afin de permettre la consultation d'experts. Dans un tel cas, les délais visés aux paragraphes 5 et 8 du présent article s'appliquent mutatis mutandis.

8. Seul l'État membre rapporteur peut, entre la date de validation et la date de rapport, demander au promoteur de fournir des informations complémentaires, sur la base des observations visées au paragraphe 5.

Pour obtenir ces informations complémentaires du promoteur et les examiner conformément aux troisième et quatrième alinéas, l'État membre rapporteur peut prolonger le délai visé au paragraphe 4 de trente et un jours au maximum.

Le promoteur communique les informations complémentaires demandées dans le délai déterminé par l'État membre rapporteur, qui ne dépasse pas douze jours à compter de la réception de la demande y afférente.

▼B

Après réception des informations complémentaires, les États membres concernés examinent conjointement toute information complémentaire fournie par le promoteur de même que la demande originale et mettent en commun leurs éventuelles observations concernant la demande. L'examen coordonné a lieu dans un délai de douze jours au maximum à compter de la réception des informations complémentaires et la consolidation qui s'ensuit a lieu dans un délai de sept jours au maximum à compter de la fin de l'examen coordonné. L'État membre rapporteur tient dûment compte des observations des États membres concernés pour la finalisation de la partie I du rapport d'évaluation et consigne la façon dont toutes ces observations ont été traitées.

Si le promoteur ne fournit pas d'informations complémentaires dans le délai fixé par l'État membre rapporteur conformément au troisième alinéa, la demande est réputée caduque dans tous les États membres concernés.

La demande d'informations complémentaires et les informations elles-mêmes sont transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union.

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) la conformité avec les exigences relatives au consentement éclairé fixées au chapitre V;

b) la conformité des modalités de rétribution ou d'indemnisation des participants avec les exigences fixées au chapitre V et des investigateurs;

c) la conformité des modalités de recrutement des participants avec les exigences fixées au chapitre V;

d) la conformité avec la directive 95/46/CE;

e) la conformité avec l'article 49;

f) la conformité avec l'article 50;

g) la conformité avec l'article 76;

h) la conformité avec les règles applicables en matière de collecte, de conservation 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 conclut son évaluation dans un délai de quarante-cinq jours à compter de la date de validation et soumet, par l'intermédiaire du portail de l'Union, la partie II du rapport d'évaluation, y compris la conclusion y afférente, au promoteur.

Dans le délai visé au premier alinéa uniquement, chaque État membre concerné peut, pour des raisons justifiées, demander au promoteur de fournir des informations complémentaires sur les aspects visés au paragraphe 1.

3. Pour obtenir les informations complémentaires visées au paragraphe 2, second alinéa, du promoteur et les examiner conformément aux deuxième et troisième alinéas, l'État membre concerné peut prolonger le délai visé au paragraphe 2, premier alinéa, de trente et un jours au maximum.

▼B

Le promoteur communique les informations complémentaires demandées dans le délai déterminé par l'État membre concerné, qui ne dépasse pas douze jours à compter de la réception de la demande.

Après réception des informations complémentaires, l'État membre concerné conclut son évaluation dans un délai de dix-neuf jours au maximum.

Si le promoteur ne fournit pas d'informations complémentaires dans le délai déterminé par l'État membre concerné conformément au deuxième alinéa, la demande est réputée caduque dans cet État membre concerné.

La demande d'informations complémentaires et les informations complémentaires elles-mêmes sont transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union.

Article 8

Décision relative à l'essai clinique

1. Chaque État membre concerné fait savoir au promoteur, par l'intermédiaire du portail de l'Union, si l'essai clinique est autorisé, s'il est autorisé sous conditions ou si l'autorisation est rejetée.

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

Une autorisation d'essai clinique sous conditions est limitée à des conditions qui, de par leur nature, ne peuvent être respectées au moment de ladite autorisation.

2. Lorsque l'État membre rapporteur parvient à la conclusion que, pour ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation, la conduite de l'essai clinique est acceptable, ou acceptable sous réserve du respect de conditions spécifiques, cette conclusion est réputée être la conclusion de l'État membre concerné.

Nonobstant le premier alinéa, un État membre concerné peut contester la conclusion de l'État membre rapporteur pour ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation, uniquement pour les raisons suivantes:

a) lorsqu'il considère que la participation à l'essai clinique entraînerait pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale dans l'État membre concerné;

b) en cas de violation de son droit national visé à l'article 90;

c) en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données soumises au titre de l'article 6, paragraphe 5 ou 8.

Si un État membre concerné conteste la conclusion en vertu du deuxième alinéa, il communique son désaccord, auquel est jointe une justification détaillée, à la Commission, à l'ensemble des États membres et au promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union.

3. Si, en ce qui concerne les aspects couverts par la partie I du rapport d'évaluation, l'essai clinique est acceptable, ou acceptable sous réserve de conditions spécifiques, l'État membre concerné joint à la décision sa conclusion sur la partie II du rapport d'évaluation.

▼B

4. Un État membre concerné refuse d'autoriser un essai clinique s'il est en désaccord avec la partie I du rapport d'évaluation de l'État membre rapporteur pour l'un des motifs visés au paragraphe 2, deuxième alinéa, ou s'il estime, pour des raisons dûment justifiées, que les aspects traités dans la partie II du rapport d'évaluation ne sont pas respectés, ou lorsqu'un comité d'éthique a émis un avis défavorable qui, conformément au droit de l'État membre concerné, est valable pour l'ensemble dudit État membre. Ledit État membre prévoit une procédure d'appel pour un tel refus.

5. Lorsque la conclusion de l'État membre rapporteur concernant la partie I du rapport d'évaluation est que l'essai clinique n'est pas acceptable, cette conclusion est réputée être la conclusion de tous les États membres concernés.

6. Si l'État membre concerné n'a pas notifié sa décision au promoteur dans les délais pertinents visés au paragraphe 1, la conclusion sur la partie I du rapport d'évaluation est réputée être la décision de l'État membre concerné relative à la demande d'autorisation de l'essai clinique.

7. Les États membres concernés ne demandent pas d'informations complémentaires concernant les aspects traités dans la partie I du rapport d'évaluation au promoteur après la date de rapport.

8. 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 est réputée être le dernier jour du délai prévu au paragraphe 1.

9. Si aucun participant n'a été inclus dans l'essai clinique dans un État membre concerné dans un délai de deux ans à compter de la date de notification de l'autorisation, l'autorisation expire dans ledit État membre concerné, à moins qu'une prolongation, sur demande du promoteur, n'ait été approuvée conformément à la procédure énoncée au chapitre III.

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, du site d'essai clinique ainsi que des investigateurs participant à l'essai clinique et des personnes finançant l'essai clinique, et soient libres de toute autre influence injustifiée.

Pour garantir l'indépendance et la transparence, les États membres veillent à ce que les personnes chargées de la recevabilité et de l'évaluation de la demande au regard des aspects traités dans les parties I et II du rapport d'évaluation n'aient pas d'intérêts financiers ou personnels qui pourraient nuire à leur impartialité. Ces personnes font chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers.

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. Au moins une personne profane participe à l'évaluation.

▼B

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 sur la base d'une expertise pédiatrique ou de consultations sur des questions cliniques, éthiques et psychosociales dans le domaine de la pédiatrie.

2. Lorsque les participants sont des participants incapables, la demande d'autorisation d'essai clinique est évaluée de façon particulièrement attentive à partir des connaissances relatives à la maladie 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. Lorsque les participants sont des femmes enceintes ou allaitantes, la demande d'autorisation d'essai clinique est évaluée de façon particulièrement attentive à partir des connaissances relatives à la condition médicale concernée et à la population que représente le participant concerné.

4. Si, conformément au protocole, un essai clinique prévoit la participation de groupes ou de sous-groupes spécifiques de participants, le cas échéant, la demande d'autorisation de cet essai clinique est évaluée de façon particulièrement attentive à partir des connaissances relatives à la population que représentent les participants concernés.

5. S'il s'agit d'une demande d'autorisation d'un essai clinique visé à l'article 35, 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 ou de la partie II du rapport d'évaluation

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

Après notification de la conclusion relative aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation, le promoteur peut, dans un délai de deux ans, déposer une demande d'autorisation limitée aux aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation. Dans cette demande, le promoteur déclare qu'il n'a pas connaissance de nouvelles informations scientifiques substantielles qui changeraient la validité d'un quelconque élément présenté dans la demande en ce qui concerne les aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation. Cette demande est alors évaluée conformément à l'article 7, et l'État membre concerné notifie sa décision relative à l'essai clinique conformément à l'article 8. Dans les États membres où le promoteur ne demande pas d'autorisation limitée aux aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation dans un délai de deux ans, la demande relative aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation est réputée caduque.

▼B

Article 12

Retrait

Le promoteur peut retirer sa demande à tout moment jusqu'à la date de rapport. Dans ce cas, la demande ne peut être retirée que pour l'ensemble des États membres concernés. Les motifs du retrait sont communiqués par l'intermédiaire du portail de l'Union.

Article 13

Nouveau dépôt

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

Article 14

Élargissement ultérieur à un autre État membre concerné

1. Si le promoteur souhaite étendre un essai clinique autorisé à un autre État membre (ci-après dénommé «nouvel État membre concerné»), il dépose un dossier de demande auprès dudit État membre par l'intermédiaire du portail de l'Union.

Le dossier de demande ne peut être déposé qu'après la date de notification de la décision d'autorisation initiale.

2. L'État membre rapporteur du dossier de demande visé au paragraphe 1 est l'État membre rapporteur de la procédure d'autorisation initiale.

3. Par l'intermédiaire du portail de l'Union, le nouvel État membre concerné notifie au promoteur, sous la forme d'une décision unique, l'autorisation d'essai clinique, l'autorisation sous conditions ou le rejet de l'autorisation, dans un délai de cinquante-deux jours à compter de la date de dépôt du dossier de demande visé au paragraphe 1.

Une autorisation d'un essai clinique sous conditions est limitée à des conditions qui, de par leur nature, ne peuvent être respectées au moment de ladite autorisation.

4. Lorsque l'État membre rapporteur parvient à la conclusion que, pour ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation, la conduite de l'essai clinique est acceptable, ou acceptable sous réserve de conditions spécifiques, cette conclusion est réputée être la conclusion du nouvel État membre concerné.

Nonobstant le premier alinéa, un nouvel État membre concerné peut contester la conclusion de l'État membre rapporteur en ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation, uniquement pour les raisons suivantes:

a) lorsqu'il considère que cette participation à l'essai clinique entraînerait pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale dans l'État membre concerné;

b) en cas de violation de son droit national visé à l'article 90;

c) en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données soumises au titre du paragraphe 5 ou du paragraphe 6.

Si un nouvel État membre concerné conteste la conclusion en vertu du deuxième alinéa, il communique son désaccord, en y joignant une justification détaillée, à la Commission, à l'ensemble des États membres et au promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union.

▼B

5. Entre la date de dépôt du dossier de demande visé au paragraphe 1 et cinq jours avant l'expiration du délai visé au paragraphe 3, le nouvel État membre concerné peut transmettre à l'État membre rapporteur et aux autres États membres concernés d'éventuelles observations en rapport avec la demande par l'intermédiaire du portail de l'Union.

6. Seul l'État membre rapporteur peut, entre la date de dépôt du dossier de demande visé au paragraphe 1 et l'expiration du délai visé au paragraphe 3, demander au promoteur de fournir des informations complémentaires sur les aspects traités dans la partie I du rapport d'évaluation, en tenant compte des observations visées au paragraphe 5.

Pour obtenir ces informations complémentaires du promoteur et les examiner conformément aux troisième et quatrième alinéas, l'État membre rapporteur peut prolonger le délai visé au paragraphe 3, premier alinéa, de trente et un jours au maximum.

Le promoteur communique les informations complémentaires demandées dans le délai déterminé par l'État membre rapporteur, qui ne dépasse pas douze jours à compter de la réception de la demande.

Après réception des informations complémentaires, le nouvel État membre concerné ainsi que tous les autres États membres concernés et l'État membre rapporteur examinent conjointement toute information complémentaire fournie par le promoteur, de même que la demande originale, et mettent en commun leurs éventuelles observations concernant la demande. L'examen coordonné a lieu dans un délai de douze jours au maximum à compter de la réception des informations complémentaires, et la consolidation qui s'ensuit a lieu dans un délai maximum de sept jours à compter de la fin de l'examen coordonné. L'État membre rapporteur tient dûment compte des observations des États membres concernés et consigne la façon dont toutes ces observations ont été traitées.

Si le promoteur ne fournit pas d'informations complémentaires dans le délai déterminé par l'État membre rapporteur conformément au troisième alinéa, la demande est réputée caduque dans le nouvel État membre concerné.

La demande d'informations complémentaires et les informations elles-mêmes sont transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union.

7. Le nouvel État membre concerné évalue, pour son territoire, les aspects traités dans la partie II du rapport d'évaluation dans le délai visé au paragraphe 3 et soumet, par l'intermédiaire du portail de l'Union, la partie II du rapport d'évaluation, y compris sa conclusion, au promoteur. Dans ce délai, il peut, pour des raisons justifiées, demander au promoteur de fournir des informations complémentaires sur les aspects traités dans la partie II du rapport d'évaluation, en ce qui concerne son territoire.

8. Pour obtenir les informations complémentaires visées au paragraphe 7 du promoteur et les examiner conformément aux deuxième et troisième alinéas, le nouvel État membre concerné peut prolonger le délai visé au paragraphe 7 de trente et un jours au maximum.

Le promoteur communique les informations complémentaires demandées dans le délai déterminé par le nouvel État membre concerné, qui ne dépasse pas douze jours à compter de la réception de la demande.

Après réception des informations complémentaires, l'État membre concerné conclut son évaluation dans un délai maximum de dix-neuf jours.

▼B

Si le promoteur ne fournit pas d'informations complémentaires dans le délai déterminé par le nouvel État membre concerné conformément au deuxième alinéa, la demande est réputée caduque dans le nouvel État membre concerné.

La demande d'informations complémentaires et les informations complémentaires elles-mêmes sont transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union.

9. Si, en ce qui concerne les aspects couverts par la partie I du rapport d'évaluation, la conduite de l'essai clinique est acceptable, ou acceptable sous réserve de conditions spécifiques, le nouvel État membre concerné joint à la décision sa conclusion sur la partie II du rapport d'évaluation.

10. Le nouvel État membre concerné refuse d'autoriser l'essai clinique s'il n'accepte pas la conclusion de l'État membre rapporteur en ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation pour l'un des motifs visés au paragraphe 4, deuxième alinéa, du présent article ou s'il estime, pour des raisons dûment justifiées, que les aspects traités dans la partie II du rapport d'évaluation ne sont pas respectés ou lorsqu'un comité d'éthique a émis un avis défavorable qui, conformément au droit du nouvel État membre concerné, est valable pour l'ensemble dudit nouvel État membre. Ledit nouvel État membre concerné prévoit une procédure d'appel pour un tel refus.

11. Lorsque le nouvel État membre concerné n'a pas notifié sa décision au promoteur dans le délai visé au paragraphe 3, ou dans le cas où ce délai a été prolongé conformément au paragraphe 6 ou au paragraphe 8 lorsque ledit nouvel État membre concerné n'a pas notifié sa décision au promoteur dans le délai supplémentaire, la conclusion sur la partie I du rapport d'évaluation est réputée être la décision dudit nouvel État membre concerné relative à la demande d'autorisation de l'essai clinique.

12. Le promoteur ne dépose pas de dossier de demande conformément au présent article si une procédure énoncée au chapitre III est en cours pour l'essai clinique concerné.

CHAPITRE III

PROCÉDURE D'AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE D'UN ESSAI CLINIQUE

Article 15

Principes généraux

Une modification substantielle, y compris l'ajout d'un site d'essai clinique ou le changement d'un investigateur principal sur le site d'essai clinique, 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 par l'intermédiaire du portail de l'Union.

▼B

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.

Les États membres concernés peuvent communiquer à l'État membre rapporteur toute observation pertinente pour la validation de la demande de modification substantielle dans un délai de cinq jours à compter du dépôt du dossier de demande.

2. Dans un délai de six jours à compter du dépôt du dossier de demande, l'État membre rapporteur valide la demande, en tenant compte des observations formulées par les autres États membres concernés, et fait savoir au promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union:

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.

3. Si l'État membre rapporteur n'informe pas le promoteur dans le délai visé au paragraphe 2, la modification substantielle sollicitée est réputée se rapporter à un aspect relevant de la partie I du rapport d'évaluation et le dossier de demande est réputé complet.

4. Si l'État membre rapporteur, tenant compte des observations formulées par les autres États membres concernés, estime que la demande ne se rapporte par à un aspect relevant de la partie I du rapport d'évaluation ou que le dossier de demande n'est pas complet, il en informe le promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union et l'invite à formuler ses observations sur la demande ou à compléter le dossier de demande par l'intermédiaire du portail de l'Union dans un délai maximal de dix jours.

Dans un délai de cinq jours à compter de la réception des observations ou du dossier de demande complété, l'État membre rapporteur fait savoir au promoteur si la demande satisfait aux exigences prévues au paragraphe 2, points a) et b).

Si l'État membre rapporteur n'informe pas le promoteur dans le délai visé au deuxième alinéa, la modification substantielle sollicitée est réputée se rapporter à un aspect relevant de la partie I du rapport d'évaluation et le dossier de demande est réputé complet.

Si le promoteur ne formule pas d'observations ou ne complète pas le dossier de demande dans le délai visé au premier alinéa, la demande est réputée caduque dans tous les États membres concernés.

5. Aux fins des articles 18, 19 et 22, la date à laquelle le promoteur est informé conformément au paragraphe 2 ou au paragraphe 4 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 respectifs visés aux paragraphes 2 et 4.

▼B

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 concernant un aspect relevant de la partie I du rapport d'évaluation, y compris le fait de savoir si l'essai clinique demeurera un essai clinique à faible niveau d'intervention après sa modification substantielle, et élabore un rapport d'évaluation.

2. Le rapport d'évaluation comporte l'une des conclusions suivantes relatives aux aspects traités 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; ou

c) la modification substantielle n'est pas acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement.

3. L'État membre rapporteur transmet le rapport d'évaluation final, par l'intermédiaire du portail de l'Union, y compris sa conclusion, au promoteur et aux autres États membres concernés dans un délai de trente-huit jours à compter de la date de validation.

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

4. Pour les essais cliniques impliquant plus d'un État membre, le processus d'évaluation d'une modification substantielle comprend trois phases:

a) une phase d'évaluation initiale réalisée par l'État membre rapporteur dans un délai de dix-neuf jours à compter de la date de validation;

b) une phase d'examen coordonné réalisée dans un délai de douze jours à compter de la fin de la phase d'évaluation initiale, impliquant tous les États membres concernés; et

c) une phase de consolidation accomplie par l'État membre rapporteur dans un délai de sept jours à compter de la fin de la phase d'examen coordonné.

Pendant la phase d'évaluation initiale, l'État membre rapporteur élabore un projet de rapport d'évaluation et le diffuse parmi tous les États membres concernés.

Pendant la phase d'examen coordonné, tous les États membres concernés examinent conjointement la demande sur la base du projet de rapport d'évaluation et mettent en commun leurs éventuelles observations concernant la demande.

Pendant la phase de consolidation, l'État membre rapporteur tient dûment compte des observations des autres États membres concernés pour la finalisation du rapport d'évaluation et consigne la façon dont toutes ces observations ont été traitées. L'État membre rapporteur présente le rapport d'évaluation final au promoteur et à tous les autres États membres concernés au plus tard à la date de rapport.

▼B

5. L'État membre rapporteur peut prolonger le délai visé au paragraphe 3 de cinquante jours supplémentaires pour des essais cliniques impliquant un médicament expérimental de thérapie innovante ou un médicament visé au point 1 de l'annexe du règlement (CE) n° 726/2004, afin de permettre la consultation d'experts. Dans un tel cas, les délais visés aux paragraphes 4 et 6 du présent article s'appliquent mutatis mutandis.

6. Seul l'État membre rapporteur peut, entre la date de validation et la date de rapport, demander au promoteur de fournir des informations complémentaires, sur la base des observations visées au paragraphe 4.

Pour obtenir ces informations complémentaires du promoteur et les examiner conformément aux troisième et quatrième alinéas, l'État membre rapporteur peut prolonger le délai visé au paragraphe 3, premier alinéa, de trente et un jours au maximum.

Le promoteur communique les informations complémentaires demandées dans le délai déterminé par l'État membre rapporteur, qui ne dépasse pas douze jours à compter de la réception de la demande.

Après réception des informations complémentaires, les États membres concernés examinent conjointement toute information complémentaire fournie par le promoteur de même que la demande originale et mettent en commun leurs éventuelles observations concernant la demande. L'examen coordonné a lieu dans un délai de douze jours au maximum à compter de la réception des informations complémentaires et la consolidation qui s'ensuit a lieu dans un délai maximum de sept jours à compter de la fin de l'examen coordonné. L'État membre rapporteur tient dûment compte des observations des autres États membres concernés pour la finalisation du rapport d'évaluation et consigne la façon dont toutes ces observations ont été traitées.

Si le promoteur ne fournit pas d'informations complémentaires dans le délai déterminé par l'État membre rapporteur conformément au troisième alinéa, la demande est réputée caduque dans tous les États membres concernés.

La demande d'informations complémentaires et les informations complémentaires elles-mêmes sont transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union.

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, par l'intermédiaire du portail de l'Union, 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 cinq jours à compter de la date de rapport.

Une autorisation de modification substantielle sous conditions est limitée à des conditions qui, de par leur nature, ne peuvent être respectées au moment de ladite autorisation.

2. Si l'État membre rapporteur conclut que la modification substantielle est acceptable ou acceptable sous réserve de conditions spécifiques, cette conclusion est réputée être la conclusion de l'État membre concerné.

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

▼B

a) lorsqu'il considère que la participation à l'essai clinique entraînerait pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale dans ledit État membre concerné;

b) en cas de violation de son droit national visé à l'article 90;

c) en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données soumises au titre de l'article 18, paragraphe 4 ou 6.

Si l'État membre concerné conteste la conclusion en vertu du deuxième alinéa, il communique son désaccord, auquel est jointe une justification détaillée, à la Commission, à l'ensemble des États membres et au promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union.

Un État membre concerné refuse d'autoriser une modification substantielle s'il est en désaccord avec la conclusion de l'État membre rapporteur en ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation pour l'un des motifs visés au deuxième alinéa ou lorsqu'un comité d'éthique a émis un avis négatif qui, conformément au droit dudit État membre concerné, est valable pour l'ensemble dudit État membre. Ledit État membre prévoit une procédure d'appel pour un tel refus.

3. Lorsque l'État membre rapporteur parvient à la conclusion que, pour ce qui concerne la modification substantielle d'aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation, la modification substantielle n'est pas acceptable, cette conclusion est réputée être la conclusion de tous les États membres concernés.

4. 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 réputée être la décision de l'État membre concerné 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 six jours à compter du dépôt du dossier de demande, l'État membre concerné fait savoir au promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union:

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 pas le promoteur dans le délai visé au paragraphe 1, la modification substantielle sollicitée est réputée concerner un aspect relevant de la partie II du rapport d'évaluation et le dossier de demande est réputé complet.

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 le dossier de demande n'est pas complet, il en informe le promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union et lui fixe un délai maximal de dix jours pour formuler ses observations sur la demande ou compléter la demande par l'intermédiaire du portail de l'Union.

▼B

Dans un délai de cinq jours à compter de la réception des observations ou du dossier de demande complété, l'État membre rapporteur fait savoir au promoteur si la demande satisfait aux exigences énoncées au paragraphe 1, points a) et b).

Si l'État membre concerné n'informe par le promoteur dans le délai visé au deuxième alinéa, la modification substantielle sollicitée est réputée concerner un aspect relevant de la partie II du rapport d'évaluation et le dossier de demande est réputé complet.

Si le promoteur ne formule pas d'observations et ne complète pas le dossier de demande dans le délai visé au premier alinéa, la demande est réputée caduque dans l'État membre concerné.

4. Aux fins du présent article, la date à laquelle le promoteur est informé conformément au paragraphe 1 ou au paragraphe 3 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 respectifs visés aux paragraphes 1 et 3.

5. L'État membre concerné évalue la demande et notifie au promoteur, par l'intermédiaire du portail de l'Union, la partie II du rapport d'évaluation, y compris sa conclusion et la décision en ce qui concerne 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 trente-huit jours à compter de la date de validation.

Une autorisation de modification substantielle sous conditions est limitée à des conditions qui, de par leur nature, ne peuvent être respectées au moment de ladite autorisation.

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 informations complémentaires sur la modification substantielle, en ce qui concerne son territoire.

Pour obtenir ces informations complémentaires du promoteur et les examiner, l'État membre concerné peut prolonger le délai visé au paragraphe 5, deuxième alinéa, de trente et un jours au maximum.

Le promoteur communique les informations complémentaires demandées dans le délai déterminé par l'État membre concerné, qui ne dépasse pas douze jours à compter de la réception de la demande.

Après réception des informations complémentaires, l'État membre concerné conclut son évaluation dans un délai maximum de dix-neuf jours.

Si le promoteur ne fournit pas d'informations complémentaires dans le délai fixé par l'État membre concerné conformément au troisième alinéa, la demande est réputée caduque dans ledit État membre.

La demande d'informations complémentaires et les informations elles-mêmes sont transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union.

7. Un État membre concerné refuse d'autoriser une modification substantielle s'il estime, pour des raisons dûment justifiées, que les aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation ne sont pas respectés ou lorsqu'un comité d'éthique a émis un avis défavorable qui, conformément au droit dudit État membre concerné, est valable pour l'ensemble dudit État membre. Ledit État membre prévoit une procédure d'appel pour un tel refus.

▼B

8. 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 réputée autorisée dans ledit État membre.

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 de ladite modification substantielle 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 propre territoire, les aspects de la modification substantielle relevant de la partie II du rapport d'évaluation et soumet ce rapport, y compris sa conclusion, au promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union dans un délai de trente-huit 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 informations complémentaires sur la modification substantielle, en ce qui concerne son territoire.

3. Pour obtenir les informations complémentaires visées au paragraphe 2 du promoteur et les examiner conformément aux troisième et quatrième alinéas, l'État membre concerné peut prolonger le délai visé au paragraphe 1 de trente et un jours au maximum.

Le promoteur communique les informations complémentaires demandées dans le délai déterminé par l'État membre concerné, qui ne dépasse pas douze jours à compter de la réception de la demande.

Après réception des informations complémentaires, l'État membre concerné conclut son évaluation dans un délai maximum de dix-neuf jours.

Si le promoteur ne fournit pas d'informations complémentaires dans le délai déterminé par l'État membre concerné conformément au deuxième alinéa, la demande est réputée caduque dans ledit État membre.

La demande d'informations complémentaires et les informations elles-mêmes sont transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union.

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, par l'intermédiaire du portail de l'Union, l'autorisation de modification substantielle, l'autorisation sous conditions ou le rejet de l'autorisation.

▼B

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

Une autorisation de modification substantielle sous conditions est limitée à des conditions qui, de par leur nature, ne peuvent être respectées au moment de ladite autorisation.

2. Si l'État membre rapporteur conclut que la modification substantielle des aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation est acceptable ou acceptable sous réserve de conditions spécifiques, cette conclusion est réputée être la conclusion de l'État membre concerné.

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

a) lorsqu'il considère que la participation à l'essai clinique entraînerait pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale dans ledit État membre concerné;

b) en cas de violation du droit national visé à l'article 90;

c) en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données soumises au titre de l'article 18, paragraphe 4 ou 6.

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, il communique son désaccord justifié de manière détaillée à la Commission, à l'ensemble des États membres et au promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union.

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 réserve de conditions spécifiques, 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. Un État membre concerné refuse d'autoriser une modification substantielle s'il est en désaccord avec la conclusion de l'État membre rapporteur en ce qui concerne la modification substantielle des aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation pour l'un des motifs visés au paragraphe 2, deuxième alinéa, ou s'il estime, pour des raisons dûment justifiées, que les aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation ne sont pas respectés ou lorsqu'un comité d'éthique a émis un avis défavorable qui, conformément au droit de l'État membre concerné, est valable pour l'ensemble dudit État membre concerné. Ledit État membre concerné prévoit une procédure d'appel pour un tel refus.

▼C1

5. Lorsque l'État membre rapporteur parvient à la conclusion que, pour ce qui concerne la modification substantielle d'aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation, la modification substantielle n'est pas acceptable, cette conclusion est réputée être la conclusion de tous les États membres concernés.

▼B

6. 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 réputée être 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 de modification substantielle

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 requis qui sont nécessaires à la validation et à l'évaluation visées au chapitre II et concernent:

a) la conduite de l'essai clinique, y compris le contexte scientifique et les modalités choisies;

b) le promoteur, les investigateurs, les participants potentiels, les participants et les sites d'essais cliniques;

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;

e) les raisons pour lesquelles il s'agit d'un essai clinique à faible niveau d'intervention, lorsque le promoteur le présente comme tel.

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

2. Le dossier de demande d'autorisation de modification substantielle contient l'ensemble des documents et renseignements requis nécessaires à la validation et à l'évaluation visées au chapitre III, soit:

a) une référence à l'essai ou aux essais cliniques substantiellement modifiés, au moyen du numéro UE d'essai visé à l'article 81, paragraphe 1, troisième alinéa (ci-après dénommé «numéro UE d'essai»);

b) une description précise de la modification substantielle, en particulier la nature et les motifs de cette modification substantielle;

c) un exposé des données et informations complémentaires à l'appui de la modification substantielle, le cas échéant;

d) une description claire des conséquences de la modification substantielle pour les droits et la sécurité des participants ainsi que pour la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique.

▼B

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

3. Les informations non cliniques jointes au dossier de demande reposent sur des données tirées d'études conformes au droit de l'Union sur les principes de bonnes pratiques de laboratoire applicables au moment de la réalisation de ces études.

4. Si le dossier de demande comporte une référence aux données obtenues lors d'un essai clinique, celui-ci devra avoir été conduit conformément au présent règlement ou à la directive 2001/20/CE s'il a été conduit avant la date visée à l'article 99, second alinéa.

5. Si l'essai clinique visé au paragraphe 4 du présent article a été conduit hors de l'Union, il devra l'avoir été conformément 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 robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique.

6. Les données obtenues lors d'un essai clinique entamé à partir de la date visée à l'article 99, second alinéa, ne sont jointes à un dossier de demande que si ledit essai clinique a été consigné avant son lancement dans un registre public qui est un registre primaire ou associé ou un fournisseur de données du système d'enregistrement international des essais cliniques du WHO ICTRP.

Les données obtenues lors d'un essai clinique débuté avant la date visée à l'article 99, second alinéa, ne sont jointes à un dossier de demande que si ledit essai clinique a été consigné dans un registre public qui est un registre primaire ou associé ou un fournisseur de données du WHO ICTRP, ou que les résultats de cet essai clinique ont été publiés dans une publication scientifique indépendante évaluée par des pairs.

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

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués en conformité avec 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 dans le domaine des essais cliniques à laquelle l'Union ou les États membres sont associés.

▼B

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 bénéfices escomptés pour les participants ou la santé publique justifient les risques et inconvénients prévisibles et le respect de cette condition est contrôlé en permanence;

b) les participants ou, si un participant n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant désigné légalement ont été informés conformément à l'article 29, paragraphes 2 à 6;

c) les participants ou, si un participant n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant désigné légalement ont donné leur consentement éclairé conformément à l'article 29, paragraphes 1,7 et 8;

d) les droits des participants 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;

e) l'essai clinique a été conçu pour entraîner aussi peu de douleur, de désagrément et de peur que possible et pour réduire autant que possible tout autre risque prévisible pour les participants, et tant le seuil de risque que le degré d'angoisse sont définis spécifiquement dans le protocole et contrôlés en permanence;

f) les soins médicaux dispensés aux participants relèvent de la responsabilité d'un médecin dûment qualifié ou, le cas échéant, d'un praticien de l'art dentaire qualifié;

g) le participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant désigné légalement a reçu les coordonnées d'une entité où il peut recevoir de plus amples informations en cas de besoin;

h) aucune contrainte, y compris de nature financière, n'est exercée sur les participants pour qu'ils participent à l'essai clinique.

2. Sans préjudice de la directive 95/46/CE, le promoteur peut demander au participant ou, lorsque celui-ci n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, à son représentant désigné légalement au moment où le participant ou le représentant désigné légalement donne son consentement éclairé pour participer à l'essai clinique d'accepter que ses données soient utilisées en dehors du protocole de l'essai clinique exclusivement à des fins scientifiques. Le participant ou son représentant désigné légalement peut retirer ce consentement à tout moment.

La recherche scientifique qui exploite les données en dehors du protocole de l'essai clinique a lieu conformément au droit applicable en matière de protection des données.

▼B

3. Tout participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant désigné légalement peut, sans encourir de préjudice et sans devoir se justifier, se retirer de l'essai clinique à tout moment en révoquant son consentement éclairé. Sans préjudice de la directive 95/46/CE, le retrait du consentement éclairé n'a pas d'incidence sur les activités déjà menées et sur l'utilisation des données obtenues sur la base du consentement éclairé avant que celui-ci ne soit retiré.

Article 29

Consentement éclairé

1. Le consentement éclairé est écrit, daté et signé par la personne qui mène l'entretien visé au paragraphe 2, point c), et par le participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant désigné légalement après avoir été dûment informé conformément au paragraphe 2. Si le participant n'est pas en mesure d'écrire, son consentement peut être donné et consigné par d'autres moyens appropriés en présence d'au moins un témoin impartial. Dans ce cas, le témoin signe et date le document relatif au consentement éclairé. Le participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant désigné légalement se voit remettre une copie du document (ou autre moyen de consignation) par lequel il a donné son consentement éclairé. Le consentement éclairé est documenté. Le participant ou son représentant désigné légalement dispose d'un temps de réflexion approprié pour réfléchir à sa décision de participer à l'essai clinique.

2. Les informations communiquées au participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, à son représentant désigné légalement pour obtenir son consentement éclairé:

a) permettent au participant ou à son représentant désigné légalement de comprendre:

   i) la nature, les objectifs, les avantages, les implications, les risques et les inconvénients de l'essai clinique;

   ii) les droits et garanties du participant concernant sa protection, en particulier son droit de refuser de participer et son droit de se retirer de l'essai clinique à tout moment sans encourir de préjudice et sans devoir se justifier;

   iii) les conditions dans lesquelles l'essai clinique doit avoir lieu, y compris la durée envisagée de la participation de l'intéressé à l'essai clinique; et

   iv) les traitements de substitution éventuels, y compris les mesures de suivi s'il est mis un terme à la participation de l'intéressé à l'essai clinique;

b) sont complètes, concises, claires, pertinentes et compréhensibles par une personne profane;

c) sont fournies lors d'un entretien préalable avec un membre de l'équipe d'investigateurs qui est dûment qualifié conformément au droit de l'État membre concerné;

d) comprennent des informations sur le régime de compensation de dommages applicable visé à l'article 76, paragraphe 1; et

▼B

e) comprennent le numéro UE d'essai ainsi que des informations sur la disponibilité des résultats de l'essai clinique conformément au paragraphe 6.

3. Les informations visées au paragraphe 2 sont préparées par écrit et mises à la disposition du participant ou, lorsque le participant n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, de son représentant désigné légalement.

4. Lors de l'entretien visé au paragraphe 2, point c), une attention particulière est apportée aux besoins d'information des groupes spécifiques de patients et des participants individuels, ainsi qu'aux méthodes employées pour transmettre les informations.

5. Lors de l'entretien visé au paragraphe 2, point c), il est vérifié que le participant a compris les informations.

6. Le participant est informé que le résumé des résultats de l'essai clinique et un résumé présenté en des termes compréhensibles pour une personne profane seront mis à disposition dans la base de données de l'Union visée à l'article 81 (ci-après dénommée «base de données de l'Union»), conformément à l'article 37, paragraphe 4, quel que soit le résultat de l'essai clinique et, dans la mesure du possible, lorsque les synthèses seront disponibles.

7. Le présent règlement s'applique sans préjudice de toute disposition de droit national disposant que tant la signature de la personne incapable que celle de son représentant désigné légalement peuvent être requises sur le formulaire de consentement éclairé.

8. Le présent règlement s'applique sans préjudice de toute disposition de droit national disposant que, outre le consentement éclairé donné par le représentant désigné légalement, un mineur en mesure de se forger une opinion et d'évaluer les informations qui lui sont données doit également donner son accord pour participer à un essai clinique.

Article 30

Consentement éclairé lors des essais par grappes

1. Si un essai clinique doit être mené exclusivement dans un État membre, cet État membre peut, sans préjudice de l'article 35, et par dérogation à l'article 28, paragraphe 1, points b), c) et g), à l'article 29, paragraphe 1, à l'article 29, paragraphe 2, point c), à l'article 29, paragraphes 3, 4 et 5, à l'article 31, paragraphe 1, points a), b) et c), et à l'article 32, paragraphe 1, points a), b) et c), permettre à l'investigateur d'obtenir le consentement éclairé par les moyens simplifiés énoncés au paragraphe 2 du présent article, pour autant que l'ensemble des conditions énoncées au paragraphe 3 du présent article soient remplies.

2. Pour les essais cliniques qui remplissent les conditions fixées au paragraphe 3, le consentement éclairé est réputé obtenu si:

a) les informations requises au titre de l'article 29, paragraphe 2, points a), b), d) et e), sont données conformément aux dispositions du protocole avant l'intégration du participant dans l'essai clinique, et ces informations précisent, en particulier, que le participant peut refuser de participer à l'essai clinique ou s'en retirer à tout moment, sans encourir de préjudice; et

b) le participant potentiel, après qu'il a été informé, ne s'oppose pas à sa participation à l'essai clinique.

▼B

3. Le consentement éclairé peut être obtenu par les moyens simplifiés énoncés au paragraphe 2 si toutes les conditions suivantes sont réunies:

a) les moyens simplifiés d'obtention du consentement éclairé ne contredisent pas les dispositions du droit national de l'État membre concerné;

b) la méthodologie de l'essai clinique requiert que des groupes de participants, plutôt que des participants individuels, soient affectés à différents médicaments expérimentaux lors d'un essai clinique;

c) l'essai clinique est un essai clinique à faible niveau d'intervention et les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché;

d) il n'y a pas d'interventions autres que le traitement standard des participants concernés;

e) le protocole présente les raisons justifiant l'obtention du consentement éclairé par des moyens simplifiés et décrit la portée des informations communiquées aux participants, en précisant les moyens utilisés pour leur fournir ces informations.

4. L'investigateur consigne tous les refus et tous les retraits et veille à ce qu'aucune donnée ne soit collectée pour l'essai clinique auprès de personnes qui refusent de participer ou qui se sont retirées de l'essai clinique.

Article 31

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 la survenance 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 consentement éclairé de leur représentant désigné légalement a été obtenu;

b) le participant incapable a reçu les informations visées à l'article 29, paragraphe 2, d'une manière adaptée au regard de sa capacité à les comprendre;

c) le souhait explicite d'un participant incapable, en mesure de se forger une opinion et d'évaluer les informations visées à l'article 29, paragraphe 2, de refuser de participer à l'essai clinique ou de s'en retirer à tout moment est respecté par l'investigateur;

d) aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé aux participants ou à leur représentant désigné légalement hormis une compensation pour les frais et pertes de revenus directement liés à la participation à l'essai clinique;

e) l'essai clinique est essentiel en ce qui concerne des participants incapables et des données d'une validité comparable ne peuvent être obtenues lors d'essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche;

f) l'essai clinique se rapporte directement à une condition médicale dont est atteint le participant;

g) il y a des raisons scientifiques de s'attendre à ce que la participation à l'essai clinique entraîne:

▼B

i) un bénéfice direct supérieur aux risques et aux contraintes en jeu pour le participant incapable; ou

ii) certains bénéfices pour la population représentée par les participants incapables concernés, lorsque l'essai clinique se rapporte directement à une condition médicale mettant la vie en danger ou invalidante dont est atteint le participant et qu'un tel essai comporte un risque minimal pour le participant incapable concerné et impose une contrainte minimale à ce dernier par rapport au traitement standard de la condition dont il est atteint.

2. Le paragraphe 1, point g) ii), s'applique sans préjudice de règles nationales plus strictes interdisant la réalisation de ces essais cliniques sur des participants incapables lorsqu'il n'y a aucune raison scientifique de penser que la participation à l'essai clinique produira un bénéfice direct pour le participant supérieur aux risques et aux contraintes en jeu.

3. Dans la mesure du possible, le participant prend part à la procédure de consentement éclairé.

Article 32

Essais cliniques sur les mineurs

1. Un essai clinique ne peut être conduit sur des mineurs que si, outre les conditions prévues à l'article 28, l'ensemble des conditions suivantes sont respectées:

a) le consentement éclairé de leur représentant désigné légalement a été obtenu;

b) les mineurs ont reçu, de la part des investigateurs ou de membres de l'équipe d'investigateurs formés et rompus au travail avec des enfants, les informations visées à l'article 29, paragraphe 2, d'une façon adaptée à leur âge et à leur maturité mentale;

c) le souhait explicite d'un mineur, en mesure de se forger une opinion et d'évaluer les informations visées à l'article 29, paragraphe 2, de refuser de participer à l'essai clinique ou de s'en retirer à tout moment, est respecté par l'investigateur;

d) aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé au participant ou à son représentant désigné légalement hormis une compensation pour les frais et pertes de revenus directement liés à la participation à l'essai clinique;

e) l'essai clinique est destiné à étudier des traitements pour une condition médicale qui ne touche que les mineurs ou l'essai clinique est essentiel en ce qui concerne les mineurs 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) l'essai clinique se rapporte directement à une condition médicale touchant le mineur concerné ou est d'une nature telle qu'il ne peut être réalisé que sur des mineurs;

g) il y a des raisons scientifiques de penser que la participation à l'essai clinique produira:

▼B

i) un bénéfice direct pour le mineur concerné supérieur aux risques et aux contraintes en jeu; ou

ii) certains bénéfices pour la population représentée par le mineur concerné, et un tel essai clinique comportera un risque minimal pour le mineur concerné et imposera une contrainte minimale à ce dernier par rapport au traitement standard de la condition dont il est atteint.

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

3. Si, au cours d'un essai clinique, le mineur atteint l'âge auquel il est légalement habilité à donner son consentement éclairé tel qu'il est défini par le droit de l'État membre concerné, son consentement éclairé est obtenu avant que ce participant ne puisse poursuivre sa participation à l'essai clinique.

Article 33

Essais cliniques sur des femmes enceintes ou allaitantes

Un essai clinique ne peut être conduit sur des femmes enceintes ou allaitantes que si, outre les conditions prévues à l'article 28, les conditions suivantes sont respectées:

a) l'essai clinique a le potentiel de produire un bénéfice direct pour la femme enceinte ou allaitante concernée ou pour son embryon, son fœtus ou l'enfant après sa naissance supérieur aux risques et aux contraintes en jeu; ou

b) si l'essai clinique ne produit pas de bénéfice direct pour la femme enceinte ou allaitante concernée ou pour son embryon, son fœtus ou l'enfant après sa naissance, il ne peut avoir lieu que si:

i) un essai clinique d'une efficacité comparable ne peut pas être mené sur des femmes qui ne sont ni enceintes ni allaitantes;

ii) l'essai clinique contribue à atteindre des résultats qui peuvent être profitables aux femmes enceintes ou allaitantes, à d'autres femmes pour ce qui touche à la reproduction, ou à d'autres embryons, fœtus ou enfants; et

iii) l'essai clinique ne présente qu'un risque minime et une contrainte minime pour la femme enceinte ou allaitante concernée ou pour son embryon, son fœtus ou l'enfant après sa naissance;

c) lorsque des recherches sont menées sur des femmes allaitantes, il convient de veiller en particulier à éviter tout effet néfaste sur la santé de l'enfant; et

d) aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé à la participante, hormis une compensation pour les frais et pertes de revenus directement liés à la participation à l'essai clinique.

Article 34

Mesures nationales supplémentaires

Les États membres peuvent maintenir des mesures supplémentaires concernant les personnes qui accomplissent un service militaire obligatoire, les personnes privées de liberté, les personnes qui, en raison d'une décision de justice, ne peuvent participer à des essais cliniques ou les personnes placées dans des établissements d'hébergement et de soins.

▼B

Article 35

Essais cliniques dans des situations d'urgence

1. Par dérogation à l'article 28, paragraphe 1, points b) et c), à l'article 31, paragraphe 1, points a) et b), et à l'article 32, paragraphe 1, points a) et b), le consentement éclairé pour participer à un essai clinique peut être obtenu et des informations sur l'essai clinique peuvent être communiquées après la décision d'inclure le participant dans l'essai clinique à condition que cette décision soit prise au moment de la première intervention sur le participant, conformément au protocole de cet essai clinique et pour autant que toutes les conditions suivantes soient réunies:

a) en raison de l'urgence de la situation, causée par une condition médicale soudaine qui met sa vie en danger ou par toute autre condition médicale grave et soudaine, le participant n'est pas en mesure de fournir au préalable son consentement éclairé et de recevoir des informations préalables sur l'essai clinique;

b) il y a des raisons scientifiques de penser que la participation à l'essai clinique sera à même de produire un bénéfice direct pertinent sur le plan clinique pour le participant, entraînant une amélioration mesurable sur le plan médical, susceptible d'alléger les souffrances et/ou d'améliorer la santé du participant ou le diagnostic de sa condition;

c) il est impossible, dans le temps imparti pour instituer le traitement, de fournir toutes les informations préalables au représentant désigné légalement du participant et d'obtenir le consentement éclairé préalable de ce dernier;

d) l'investigateur certifie qu'il n'a pas connaissance d'objections à la participation à l'essai clinique préalablement exprimées par le participant;

e) l'essai clinique se rapporte directement à la condition médicale du participant en raison de laquelle il est impossible, dans le temps imparti pour instituer le traitement, d'obtenir au préalable le consentement éclairé du participant ou de son représentant désigné légalement et de communiquer les informations préalables et l'essai clinique est d'une nature telle qu'il ne peut avoir lieu que dans des situations d'urgence;

f) l'essai clinique comporte un risque minimal, et impose une contrainte minimale pour le participant, par rapport au traitement standard de la condition dont il est atteint.

2. À la suite d'une intervention conformément au paragraphe 1, le consentement éclairé est sollicité conformément à l'article 29 pour poursuivre la participation de l'intéressé à l'essai clinique et les informations sur l'essai clinique sont communiquées conformément aux exigences suivantes:

a) en ce qui concerne les participants incapables et les mineurs, l'investigateur sollicite le consentement éclairé de leurs représentants désignés légalement sans retard injustifié et les informations visées à l'article 29, paragraphe 2, sont communiquées au participant et à son représentant désigné légalement dans les plus brefs délais;

b) en ce qui concerne les autres participants, l'investigateur sollicite sans retard injustifié le consentement éclairé du participant ou de son représentant désigné légalement, selon ce qui est le plus rapide, et les informations visées à l'article 29, paragraphe 2, sont communiquées dans les plus brefs délais au participant ou à son représentant désigné légalement, selon ce qui est le plus rapide.

▼B

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

3. Lorsque le participant ou, le cas échéant, son représentant désigné légalement ne consent pas, il est informé de son droit de s'opposer à l'utilisation des données recueillies dans le cadre de l'essai clinique.

CHAPITRE VI

DÉBUT, FIN, ARRÊT TEMPORAIRE ET ARRÊT ANTICIPÉ D'UN ESSAI CLINIQUE

Article 36

Notification du début d'un 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 par l'intermédiaire du portail de l'Union.

La notification est effectuée dans un délai de quinze 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 première visite du premier participant en rapport avec ledit État membre par l'intermédiaire du portail de l'Union.

Cette notification est effectuée dans un délai de quinze jours à compter de la première visite du premier participant en rapport avec l'État membre concerné.

3. Le promoteur notifie à chaque État membre concerné la fin du recrutement des participants à un essai clinique dans ledit État membre par l'intermédiaire du portail de l'Union.

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

Article 37

Fin, arrêt temporaire et arrêt anticipé d'un essai clinique et transmission des résultats

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

La notification est effectuée dans un délai de quinze 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 d'un essai clinique dans tous les États membres concernés par l'intermédiaire du portail de l'Union.

La notification est effectuée dans un délai de quinze jours à compter de la fin de l'essai clinique dans le dernier État membre concerné.

▼B

3. Le promoteur notifie à chaque État membre concerné la fin d'un essai clinique dans tous les États membres concernés et dans tous les pays tiers où l'essai clinique a été mené par l'intermédiaire du portail de l'Union.

La notification est effectuée dans un délai de quinze jours à compter de la fin de l'essai clinique dans le dernier des États membres concernés et dans les pays tiers où l'essai clinique a été mené.

4. Quels que soient les résultats d'un essai clinique, dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique dans tous les États membres concernés, le promoteur transmet un résumé des résultats de l'essai clinique à la base de données de l'Union. Le contenu de ce résumé figure à l'annexe IV.

Il est accompagné d'un résumé écrit d'une manière compréhensible pour les personnes profanes. Le contenu de ce résumé figure à l'annexe V.

Toutefois, si, pour des raisons scientifiques détaillées dans le protocole, 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 justification.

Outre le résumé des résultats, lorsque l'essai clinique a été mené dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour un médicament expérimental, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché transmet à la base de données de l'Union le rapport d'étude clinique dans un délai de trente jours après la date à laquelle l'autorisation de mise sur le marché a été accordée, la procédure relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché a été achevée ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché a retiré la demande.

Pour les cas où le promoteur décide librement de partager des données brutes, la Commission fournit des orientations concernant le format et les modalités de partage de ces données.

5. Tout arrêt temporaire d'un essai clinique dans l'ensemble des États membres concernés pour des raisons n'ayant pas d'incidence sur le rapport bénéfice/risque est notifié par le promoteur à chaque État membre concerné par l'intermédiaire du portail de l'Union.

La notification est effectuée dans un délai de quinze jours à compter de l'arrêt temporaire de l'essai clinique dans tous les États membres concernés et comprend les motifs d'une telle action.

6. Lorsqu'un essai clinique qui a été temporairement arrêté, tel qu'il est visé au paragraphe 5, redémarre, le promoteur le notifie à chaque État membre concerné par l'intermédiaire du portail de l'Union.

La notification est effectuée dans un délai de quinze jours à compter du redémarrage de l'essai clinique temporairement arrêté dans tous les États membres concernés.

7. Si un essai clinique qui a été temporairement arrêté ne redémarre pas dans un délai de deux ans, la date d'expiration de ce délai ou la date de la décision du promoteur de ne pas redémarrer l'essai clinique, la moins tardive de ces deux dates étant retenue, est réputée être la date de la fin de l'essai clinique. En cas d'arrêt anticipé de l'essai clinique, la date d'arrêt anticipé est considérée comme la date de la fin de l'essai clinique.

▼B

Dans le cas d'un arrêt anticipé de l'essai clinique motivé par des raisons qui n'affectent pas le rapport bénéfice/risque, le promoteur informe chaque État membre concerné, par l'intermédiaire du portail de l'Union, des raisons justifiant une telle action et, le cas échéant, des mesures de suivi des participants.

8. Sans préjudice du paragraphe 4, si le protocole de l'essai clinique prévoit une analyse intermédiaire des données avant la fin de l'essai clinique 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 dans un délai d'un an à compter de la date de l'analyse intermédiaire des données.

Article 38

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

1. Aux fins du présent règlement, l'arrêt temporaire ou l'arrêt anticipé d'un essai clinique dû à une modification du rapport bénéfice/risque est notifié aux États membres concernés par l'intermédiaire du portail de l'Union.

La notification est effectuée sans retard indu et au plus tard dans un délai de quinze jours à compter de la date de l'arrêt temporaire ou de l'arrêt anticipé. Elle présente les raisons ayant motivé une telle action et précise les mesures de suivi.

2. Le redémarrage de l'essai clinique à la suite d'un arrêt temporaire visé au paragraphe 1 est réputé être une modification substantielle soumise à la procédure d'autorisation définie au chapitre III.

Article 39

Mise à jour du contenu du résumé des résultats et du résumé à destination des personnes profanes

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués en conformité avec l'article 89 afin de modifier les annexes IV et V dans le but de les adapter au progrès technique ou de tenir compte de l'évolution de la réglementation internationale dans le domaine des essais cliniques à laquelle l'Union ou les États membres sont associés.

CHAPITRE VII

NOTIFICATIONS DE SÉCURITÉ DANS LE CADRE D'UN ESSAI CLINIQUE

Article 40

Base de données électronique pour les notifications de sécurité

1. L'Agence européenne des médicaments établie par le règlement (CE) n° 726/2004 (ci-après dénommée «Agence») constitue et tient à jour une base de données électronique pour les notifications prévues aux articles 42 et 43. Cette base de données constitue un module de la base de données visée à l'article 24 du règlement (CE) n° 726/2004 (ci-après dénommée «base de données Eudravigilance»).

▼B

2. L'Agence élabore, en collaboration avec les États membres, un formulaire standard en ligne structuré pour la notification par les promoteurs de suspicions d'effets indésirables graves et inattendus à la base de données visée au paragraphe 1.

Article 41

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

1. L'investigateur enregistre les événements indésirables ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité, les documente et les notifie au promoteur conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole.

2. L'investigateur enregistre tous les événements indésirables et les documente, sauf disposition contraire dans le protocole. L'investigateur informe le promoteur de tous les événements indésirables graves survenant chez les participants qu'il a traités dans le cadre de l'essai clinique, sauf dispositions contraires dans le protocole.

L'investigateur notifie les événements indésirables graves au promoteur, sans retard indu et au plus tard dans un délai maximal de vingt-quatre heures après avoir eu connaissance des événements, à moins que, pour certains événements indésirables graves, le protocole ne stipule qu'aucune notification immédiate n'est requise. Le cas échéant, l'investigateur transmet un rapport de suivi au promoteur afin de lui permettre d'évaluer si l'événement indésirable grave a une incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'essai clinique.

3. Le promoteur tient un registre détaillé de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par l'investigateur.

4. Si l'investigateur prend connaissance d'un événement indésirable grave, dont on suspecte qu'il a un lien de causalité avec le médicament expérimental, survenant après la fin de l'essai clinique chez un participant qu'il a traité, il en informe le promoteur sans retard indu.

Article 42

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

1. Le promoteur d'un essai clinique conduit dans au moins un État membre notifie par voie électronique et sans délai à la base de données visée à l'article 40, paragraphe 1, toutes les informations pertinentes sur des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus suivantes:

a) toutes les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus à des médicaments expérimentaux survenant dans le cadre dudit essai clinique, qu'elles soient survenues sur un site d'essai clinique dans l'Union ou dans un pays tiers;

b) toutes les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus liées à la même substance active, quels que soient sa forme pharmaceutique et son dosage ou l'indication étudiée, dans des médicaments expérimentaux utilisés dans l'essai clinique, survenues au cours d'un essai clinique conduit exclusivement dans un pays tiers, si ledit essai clinique est promu:

▼B

i) par ledit promoteur; ou

ii) par un autre promoteur qui appartient à la même société mère que le promoteur de l'essai clinique ou qui développe un médicament conjointement avec le promoteur de l'essai clinique sur la base d'un accord formel. À ces fins, la fourniture du médicament expérimental ou d'informations sur des questions de sécurité à un futur titulaire potentiel d'une autorisation de mise sur le marché ne peut être considérée comme un développement conjoint; et

c) toutes les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus liés à des médicaments expérimentaux, se produisant chez tout participant à l'essai clinique, qui sont identifiées par le promoteur ou qui sont portées à son attention après la fin de l'essai clinique.

2. Le délai de notification à l'Agence des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus par le promoteur tient compte de la gravité de l'effet, et est le suivant:

a) dans le cas d'une suspicion d'effets indésirables graves et inattendus ayant entraîné la mort ou mettant en danger la vie du participant, dans les plus brefs délais et, en tout état de cause, au plus tard sept jours après la prise de connaissance de l'effet par le promoteur;

b) dans le cas de suspicions d'effets indésirables graves et inattendus n'ayant pas entraîné la mort ou ne pouvant pas mettre en danger la vie du participant, au plus tard quinze jours après la prise de connaissance de l'effet par le promoteur;

c) dans le cas d'une suspicion d'effets indésirables graves et inattendus qui était initialement considérée comme n'ayant pas entraîné la mort ou n'ayant pas mis en danger la vie du participant mais qui s'avère entraîner la mort ou mettre en danger la vie du participant, dans les plus brefs délais et, en tout état de cause, au plus tard sept jours après la prise de connaissance par le promoteur du fait que l'effet entraîne la mort ou met en danger la vie du participant.

Si nécessaire, afin de respecter les délais de notification, le promoteur peut transmettre un premier rapport incomplet suivi d'un rapport complet, conformément à la section 2.4 de l'annexe III.

3. Si le promoteur, par manque de ressources, n'est pas en mesure de transmettre la notification à la base de données visée à l'article 40, paragraphe 1, et qu'il reçoit l'accord de l'État membre concerné, il peut la transmettre à l'État membre dans lequel la suspicion d'effets indésirables graves et inattendus est survenue. Cet État membre notifie la suspicion d'effets indésirables graves et inattendus conformément au paragraphe 1 du présent article.

Article 43

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

1. En ce qui concerne les médicaments expérimentaux autres que les placebos, le promoteur transmet à l'Agence, par l'intermédiaire de la base de données visée à l'article 40, paragraphe 1, un rapport annuel sur la sécurité de chaque médicament expérimental utilisé lors d'un essai clinique dont il est le promoteur.

2. Si l'essai clinique implique l'utilisation de plusieurs médicaments expérimentaux, le promoteur peut, si le protocole le prévoit, transmettre un seul rapport sur la sécurité pour tous les médicaments expérimentaux utilisés au cours de cet essai clinique.

▼B

3. Le rapport annuel visé au paragraphe 1 contient uniquement des données agrégées et anonymisées.

4. L'obligation visée au paragraphe 1 prend effet 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 44

Évaluation par les États membres

1. L'Agence transmet par voie électronique aux États membres concernés les informations notifiées conformément aux articles 42 et 43.

2. Les États membres coopèrent à l'évaluation de ces informations conformément aux articles 42 et 43. La Commission peut, par voie d'actes d'exécution, définir et modifier les règles régissant une telle coopération. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 88, paragraphe 2.

3. Le comité d'éthique responsable est associé à l'évaluation des informations visée aux paragraphes 1 et 2, si le droit de l'État membre concerné le prévoit.

Article 45

Aspects techniques

Les aspects techniques des notifications de sécurité effectuées conformément aux articles 41 à 44 figurent à l'annexe III. Lorsque cela s'avère nécessaire pour améliorer le niveau de protection des participants, la Commission est habilitée à adopter des actes délégués en conformité avec l'article 89 afin de modifier l'annexe III pour l'une des fins suivantes:

a) améliorer les informations relatives à la sécurité des médicaments;

b) adapter les exigences techniques au progrès technique;

c) tenir compte de l'évolution de la réglementation à l'échelle internationale dans le domaine des exigences de sécurité dans le cadre des essais cliniques, adoptée par des instances auxquelles l'Union ou les États membres participent.

Article 46

Notifications concernant les médicaments auxiliaires

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

▼B

CHAPITRE VIII

CONDUITE D'UN ESSAI CLINIQUE, SURVEILLANCE PAR LE PROMOTEUR, FORMATION ET EXPÉRIENCE, MÉDICAMENTS AUXILIAIRES

Article 47

Respect du protocole et des bonnes pratiques cliniques

Le promoteur d'un essai clinique et l'investigateur veillent à ce que l'essai clinique soit conduit conformément au protocole et aux principes des bonnes pratiques cliniques.

Sans préjudice de toute autre disposition du droit de l'Union ou des lignes directrices de la Commission, le promoteur et l'investigateur, lors de l'élaboration du protocole et de l'application du présent règlement et du protocole, tiennent également dûment compte des normes de qualité et des lignes directrices de la ICH en matière de bonnes pratiques cliniques.

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

Article 48

Suivi

Afin de vérifier que les droits, la sécurité et le bien-être des participants sont protégés, que les données notifiées sont fiables et robustes et que la conduite de l'essai clinique est conforme aux exigences du présent règlement, 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 d'une évaluation qui tient compte de l'ensemble des caractéristiques de l'essai clinique, y compris des caractéristiques suivantes:

a) si l'essai clinique est un essai clinique à faible niveau d'intervention;

b) l'objectif et la méthode de l'essai clinique; et

c) le degré de déviation par rapport à la pratique clinique normale.

Article 49

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 scientifiques et de l'expérience 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.

▼B

Article 50

Adéquation des sites d'essais cliniques

Les installations sont appropriées pour la conduite de l'essai clinique prévu, conformément aux exigences du présent règlement.

Article 51

Traçabilité, conservation, réexpédition et destruction des médicaments expérimentaux

1. Les médicaments expérimentaux sont traçables. Leur conservation, leur réexpédition et/ou leur destruction sont appropriées et proportionnées pour garantir la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique, en tenant compte, notamment, du fait que le médicament expérimental soit un médicament expérimental autorisé ou non ainsi que du fait qu'il s'agisse d'un essai clinique à faible niveau d'intervention, le cas échéant.

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

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

Article 52

Notifications de violations graves

1. Le promoteur informe les États membres concernés d'une violation grave du présent règlement ou de la version du protocole applicable au moment où la violation est commise par le biais du portail de l'Union sans retard indu, et au plus tard 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 d'un participant ou à la fiabilité et à la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique.

Article 53

Autres obligations de notification requises pour la sécurité des participants

1. Le promoteur notifie aux États membres concernés, par l'intermédiaire du portail de l'Union, 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 42. La notification est effectuée sans retard indu et au plus tard dans les quinze jours après que le promoteur a eu connaissance de l'événement.

2. Le promoteur communique aux États membres concernés, par l'intermédiaire du portail de l'Union, tous les rapports d'inspection des autorités de pays tiers relatifs à l'essai clinique. Lorsqu'un État membre concerné en fait la demande, le promoteur soumet une traduction du rapport ou de son résumé dans la langue officielle de l'Union indiquée dans la demande.

▼B

Article 54

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 notifie aux États membres concernés, par l'intermédiaire du portail de l'Union, l'événement et les mesures prises.

La notification est effectuée sans retard indu et au plus tard dans les sept jours suivant la date à laquelle les mesures ont été prises.

3. Le présent article ne préjuge pas des chapitres III et VII.

Article 55

Brochure pour l'investigateur

1. Le promoteur fournit à l'investigateur une brochure pour l'investigateur.

2. La brochure pour l'investigateur est mise à jour lorsque de nouvelles informations pertinentes sur la sécurité sont disponibles et est révisée par le promoteur une fois par an au moins.

Article 56

Enregistrement, traitement, gestion et archivage des informations

1. Toutes les informations cliniques sont enregistrées, traitées, gérées et archivées par le promoteur ou l'investigateur, selon le cas, de manière à pouvoir être notifiées, interprétées et vérifiées avec précision dans le respect de la confidentialité des informations et des données à caractères personnel relatives aux participants, conformément au droit 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 57

Dossier permanent de l'essai clinique

Le promoteur et l'investigateur conservent un dossier permanent de l'essai clinique. Celui-ci contient à tout moment les documents essentiels concernant l'essai clinique en question, qui permettent de contrôler la conduite d'un essai clinique et la qualité des données obtenues en tenant compte de l'ensemble des caractéristiques de l'essai clinique, notamment s'il s'agit d'un essai clinique à faible niveau d'intervention. Le dossier est facilement mis à la disposition des États membres et leur est directement accessible, sur demande.

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

▼B

Article 58

Archivage du dossier permanent de l'essai clinique

À moins que d'autres dispositions du droit de l'Union n'exigent une durée d'archivage plus longue, le promoteur et l'investigateur conservent le contenu du dossier permanent de l'essai clinique pour une période d'au moins vingt-cinq ans après la fin de l'essai clinique. 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 et leur être accessible, sur demande.

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 59

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 l'on ne peut raisonnablement exiger du promoteur qu'il utilise un médicament auxiliaire autorisé. Une justification sera jointe au protocole à cet effet.

3. Les États membres veillent à ce que les médicaments auxiliaires non autorisés puissent entrer sur leur territoire afin d'être utilisés dans le cadre d'un essai clinique conformément au paragraphe 2.

CHAPITRE IX

FABRICATION ET IMPORTATION DE MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX ET DE MÉDICAMENTS AUXILIAIRES

Article 60

Champ d'application du présent chapitre

Le présent chapitre s'applique à la fabrication et à l'importation de médicaments expérimentaux et de médicaments auxiliaires.

Article 61

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.

▼M1

Toutefois, l’importation en Irlande du Nord et, jusqu’au 31 décembre 2024, à Chypre, en Irlande et à Malte, de médicaments expérimentaux en provenance d’autres parties du Royaume-Uni n’est pas soumise à la possession d’une telle autorisation, pour autant que toutes les conditions suivantes soient remplies:

▼M1

a) les médicaments expérimentaux ont fait l'objet d'un certificat de libération des lots, soit dans l'Union, soit dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, afin de vérifier le respect des exigences énoncées à l'article 63, paragraphe 1;

b) les médicaments expérimentaux sont uniquement mis à la disposition des participants dans l'État membre dans lequel ces médicaments expérimentaux sont importés ou, s'ils sont importés en Irlande du Nord, sont uniquement mis à la disposition des participants en Irlande du Nord.

▼B

2. Pour obtenir l'autorisation visée au paragraphe 1, le demandeur répond aux exigences suivantes:

a) il dispose, pour la fabrication ou l'importation, de locaux, d'équipements techniques et d'infrastructures de contrôle appropriés et suffisants conformes aux exigences fixées dans le présent règlement;

b) il dispose, en permanence et sans interruption, des services d'au moins une personne qualifiée répondant aux conditions de qualification fixées à l'article 49, paragraphes 2 et 3, de la directive 2001/83/CE (ci-après dénommée «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 ou le site d'importation dans l'Union des médicaments expérimentaux ainsi que des renseignements précis sur la personne qualifiée.

4. Les articles 42 à 45, et l'article 46, point e), de la directive 2001/83/CE s'appliquent mutatis mutandis à l'autorisation visée au paragraphe 1.

5. Le paragraphe 1 ne s'applique à aucune des opérations suivantes:

a) le réétiquetage ou le reconditionnement 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 des hôpitaux, des centres de santé ou des cliniques participant au même essai clinique dans le même État membre;

b) la préparation de médicaments radiopharmaceutiques utilisés en tant que médicaments expérimentaux à visée diagnostique lorsque cette opération est effectuée 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 ladite opération, et si les médicaments expérimentaux sont destinés à être utilisés exclusivement dans des hôpitaux, des centres de santé ou des cliniques participant au même essai clinique dans le même État membre;

c) la préparation des médicaments visés à l'article 3, points 1 et 2, de la directive 2001/83/CE en vue de leur utilisation en tant que médicaments expérimentaux lorsque cette opération est effectuée dans des hôpitaux, des centres de santé ou des cliniques légalement autorisés dans l'État membre concerné à effectuer ladite opération, et si les médicaments expérimentaux sont destinés à être utilisés exclusivement dans des hôpitaux, des centres de santé ou des cliniques participant au même essai clinique dans le même État membre.

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 robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique. Ils soumettent les procédures à des inspections périodiques.

▼B

Article 62

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 63 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 63

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 robustesse des données cliniques obtenues lors de l'essai clinique (ci-après dénommées «bonnes pratiques de fabrication»). La Commission est habilitée à adopter des actes délégués en conformité avec l'article 89 afin de préciser les principes et les lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication et les modalités d'inspection destinées à garantir la qualité des médicaments expérimentaux, en tenant compte de la sécurité des participants ou de la fiabilité et de la robustesse des données, des progrès techniques et de l'évolution de la réglementation à l'échelle internationale à laquelle l'Union ou les États membres sont associés.

De plus, la Commission adopte et publie également des lignes directrices détaillées conformes à ces bonnes pratiques de fabrication et les révise lorsque cela s'avère nécessaire pour tenir compte du progrès technique et scientifique.

2. Le paragraphe 1 ne s'applique pas aux opérations visées à l'article 61, 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 paragraphe 1.

4. Les États membres veillent au respect des exigences du présent article au moyen d'inspections.

Article 64

Modification de médicaments expérimentaux autorisés

Les articles 61, 62 et 63 ne s'appliquent aux médicaments expérimentaux autorisés que si ces derniers font l'objet d'une modification ne relevant pas d'une autorisation de mise sur le marché.

Article 65

Fabrication de médicaments auxiliaires non autorisés

Lorsqu'un médicament auxiliaire n'est pas autorisé ou 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 conformément aux bonnes pratiques de fabrication visées à l'article 63, paragraphe 1, ou à une norme au moins équivalente pour garantir une qualité appropriée.

▼B

CHAPITRE X

ÉTIQUETAGE

Article 66

Médicaments expérimentaux non autorisés et médicaments auxiliaires non autorisés

1. Les informations suivantes figurent sur l'emballage externe et le conditionnement 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 le conditionnement primaire garantissent la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique, tout en tenant compte de la conception de l'essai clinique, du caractère expérimental ou auxiliaire du médicament et des caractéristiques particulières des médicaments, le cas échéant.

Les informations devant figurer sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire sont clairement lisibles.

La liste des informations devant figurer sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire figure à l'annexe VI.

Article 67

Médicaments expérimentaux autorisés et médicaments auxiliaires autorisés

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

a) conformément à l'article 66, 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 prévues dans le protocole l'exigent pour garantir la sécurité du participant ou la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors d'un essai clinique, des informations complémentaires concernant l'identification de l'essai clinique et de la personne de contact figurent sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire des médicaments expérimentaux autorisés. La liste des informations complémentaires inscrites sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire figure à la partie C de l'annexe VI.

Article 68

Médicaments radiopharmaceutiques utilisés en tant que médicaments expérimentaux ou en tant que médicaments auxiliaires à visée diagnostique

Les articles 66 et 67 ne s'appliquent pas aux médicaments radiopharmaceutiques utilisés en tant que médicaments expérimentaux à visée diagnostique ou en tant que médicaments auxiliaires à visée diagnostique.

▼B

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

Article 69

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 70

Actes délégués

La Commission est habilitée à adopter des actes délégués en conformité avec l'article 89 afin de modifier l'annexe VI dans le but de garantir la sécurité du participant ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors d'un essai clinique ou de tenir compte du progrès technique.

CHAPITRE XI

PROMOTEUR ET INVESTIGATEUR

Article 71

Promoteur

Un essai clinique peut avoir un ou plusieurs promoteurs.

Un promoteur peut déléguer, dans un contrat écrit, l'une quelconque ou l'ensemble de ses tâches à une personne, une entreprise, une institution ou une organisation. Une telle délégation ne préjuge pas de la responsabilité du promoteur, eu égard notamment à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données obtenues dans le cadre de l'essai clinique.

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

Article 72

Copromotion

1. Sans préjudice de l'article 74, 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 écrit 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 solidairement responsables de la désignation:

a) d'un promoteur chargé du respect des obligations du promoteur au cours des procédures d'autorisation établies aux chapitres II et III;

▼B

b) d'un promoteur chargé d'être un point de contact pour recevoir toutes les questions posées par les participants, les investigateurs ou tout État membre concerné au sujet de l'essai clinique et d'y répondre;

c) d'un promoteur chargé d'appliquer les mesures prises conformément à l'article 77.

Article 73

Investigateur principal

Un investigateur principal veille à la conformité d'un essai clinique sur un site d'essai clinique avec les exigences du présent règlement.

L'investigateur principal assigne des missions aux membres de l'équipe d'investigateurs d'une manière qui ne compromet ni la sécurité des participants ni la fiabilité et la robustesse des données obtenues dans le cadre de l'essai clinique sur ledit site d'essai clinique.

Article 74

Représentant légal du promoteur dans l'Union

1. Si le promoteur d'un essai clinique n'est pas établi dans l'Union, il s'assure qu'une personne physique ou morale est établie dans l'Union en tant que son représentant légal. Ce représentant légal est chargé de garantir le respect des obligations incombant au promoteur au titre du présent règlement et est le destinataire de toutes les communications adressées au promoteur conformément au présent règlement. Toute communication avec le représentant légal vaut communication avec le promoteur.

2. Les États membres peuvent choisir de ne pas appliquer le paragraphe 1 du présent article en ce qui concerne les essais cliniques devant être conduits uniquement sur leur territoire ou sur leur territoire et sur le territoire d'un pays tiers, à condition qu'ils s'assurent que le promoteur établit au moins une personne de contact sur leur territoire pour l'essai clinique concerné, qui est le destinataire de toutes les communications adressées au promoteur conformément au présent règlement.

3. Pour ce qui concerne les essais cliniques devant être conduits dans plusieurs États membres, tous ces États membres peuvent choisir de ne pas appliquer le paragraphe 1, à condition qu'ils s'assurent que le promoteur établit au moins une personne de contact dans l'Union pour l'essai clinique concerné, qui est le destinataire de toutes les communications adressées au promoteur conformément au présent règlement.

Article 75

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.

▼B

CHAPITRE XII

COMPENSATION DE DOMMAGES

Article 76

Compensation de dommages

1. Les États membres veillent à ce que des systèmes de compensation de tout dommage que subirait un participant en raison de sa participation à un essai clinique conduit sur leur territoire soient en place sous la forme d'une assurance, d'une garantie ou de dispositions similaires, qui sont équivalentes pour ce qui est de leur finalité et adaptées à la nature et à l'ampleur du risque.

2. Le promoteur et l'investigateur ont recours au système visé au paragraphe 1 sous la forme appropriée pour l'État membre concerné où l'essai clinique est conduit.

3. Les États membres n'exigent pas un recours supplémentaire au système visé au paragraphe 1 de la part du promoteur pour des essais cliniques à faible niveau d'intervention si d'éventuels dommages qui pourraient être subis par un participant en raison de l'utilisation du médicament expérimental conformément au protocole de l'essai clinique en question sur le territoire dudit État membre sont couverts par un système de compensation déjà en place.

CHAPITRE XIII

SURVEILLANCE DES ÉTATS MEMBRES, INSPECTIONS ET CONTRÔLES DE L'UNION

Article 77

Mesures correctives à prendre par les États membres

1. Si un État membre concerné a des raisons justifiées d'estimer que les exigences fixées dans le présent règlement ne sont plus respectées, il peut prendre les mesures suivantes sur son territoire:

a) révoquer l'autorisation d'un essai clinique;

b) suspendre un essai clinique;

c) demander au promoteur de modifier tout aspect de l'essai clinique.

2. Avant de prendre les mesures visées au paragraphe 1, l'État membre, sauf lorsqu'une action immédiate s'impose, demande l'avis du promoteur et/ou de l'investigateur. Cet avis lui est transmis dans un délai de sept jours.

3. L'État membre concerné, immédiatement après avoir pris une mesure visée au paragraphe 1, informe tous les États membres concernés par l'intermédiaire du portail de l'Union.

4. Chaque État membre concerné peut consulter les autres États membres concernés avant de prendre les mesures visées au paragraphe 1.

▼B

Article 78

Inspections des États membres

1. Les États membres désignent 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, sur son territoire ou dans un pays tiers, une inspection portant sur un ou plusieurs essais cliniques conduits dans plus d'un État membre concerné, il notifie, par l'intermédiaire du portail de l'Union, son intention aux autres États membres concernés, à la Commission et à l'Agence, et leur transmet les résultats de l'inspection.

4. Les promoteurs non commerciaux peuvent être dispensés du paiement des éventuelles redevances d'inspection.

5. Afin de faire un usage efficace des ressources et d'éviter les doublons, l'Agence coordonne la coopération entre les États membres concernés relative aux inspections menées dans des États membres et 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.

6. 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 de l'entité inspectée et du promoteur de l'essai clinique concerné et le transmet par l'intermédiaire du portail de l'Union.

7. La Commission précise, par voie d'actes d'exécution, les modalités des procédures d'inspection, y compris les exigences de qualification et de formation des inspecteurs, par voie d'actes d'exécution. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 88, paragraphe 2.

Article 79

Contrôles 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 du point 8 de l'introduction et des principes généraux figurant à l'annexe I 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 5, du présent règlement.

2. Les contrôles de l'Union visés au paragraphe 1, point a), sont organisés en coopération avec les États membres concernés.

En coopération avec les États membres, la Commission élabore un programme pour les types de contrôles de l'Union visés au paragraphe 1, points b) et c).

▼B

La Commission établit un rapport sur les constatations faites lors de chaque contrôle de l'Union effectué. Ces rapports contiennent, le cas échéant, des recommandations. La Commission soumet ces rapports par l'intermédiaire du portail de l'Union.

CHAPITRE XIV

INFRASTRUCTURE INFORMATIQUE

Article 80

Portail de l'Union

L'Agence, en collaboration avec les États membres et la Commission, met en place et gère un portail au niveau de l'Union qui constitue un point d'entrée unique pour la transmission de données et d'informations relatives aux essais cliniques conformément au présent règlement. Le portail de l'Union, de technologie avancée, est d'utilisation conviviale pour éviter tout travail superflu.

Les données et informations transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union sont archivées dans la base de données de l'Union.

Article 81

Base de données de l'Union

1. L'Agence, en collaboration avec les États membres et la Commission, met en place et gère une base de données au niveau de l'Union. L'Agence est considérée comme responsable du traitement pour la base de données de l'Union et est chargée d'éviter les doubles emplois inutiles entre cette dernière et les bases de données EudraCT et Eudravigilance.

La base de données de l'Union contient les données et informations transmises conformément au présent règlement.

La base de données de l'Union attribue un numéro UE d'essai unique à chaque essai clinique. Le promoteur fait référence à ce numéro UE d'essai dans toute transmission ultérieure relative à cet essai clinique ou visant celui-ci.

2. La base de données de l'Union est créée pour favoriser la coopération entre les autorités compétentes des États membres concernés dans la mesure nécessaire à l'application du présent règlement et pour permettre la recherche d'essais cliniques spécifiques. Elle facilite également la communication entre les promoteurs et les États membres concernés et permet aux promoteurs de se référer à des demandes antérieures d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle. Elle permet, en outre, aux citoyens de l'Union d'avoir accès aux informations cliniques sur les médicaments. À cette fin, toutes les données consignées dans la base de données de l'Union le sont sous une forme facilement consultable, toutes les données apparentées sont regroupées au moyen du numéro UE d'essai et des hyperliens sont prévus pour relier les données et les documents apparentés qui sont consignés dans la base de données de l'Union et d'autres bases de données gérées par l'Agence.

3. La base de données de l'Union soutient l'enregistrement et la soumission, dans le dictionnaire de l'Union des médicaments et des substances actives contenu dans la base de données Eudravigilance, de toutes les données sur des médicaments n'ayant pas reçu d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union et de substances qui ne sont pas autorisées en tant que composant d'un médicament au sein de l'Union,

▼B

qui sont nécessaires à la mise à jour de ce dictionnaire. À cet effet, et dans le but de permettre au promoteur de renvoyer à des demandes précédentes, un numéro UE de médicament est attribué à chaque médicament n'ayant pas reçu d'autorisation de mise sur le marché et un code UE de substance active est attribué à chaque nouvelle substance active n'ayant pas été autorisée auparavant en tant que composant d'un médicament au sein de l'Union. Cette attribution se fait avant ou pendant la soumission de la demande d'autorisation du premier essai clinique faisant intervenir ce médicament ou cette substance active conformément au présent règlement. Ces numéros sont mentionnés dans toutes les demandes ou modifications ultérieures d'essais cliniques.

Les données soumises conformément au premier alinéa, décrivant les médicaments et les substances actives, sont conformes aux normes de l'Union et aux normes internationales relatives à l'identification des médicaments et des substances actives. Lorsqu'un médicament expérimental disposant déjà d'une autorisation de mise sur le marché au sein de l'Union et/ou une substance active entrant dans la composition d'un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché au sein de l'Union doivent être utilisés dans un essai clinique, le numéro de médicament et/ou le code de substance active pertinents sont mentionnés dans la demande portant sur cet essai clinique.

4. La base de données de l'Union est accessible au public sauf si, pour tout ou partie des données et informations qu'elle contient, il convient d'en préserver la confidentialité pour l'un des motifs suivants:

a) la protection des données à caractère personnel conformément au règlement (CE) n° 45/2001;

b) la protection d'informations confidentielles à caractère commercial, notamment en tenant compte du statut de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, à moins qu'un intérêt public supérieur ne justifie la divulgation;

c) la protection de communications confidentielles entre des États membres concernant l'élaboration du rapport d'évaluation;

d) la surveillance effective de la conduite d'un essai clinique par des États membres.

5. Sans préjudice du paragraphe 4, à moins qu'un intérêt public supérieur ne justifie la divulgation, les informations contenues dans le dossier de demande ne sont pas accessibles au public avant qu'une décision ne soit prise quant à l'essai clinique.

6. La base de données de l'Union ne contient des données à caractère personnel que dans la mesure nécessaire aux fins du paragraphe 2.

7. Aucune donnée à caractère personnel sur les participants n'est accessible au public.

8. L'interface utilisateur de la base de données de l'Union est disponible dans toutes les langues officielles de l'Union.

9. Le promoteur actualise en permanence les informations contenues dans la base de données de l'Union 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 concernés.

10. L'Agence, 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

▼B

aux données le concernant ainsi que son droit d'obtenir la rectification ou la suppression de données inexactes ou incomplètes. Dans le cadre de leurs responsabilités respectives, l'Agence, 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 au droit applicable. Les données sont corrigées ou supprimées dès que possible et au plus tard soixante jours suivant la demande du participant concerné.

Article 82

Fonctionnement du portail et de la base de données de l'Union

1. L'Agence, en collaboration avec les États membres et la Commission, définit les spécifications fonctionnelles du portail et de la base de données de l'Union et établit le calendrier de leur mise en œuvre.

2. Le conseil d'administration de l'Agence, sur la base d'un rapport d'audit indépendant, informe la Commission lorsqu'il a vérifié que le portail et la base de données de l'Union sont pleinement opérationnels et que les systèmes correspondent aux spécifications fonctionnelles définies conformément au paragraphe 1.

3. La Commission, lorsqu'elle estime que les conditions visées au paragraphe 2 sont remplies, publie un avis à cet effet au *Journal officiel de l'Union européenne*.

CHAPITRE XV

COOPÉRATION ENTRE ÉTATS MEMBRES

Article 83

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 visé au paragraphe 1 à la Commission. Celle-ci publie une liste des points de contact nationaux.

Article 84

Soutien de l'Agence et de la Commission

L'Agence apporte son soutien à la coopération des États membres dans le cadre des procédures d'autorisation énoncées aux chapitres II et III du présent règlement, en gérant et en mettant à jour le portail et la base de données de l'Union, conformément à l'expérience acquise pendant la mise en œuvre du présent règlement.

La Commission apporte son soutien à la coopération des États membres visée à l'article 44, paragraphe 2.

Article 85

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 83.

▼B

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 84, second alinéa.

c) élaborer des recommandations sur les critères relatifs à la sélection d'un État membre rapporteur.

3. Le GCEC est présidé par un représentant de la Commission.

4. Le GCEC se réunit à intervalles réguliers et chaque fois que la situation l'exige, à la demande de la Commission ou d'un État membre. Les points à l'ordre du jour de la réunion sont inscrits à la demande de la Commission ou d'un État membre.

5. Le secrétariat est assuré par la Commission.

6. Le GCEC adopte son règlement intérieur. Ce règlement intérieur est rendu public.

CHAPITRE XVI

REDEVANCES

Article 86

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 la base du principe de couverture des coûts. Les États membres peuvent instaurer des redevances réduites pour les essais cliniques non commerciaux.

Article 87

Un paiement par activité et par État membre

Un État membre ne réclame pas, pour une évaluation visée aux chapitres II et III, de paiements multiples aux différents organismes participant à cette évaluation.

CHAPITRE XVII

ACTES D'EXÉCUTION ET ACTES DÉLÉGUÉS

Article 88

Comité

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments à usage humain institué par la directive 2001/83/CE. Ledit comité est 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 le comité n'émet aucun avis, la Commission n'adopte pas le projet d'acte d'exécution et l'article 5, paragraphe 4, troisième alinéa, du règlement (UE) n° 182/2011 s'applique.

▼B

Article 89

Exercice de la délégation

1. Le pouvoir d'adopter des actes délégués conféré à la Commission est soumis aux conditions fixées au présent article.

2. Le pouvoir d'adopter des actes délégués visé aux articles 27, 39, 45, à l'article 63, paragraphe 1, et à l'article 70 est conféré à la Commission pour une période de cinq ans à partir de la date visée à l'article 99, second alinéa. La Commission élabore un rapport relatif à la délégation de pouvoir au plus tard six mois avant la fin de la période de cinq ans. La délégation de pouvoir est tacitement prorogée pour des périodes d'une durée identique, sauf si le Parlement européen ou le Conseil s'oppose à cette prorogation trois mois au plus tard avant la fin de chaque période.

3. La délégation de pouvoir visée aux articles 27, 39, 45, à l'article 63, paragraphe 1, et à l'article 70 peut être révoquée à tout moment par le Parlement européen ou le Conseil. La décision de révocation met fin à la délégation de pouvoir qui y est précisée. La révocation prend effet le jour suivant celui de la publication de ladite décision au *Journal officiel de l'Union européenne* ou à une date ultérieure qui est précisée dans ladite décision. Elle ne porte pas atteinte à la validité des actes délégués déjà en vigueur.

4. Aussitôt qu'elle adopte un acte délégué, la Commission le notifie au Parlement européen et au Conseil simultanément.

5. Un acte délégué adopté en vertu des articles 27, 39, 45, de l'article 63, paragraphe 1, et de l'article 70 n'entre en vigueur que si le Parlement européen ou le Conseil n'a pas exprimé d'objection dans un délai de deux mois à compter de la notification de cet 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 de leur intention de ne pas exprimer d'objection. Ce délai est prolongé de deux mois à l'initiative du Parlement européen ou du Conseil.

CHAPITRE XVIII

DISPOSITIONS DIVERSES

Article 90

Exigences spécifiques à des groupes particuliers de médicaments

Le présent règlement n'a pas d'incidence sur l'application du droit national interdisant ou limitant l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines ou animales, ou la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant en de telles cellules ou issus de celles-ci, ou de médicaments utilisés en tant qu'abortifs, ou de médicaments contenant des stupéfiants au sens des conventions internationales en vigueur en la matière telles que la convention unique sur les stupéfiants de 1961 des Nations unies. Les États membres communiquent le droit national applicable à la Commission.

Aucun essai clinique de thérapie génique aboutissant à des modifications de l'identité génétique germinale du participant ne peut être conduit.

▼B

Article 91

Lien avec d'autres actes législatifs de l'Union

Le présent règlement est sans préjudice des directives du Conseil 97/43/Euratom ([1]) et 96/29/Euratom ([2]) ainsi que des directives du Parlement européen et du Conseil 2001/18/CE ([3]), 2004/23/CE ([4]), 2002/98/CE ([5]), 2010/53/CE ([6]) et 2009/41/CE ([7]).

Article 92

Médicaments expérimentaux et autres médicaments et actes 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, des médicaments auxiliaires, des dispositifs médicaux utilisés pour leur administration et des actes spécifiquement requis par le protocole ne sont pas supportés par le participant, à moins que le droit de l'État membre concerné n'en dispose autrement.

Article 93

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 en vertu du présent règlement.

([1]) Directive 97/43/Euratom du Conseil du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales, remplaçant la directive 84/466/Euratom (JO L 180 du 9.7.1997, p. 22).

([2]) Directive 96/29/Euratom du Conseil du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants (JO L 159 du 29.6.1996, p. 1).

([3]) Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil (JO L 106 du 17.4.2001, p. 1).

([4]) Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains (JO L 102 du 7.4.2004, p. 48).

([5]) Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE (JO L 33 du 8.2.2003, p. 30).

([6]) Directive 2010/53/UE du Parlement européen et du Conseil du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation (JO L 207 du 6.8.2010, p. 14).

([7]) Directive 2009/41/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (JO L 125 du 21.5.2009, p. 75).

▼B

Article 94

Sanctions

1. Les États membres déterminent le régime des sanctions applicables en cas de violation des dispositions du présent règlement et prennent toutes les mesures nécessaires pour garantir leur mise en œuvre. Ces sanctions sont effectives, proportionnées et dissuasives.

2. Les règles visées au paragraphe 1 s'appliquent, entre autres, aux infractions suivantes:

a) le non-respect des dispositions du présent règlement sur la communication d'informations destinées à être mises à la disposition du public dans la base de données de l'Union;

b) le non-respect des dispositions du présent règlement sur la sécurité des participants.

Article 95

Responsabilité civile et pénale

Le présent règlement est sans préjudice du droit national et de l'Union en matière de responsabilité civile et pénale d'un promoteur ou d'un investigateur.

CHAPITRE XIX

DISPOSITIONS FINALES

Article 96

Abrogation

1. La directive 2001/20/CE est abrogée à partir de la date visée à l'article 99, second alinéa.

2. 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 VII.

Article 97

Réexamen

Cinq ans après la date visée à l'article 99, second alinéa, puis tous les cinq ans, la Commission présente un rapport sur la mise en œuvre du présent règlement au Parlement européen et au Conseil. Ce rapport inclut une évaluation de l'impact de l'application du présent règlement sur le progrès scientifique et technologique, des informations complètes sur les différents types d'essais cliniques autorisés en vertu du présent règlement et les mesures requises pour maintenir la compétitivité de la recherche clinique européenne. La Commission présente, le cas échéant, une proposition législative basée sur ce rapport afin de mettre à jour les dispositions énoncées dans le présent règlement.

Article 98

Dispositions transitoires

1. Par dérogation à l'article 96, paragraphe 1, du présent règlement, lorsqu'une demande d'autorisation d'essai clinique est déposée avant la date visée à l'article 99, second alinéa, du présent règlement, en

▼B

vertu de la directive 2001/20/CE, l'essai clinique concerné continue de relever de ladite directive jusqu'à trois ans à compter de ladite date.

2. Par dérogation à l'article 96, paragraphe 1, du présent règlement, lorsqu'une demande d'autorisation d'essai clinique est déposée entre six mois à compter de la date de publication de la notice visée à l'article 82, paragraphe 3, du présent règlement et dix-huit mois à compter de la date de publication de ladite notice ou, si la publication de ladite notice intervient avant le 28 novembre 2015, si la demande d'autorisation est déposée entre le 28 mai 2016 et le 28 mai 2017, 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 ladite directive jusqu'à quarante-deux mois après la date de publication de la notice visée à l'article 82, paragraphe 3, du présent règlement ou, si cette publication intervient avant le 28 novembre 2015, jusqu'au 28 mai 2019.

Article 99

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 est applicable à compter de six mois après la publication de la notice visée à l'article 82, paragraphe 3, mais en aucun cas avant le 28 mai 2016.

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

▼B

ANNEXE I

DOSSIER DE DEMANDE INITIALE

A. INTRODUCTION ET PRINCIPES GÉNÉRAUX

1. Le cas échéant, le promoteur se réfère à toute demande antérieure. Si ces demandes ont été déposées par un autre promoteur, il y a lieu de transmettre l'accord écrit de ce dernier.

2. Lorsqu'un essai clinique a plusieurs promoteurs, le dossier de demande contient des informations détaillées sur les responsabilités qui incombent à chacun des promoteurs.

3. La demande est signée par le promoteur ou un représentant de celui-ci. Par cette signature, le promoteur confirme s'être assuré que:

   a) les informations fournies sont complètes;

   b) les documents joints représentent un état fidèle des informations disponibles;

   c) l'essai clinique doit être conduit conformément au protocole; et

   d) l'essai clinique doit être conduit conformément au présent règlement.

4. Le dossier de demande concernant une demande se limitant à la partie I du rapport d'évaluation visé à l'article 11 se limite aux sections B à J et Q de la présente annexe.

5. Sans préjudice de l'article 26, le dossier de demande concernant une demande limitée à la partie II du rapport d'évaluation visé à l'article 11 et le dossier de demande concernant une demande visée à l'article 14 se limitent aux sections K à R de la présente annexe.

B. LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT

6. La lettre d'accompagnement indique le numéro UE d'essai et le numéro universel de l'essai et attire l'attention sur toute caractéristique particulière de l'essai clinique.

7. Elle ne doit cependant pas nécessairement reproduire les informations figurant déjà dans le formulaire de demande de l'Union, sauf dans les cas suivants:

   a) si la population participant à l'essai clinique présente des caractéristiques spécifiques, tels des participants incapables de donner leur consentement éclairé, des mineurs et des femmes enceintes ou allaitantes;

   b) si l'essai clinique implique d'administrer pour la première fois une nouvelle substance active à des êtres humains;

   c) si des avis scientifiques sur l'essai clinique ou le médicament expérimental ont été rendus par l'Agence, un État membre ou un pays tiers;

   d) si l'essai clinique s'inscrit ou est destiné à s'inscrire dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) tel qu'il est défini au titre II, chapitre 3, du règlement (CE) n° 1901/2006 (si l'Agence a déjà publié une décision sur le PIP, la lettre d'accompagnement contient un lien vers la décision de l'Agence sur son site internet);

   e) si le médicament expérimental ou auxiliaire est un stupéfiant, une substance psychotrope ou un médicament radiopharmaceutique;

▼B

f) si le médicament expérimental consiste en un ou plusieurs organismes génétiquement modifiés ou en contient;

g) si le promoteur a obtenu la désignation comme médicament orphelin pour le médicament expérimental destiné au traitement d'une maladie orpheline;

h) une liste exhaustive, comprenant le statut réglementaire, de tous les médicaments expérimentaux et une liste de tous les médicaments auxiliaires; et

i) une liste des dispositifs médicaux devant faire l'objet d'une investigation dans le cadre de l'essai clinique mais ne faisant pas partie du ou des médicaments expérimentaux, accompagnée d'une déclaration précisant si les dispositifs médicaux disposent d'un marquage CE pour l'usage auquel ils sont destinés.

8. La lettre d'accompagnement précise où figurent, dans le dossier de demande, les informations énumérées au paragraphe 7.

9. La lettre d'accompagnement indique si le promoteur considère l'essai clinique comme un essai clinique à faible niveau d'intervention et contient une justification détaillée de cette affirmation.

10. La lettre d'accompagnement indique si la méthodologie de l'essai clinique requiert que des groupes de participants, plutôt que des participants individuels, soient répartis de manière à recevoir différents médicaments expérimentaux lors d'un essai clinique, et par conséquent si le consentement éclairé sera obtenu par des moyens simplifiés.

11. La lettre d'accompagnement indique l'emplacement dans le dossier de demande des informations nécessaires pour déterminer si un effet indésirable est à considérer comme une suspicion d'effet indésirable grave et inattendu, c'est-à-dire les informations de référence sur la sécurité.

12. Dans le cas d'un nouveau dépôt, la lettre d'accompagnement précise le numéro UE d'essai de la demande d'essai clinique précédente, met en évidence les modifications qui ont été effectuées par comparaison avec le dépôt précédent et, le cas échéant, expose la manière dont les éventuels problèmes non résolus lors du premier dépôt ont été traités.

C. FORMULAIRE DE DEMANDE DE L'UNION

13. Le formulaire de demande de l'Union, dûment complété.

D. PROTOCOLE

14. Le protocole décrit l'objectif, la conception, la méthodologie, les aspects statistiques, la finalité et l'organisation de l'essai clinique.

15. Le protocole est identifié par:

a) le titre de l'essai clinique;

b) le numéro UE d'essai;

c) le numéro de code de protocole du promoteur, spécifique à toutes les versions du protocole (le cas échéant);

d) la date et le numéro de version, lesquels seront mis à jour lorsqu'il sera modifié;

e) un titre ou un intitulé court attribué au protocole; et

f) le nom et l'adresse du promoteur, ainsi que le nom et la fonction de son ou de ses représentants habilités à signer le protocole ou toute modification substantielle qui y est apportée.

▼B

16. Le protocole est rédigé, autant que possible, sous une forme facilement accessible et consultable, plutôt que sous forme d'images scannées.

17. Le protocole comprend au moins:

a) une déclaration selon laquelle l'essai clinique doit être conduit conformément au protocole, au présent règlement et aux principes des bonnes pratiques cliniques;

b) une liste exhaustive de tous les médicaments expérimentaux et de tous les médicaments auxiliaires;

c) un résumé des conclusions des études non cliniques qui sont susceptibles d'avoir une importance clinique et d'autres essais cliniques qui présentent un intérêt pour l'essai clinique;

d) un résumé des risques et des bénéfices connus et potentiels, y compris une évaluation des bénéfices et des risques attendus pour permettre une évaluation conformément à l'article 6; pour les participants à un essai clinique dans une situation d'urgence, les raisons scientifiques permettant de considérer que leur participation est susceptible de produire un bénéfice direct pertinent sur le plan clinique sont documentées;

e) lorsque les patients ont été impliqués dans la conception de l'essai clinique, une description des modalités de leur implication;

f) une description et une justification du dosage, de la posologie, de la voie et du mode d'administration ainsi que de la durée du traitement pour tous les médicaments expérimentaux et auxiliaires;

g) une déclaration indiquant si les médicaments expérimentaux et auxiliaires utilisés dans le cadre de l'essai clinique sont autorisés; dans l'affirmative, il est indiqué s'ils doivent être utilisés lors de l'essai clinique conformément aux conditions de leurs autorisations de mise sur le marché; et, s'ils ne sont pas autorisés, une justification est fournie pour l'utilisation de médicaments auxiliaires non autorisés dans le cadre de l'essai clinique;

h) une description des groupes et des sous-groupes de participants à l'essai clinique, y compris, le cas échéant, des groupes de participants ayant des besoins spécifiques, par exemple, l'âge, le sexe, la participation de volontaires sains, des participants atteints de maladies rares et ultra-rares;

i) des références aux publications et aux données qui sont pertinentes pour l'essai clinique et qui lui servent de support;

j) une analyse de la pertinence de l'essai clinique afin de permettre une évaluation conformément à l'article 6;

k) une description du type d'essai clinique qui doit avoir lieu et une analyse de la conception de l'essai (y compris un schéma de la conception, des procédures et des périodes de l'essai, s'il y a lieu);

l) une spécification des éventuels critères d'évaluation primaires et secondaires à mesurer au cours de l'essai clinique;

m) une description des mesures prises pour réduire au minimum le biais, y compris, s'il y a lieu, la randomisation et la procédure d'insu;

n) une description de la durée envisagée de la participation des participants ainsi que du déroulement et de la durée de toutes les périodes d'essai clinique, y compris le suivi, s'il y a lieu;

▼B

o) une définition claire et sans ambiguïté de la fin de l'essai concerné et, s'il ne s'agit pas de la date de la dernière visite du dernier participant, une indication de la date estimée de la fin de l'essai clinique et une justification de cette dernière;

p) une description des critères d'arrêt de certaines parties ou de l'ensemble de l'essai clinique;

q) les modalités de gestion des codes de randomisation pendant l'essai clinique et les procédures de levée de l'insu, s'il y a lieu;

r) une description des procédures d'identification des données considérées comme des données source et devant être inscrites directement dans les cahiers d'observation;

s) une description des dispositions prises pour se conformer aux règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques des participants à des essais cliniques, s'il y a lieu, à moins que celle-ci ne figure dans un document distinct;

t) une description des modalités adoptées en matière de traçabilité, de conservation, de destruction et de réexpédition des médicaments expérimentaux et des médicaments auxiliaires non autorisés, conformément à l'article 51;

u) une description des méthodes statistiques mises en œuvre, y compris, le cas échéant:

— la date de toute analyse intermédiaire envisagée et le nombre de participants à inclure prévus,

— les raisons du choix de la taille de l'échantillon,

— le calcul de la puissance statistique de l'essai clinique et la pertinence clinique,

— le niveau de significativité devant être utilisé,

— les critères d'arrêt de l'essai clinique,

— les procédures visant à prendre en compte des données manquantes, inutilisées et erronées et à notifier toute déviation par rapport au plan statistique initial, et

— la sélection des participants inclus dans les analyses;

v) une description des critères d'inclusion et de non-inclusion des participants, y compris les critères de retrait de participants du traitement ou de l'essai clinique;

w) une description des procédures relatives au retrait de participants du traitement ou de l'essai clinique, y compris les procédures relatives à la collecte de données concernant les participants qui se sont retirés du traitement ou de l'essai clinique, au remplacement de ces participants et à leur suivi;

x) une justification de l'inclusion de participants incapables de donner leur consentement éclairé ou d'autres populations particulières telles que des mineurs;

▼B

y) une justification de la répartition des participants par sexe et par âge et, si les individus d'un sexe ou d'un groupe d'âge spécifique ne sont pas inclus dans des essais cliniques ou sont sous-représentés dans ces derniers, une explication des raisons et une justification de ces critères de non-inclusion;

z) une description détaillée de la procédure de recrutement et de consentement éclairé, en particulier dans le cas où les participants sont incapables de donner leur consentement éclairé;

aa) une description des traitements, y compris les médicaments, qui sont ou non autorisés, avant ou pendant l'essai clinique;

ab) une description des procédures de responsabilité pour la fourniture et l'administration de médicaments aux participants, y compris le maintien de la procédure d'insu, le cas échéant;

ac) une description des procédures de surveillance de l'observance des participants, le cas échéant;

ad) une description des modalités de suivi de la conduite de l'essai clinique;

ae) une description des modalités de prise en charge des participants une fois leur participation à l'essai clinique terminée, lorsque des soins supplémentaires sont nécessaires du fait de leur participation à l'essai clinique et s'ils diffèrent des soins normalement attendus eu égard à leur condition médicale;

af) une spécification des paramètres d'efficacité et de sécurité ainsi que des méthodes et du calendrier relatifs à l'évaluation, à l'enregistrement et à l'analyse de ces paramètres;

ag) une description des enjeux éthiques liés à l'essai clinique s'ils n'ont pas été décrits ailleurs;

ah) une déclaration du promoteur (soit dans le protocole, soit dans un document distinct) confirmant que les investigateurs et les institutions associés à l'essai clinique doivent permettre le suivi, les audits et les inspections réglementaires de l'essai clinique, y compris la fourniture d'un accès direct aux données et aux documents de base;

ai) une description de la politique de publication;

aj) les raisons dûment motivées pour lesquelles le résumé des résultats des essais cliniques est soumis après plus d'un an;

ak) une description des dispositions prises pour se conformer aux 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 traitées;

al) une description des mesures qui seront appliquées pour garantir la confidentialité des informations et des données à caractère personnel des participants;

am) une description des mesures qui seront appliquées en cas d'atteinte à la sécurité des données, afin d'en atténuer les possibles effets préjudiciables.

▼B

18. Lorsqu'un essai clinique est conduit avec une substance active disponible dans l'Union 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.

19. En ce qui concerne la notification des événements indésirables, le protocole précise les catégories suivantes:

    a) les événements indésirables ou les résultats d'analyse de laboratoire anormaux qui sont déterminants pour les évaluations en matière de sécurité et que l'investigateur doit notifier au promoteur; et

    b) les événements indésirables graves que l'investigateur n'a pas besoin de signaler immédiatement au promoteur.

20. Le protocole décrit les procédures:

    a) selon lesquelles l'investigateur constate et enregistre les événements indésirables et notifie les événements indésirables pertinents au promoteur;

    b) selon lesquelles l'investigateur notifie au promoteur les événements indésirables graves qui ont été identifiés dans le protocole comme ne nécessitant pas de notification immédiate;

    c) selon lesquelles le promoteur notifie à la base de données EudraVigilance les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus; et

    d) le suivi des participants après des effets indésirables, y compris la nature et la durée du suivi.

21. Dans le cas où le promoteur a l'intention de transmettre un seul rapport de sécurité pour tous les médicaments expérimentaux utilisés au cours de l'essai clinique conformément à l'article 43, paragraphe 2, le protocole en indique les raisons.

22. 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.

23. Le protocole est accompagné, le cas échéant, de la charte du comité de surveillance indépendant.

24. Le protocole est accompagné d'un synopsis du protocole.

E. BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR (BI)

25. Une BI élaborée conformément à l'état des connaissances scientifiques et aux lignes directrices internationales est transmise.

26. L'objectif de la BI est de fournir aux investigateurs et aux autres personnes impliquées dans l'essai clinique des informations facilitant leur compréhension de la raison d'être des principaux points du protocole et pour 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.

27. Les informations fournies dans la BI sont présentées sous une forme concise, simple, objective, équilibrée et non promotionnelle, de telle sorte qu'un médecin ou un investigateur puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de l'essai clinique proposé en se basant sur le rapport bénéfice/risque. La BI est établie à

▼B

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 de l'utilisation en toute sécurité du médicament expérimental pendant l'essai clinique, et elle est présentée sous forme de résumés.

28. Si le médicament expérimental est autorisé et est utilisé conformément aux conditions de son autorisation de mise sur le marché, le résumé approuvé des caractéristiques du produit constitue la BI. Si les conditions d'utilisation pendant l'essai clinique sont différentes de celles autorisées, le résumé approuvé des caractéristiques du produit est complété par un résumé des données cliniques et non cliniques pertinentes étayant l'utilisation du médicament expérimental pendant l'essai clinique. Lorsque le médicament expérimental est identifié uniquement par sa substance active dans le protocole, le promoteur choisit un résumé approuvé 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.

29. Dans le cas d'un essai clinique multinational pour lequel le médicament à utiliser dans chaque État membre concerné est celui autorisé au niveau national, et si le résumé approuvé des caractéristiques du produit varie entre les États membres concernés, le promoteur choisit un résumé approuvé des caractéristiques du produit pour tout l'essai clinique. Ce résumé est celui qui est le mieux adapté pour garantir la sécurité des patients.

30. Si la BI n'est pas constituée d'un résumé approuvé des caractéristiques d'un produit, elle comporte une rubrique clairement identifiable intitulée «Informations de référence sur la sécurité». Conformément aux paragraphes 10 et 11 de l'annexe III, cette rubrique comprend des informations relatives au médicament expérimental et des informations permettant de déterminer les effets indésirables devant être considérés comme des effets indésirables attendus, ainsi que la fréquence et la nature de ces effets indésirables.

F. DOCUMENTS RELATIFS AU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) POUR LE MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL

31. En ce qui concerne les documents relatifs la conformité aux BPF, les principes énoncés ci-après s'appliquent.

32. Aucun document ne doit être transmis lorsque le médicament expérimental est autorisé et qu'il n'est pas modifié, qu'il soit ou non fabriqué dans l'Union.

33. Si 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, les documents suivants sont à transmettre:

    a) une copie de l'autorisation visée à l'article 61;

    b) un certificat établi par la personne qualifiée dans l'Union attestant que la fabrication est conforme à des BPF au moins équivalentes à celles en vigueur dans l'Union, sauf modalités particulières convenues aux termes d'un accord de reconnaissance mutuelle entre l'Union et des pays tiers.

34. Dans tous les autres cas, une copie de l'autorisation visée à l'article 61 est transmise.

35. Pour les opérations concernant les médicaments expérimentaux visées à l'article 61, paragraphe 5, qui ne sont pas soumises à une autorisation conformément à l'article 61, les documents attestant le respect des exigences fixées par l'article 61, paragraphe 6, sont transmis.

▼B

G. DOSSIER DU MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL (DME)

36. Le DME fournit des informations sur la qualité de tout médicament expérimental, sur sa fabrication et son contrôle ainsi que des données issues d'études non cliniques et de l'utilisation clinique du médicament.

1.1. **Données relatives au médicament expérimental**

Remarques liminaires

37. En ce qui concerne les données, le DME peut être remplacé par d'autres documents qui peuvent être présentés seuls ou avec un DME simplifié. Les détails de ce «DME simplifié» sont exposés dans la rubrique 1.2 «DME simplifié par référence à d'autres documents».

38. Chaque section du DME contient, au début, un sommaire détaillé et un glossaire.

39. Les informations fournies dans le DME sont concises. Le DME 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.

Données relatives à la qualité

40. Les données relatives à la qualité sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 3 du format du document technique commun de l'ICH.

Données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques

41. Le DME contient également des résumés des données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques pour tout médicament expérimental utilisé dans l'essai clinique conformément aux lignes directrices internationales. Il contient une liste de référence des études réalisées ainsi que des références bibliographiques appropriées. Le cas échéant, il est préférable de présenter les données sous forme de tableaux, accompagnés d'une brève description des principaux points marquants. Les résumés des études réalisées permettent d'évaluer l'adéquation de l'étude et de déterminer si celle-ci a été conduite selon un protocole acceptable.

42. Les données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 4 du format du document technique commun de l'ICH.

43. Le DME fournit une analyse critique des données, y compris en justifiant les omissions de données, et une évaluation de la sécurité du médicament dans le cadre de l'essai clinique proposé, plutôt qu'un résumé purement factuel des études effectuées.

44. Le DME comporte une déclaration sur le statut des bonnes pratiques de laboratoire ou des normes équivalentes, telles que visées à l'article 25, paragraphe 3.

45. La substance d'essai utilisée dans les études de toxicité est 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 est soumise aux contrôles nécessaires pour garantir cet aspect et ainsi étayer la validité de l'étude.

▼B

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

46. Les données relatives aux précédents essais cliniques et expériences chez l'homme sont présentées selon une structure logique, comme celle du module 5 du format du document technique commun de l'ICH.

47. Cette section fournit des résumés de toutes les données disponibles issues des précédents essais cliniques et expériences chez l'homme effectués avec les médicaments expérimentaux proposés.

Elle comporte également une déclaration de conformité des essais cliniques précédents aux bonnes pratiques cliniques ainsi qu'une référence à l'inscription dans le registre public visé à l'article 25, paragraphe 6.

Évaluation globale des risques et des bénéfices

48. La présente section fournit un bref résumé intégré comprenant une analyse critique des données cliniques et non cliniques liées aux risques et aux bénéfices potentiels du médicament expérimental dans l'essai clinique proposé, à moins que ces informations ne se trouvent déjà dans le protocole. Dans ce dernier cas, elle renvoie à la section correspondante du protocole. Le texte recense toute étude qui s'est terminée prématurément et en examine les raisons. Toute évaluation des risques prévisibles et des bénéfices attendus d'études menées sur des mineurs ou des incapables majeurs prend en compte les dispositions particulières énoncées dans le présent règlement.

49. Le cas échéant, les marges de sécurité sont analysées 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. Sont également analysées 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.

1.2. **DME simplifié par référence à d'autres documents**

50. Le demandeur a la possibilité de renvoyer à d'autres documents présentés seuls ou avec un DME simplifié.

Possibilité de faire référence à la BI

51. En ce qui concerne les informations de référence sur la sécurité et les résumés des parties précliniques et cliniques du dossier, le demandeur peut soit fournir un dossier indépendant sur le médicament expérimental, soit faire référence à la BI. Dans ce dernier cas, les résumés des informations précliniques 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 clinique proposé. Si certains aspects spécifiques des données précliniques 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 précliniques et cliniques dans le DME.

Possibilité de faire référence au résumé approuvé des caractéristiques du produit

52. Le demandeur peut présenter la version du résumé approuvé des caractéristiques du produit en vigueur à la date de la demande, à titre de DME, si le médicament expérimental est autorisé. Les exigences exactes sont détaillées dans le tableau 1. Lorsque de nouvelles données sont fournies, il convient de l'indiquer clairement.

▼B

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 autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH et il est utilisé pour l'essai clinique:			
— dans les conditions stipulées dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit,	Résumé approuvé des caractéristiques du produit		
— en dehors des conditions stipulées dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit,	Résumé approuvé des caractéristiques du produit	Si nécessaire	Si nécessaire
— après modification (par exemple la procédure d'insu).	P + A	Résumé approuvé des caractéristiques du produit	Résumé approuvé des caractéristiques du produit
Une autre forme pharmaceutique ou un autre dosage du médicament expérimental est autorisé ou fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH, et le médicament expérimental est fourni par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.	Résumé approuvé des caractéristiques du produit + P + A	Oui	Oui
Le médicament expérimental n'est pas autorisé et ne fait l'objet d'aucune autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH, mais la substance active est contenue dans un médicament autorisé et:			
— fourni par le même fabricant,	Résumé approuvé des caractéristiques du produit + P + A	Oui	Oui
— fourni par un autre fabricant.	Résumé approuvé 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, il n'a pas été modifié et:			
— aucune nouvelle donnée n'est disponible depuis la dernière modification de la demande d'autorisation d'essai clinique,	Référence au dépôt précédent		
— de nouvelles données sont disponibles depuis la dernière modification de la demande d'autorisation 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 adventices au regard de la sécurité, les excipients nouveaux ainsi que les solvants pour la reconstitution et les diluants.

53. Si le médicament expérimental est défini dans le protocole en termes de substance active ou de code ATC (voir ci-dessus, point 18), le demandeur peut remplacer le DME par un résumé approuvé 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 approuvés des caractéristiques du produit relatifs à chaque substance active susceptible d'être utilisée comme médicament expérimental dans l'essai clinique.

1.3. **DME en cas de placebo**

54. Si le médicament expérimental est un placebo, les exigences en matière d'information se limitent aux données sur la qualité. Aucun document supplémentaire n'est requis si le placebo a la même composition que le médicament expérimental soumis à l'essai (à l'exception de la substance active), qu'il est fabriqué par le même fabricant et qu'il n'est pas stérile.

▼B

H. DOSSIER DU MÉDICAMENT AUXILIAIRE

55. Sans préjudice de l'article 65, les exigences en matière de documents spécifiées dans les sections F et G s'appliquent également aux médicaments auxiliaires. Toutefois, lorsqu'un médicament auxiliaire est autorisé dans l'État membre concerné, aucune information supplémentaire n'est requise.

I. AVIS SCIENTIFIQUE ET PLAN D'INVESTIGATION PÉDIATRIQUE (PIP)

56. 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.

57. Si l'essai clinique s'inscrit dans un PIP approuvé, sont présentés 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 l'Internet. Dans ce dernier cas, il suffit d'indiquer le lien vers ces documents dans la lettre d'accompagnement (voir section B).

J. CONTENU DE L'ÉTIQUETAGE POUR LES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

58. Une description du contenu de l'étiquetage du médicament expérimental est fournie conformément à l'annexe VI.

K. MODALITÉS DE RECRUTEMENT (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

59. À moins que le protocole ne contienne déjà ces informations, la procédure d'inclusion des participants est détaillée dans un document distinct, qui indique clairement quel est le premier acte de recrutement.

60. Lorsque le recrutement des participants est effectué au moyen d'annonces publicitaires, des copies du matériel de publicité sont présentées, y compris tout document imprimé ainsi que tout enregistrement sonore ou vidéo utilisé. Les procédures proposées pour traiter les réponses aux annonces publicitaires sont décrites. Ceci comprend notamment des copies des communications utilisées pour inviter les participants à participer à l'essai clinique et 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 clinique.

L. INFORMATION DES PARTICIPANTS, FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET PROCÉDURE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

61. Toutes les informations communiquées aux participants (ou, le cas échéant, à leurs représentants désignés légalement) avant qu'ils ne prennent la décision de participer ou non à l'essai sont présentées avec le formulaire de consentement éclairé écrit, ou tout autre moyen précisé à l'article 29, paragraphe 1, pour l'enregistrement du consentement éclairé.

62. Une description des procédures relatives au consentement éclairé de tous les participants et, en particulier:

a) pour les essais cliniques menés sur des participants mineurs ou majeurs incapables, une description des procédures appliquées pour recueillir le consentement éclairé des représentants désignés légalement ainsi que l'implication du participant mineur ou du majeur incapable;

▼B

b) s'il est prévu d'appliquer une procédure de consentement attesté par un témoin impartial, la fourniture d'informations pertinentes quant à la raison du recours à un témoin impartial, au choix du témoin impartial et à la procédure d'obtention du consentement éclairé;

c) dans le cas des essais cliniques dans des situations d'urgence visés à l'article 35, une description de la procédure appliquée pour recueillir le consentement éclairé du participant et du représentant désigné légalement en ce qui concerne la poursuite de l'essai clinique;

d) dans le cas des essais cliniques dans des situations d'urgence visés à l'article 35, la description des procédures suivies pour évaluer l'urgence de la situation et la documenter;

e) dans le cas des essais cliniques dont la méthodologie requiert que des groupes de participants, plutôt que des participants individuels, soient répartis de manière à recevoir différents médicaments expérimentaux visés à l'article 30, et pour lesquels, par conséquent, le consentement éclairé est obtenu par des moyens simplifiés, une description de ces moyens simplifiés.

63. Dans les cas visés au point 62, sont présentées les informations communiquées au participant et à son représentant désigné légalement.

M. APTITUDE DE L'INVESTIGATEUR (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

64. Sont fournis une liste des sites d'essais cliniques prévus, le nom et la fonction des investigateurs principaux ainsi que le nombre de participants prévus sur les sites.

65. Une description des qualifications des investigateurs est également présentée sous la forme d'un curriculum vitae à jour accompagné de tout autre document utile. Sont en outre indiquées toute formation préalable aux principes des bonnes pratiques cliniques ainsi que toute expérience acquise en travaillant dans le domaine des essais cliniques et des soins aux patients.

66. Tout élément pouvant influencer l'impartialité des investigateurs, tel que les intérêts économiques et les appartenances institutionnelles, est signalé.

N. ADÉQUATION DES ÉQUIPEMENTS (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

67. Une déclaration écrite dûment justifiée est présentée, faite par le directeur de la clinique ou de l'institution accueillant le site d'essai clinique ou par un autre responsable, selon le système de l'État membre concerné; cette déclaration certifie l'adéquation des sites d'essais cliniques adaptés à la nature et à l'utilisation du médicament expérimental et comprend une description de l'adéquation des installations, des équipements et des ressources humaines ainsi qu'une description de l'expertise.

O. PREUVE D'AFFILIATION À UNE ASSURANCE OU À UN MÉCANISME D'INDEMNISATION (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

68. Le cas échéant, une attestation d'assurance, une garantie ou un arrangement similaire est présenté.

P. DISPOSITIONS FINANCIÈRES ET AUTRES (INFORMATIONS À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

69. Une brève description du financement de l'essai clinique.

▼B

70. Des informations sont présentées quant aux transactions financières effectuées et aux indemnités versées aux participants ainsi qu'aux investigateurs/au site en contrepartie de leur participation à l'essai clinique.

71. La description de tout autre accord conclu entre le promoteur et le site est également présenté.

Q. PREUVE DU PAIEMENT DE DROITS (INFORMATION À FOURNIR POUR CHAQUE ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

72. La preuve du paiement est présentée, le cas échéant.

R. PREUVE DE LA CONFORMITÉ DU TRAITEMENT DES DONNÉES AVEC LA LÉGISLATION DE L'UNION SUR LA PROTECTION DES DONNÉES

73. Une déclaration du promoteur ou de son représentant certifiant la conformité de la collecte et du traitement des données avec la directive 95/46/CEE est fournie.

▼B

ANNEXE II

DOSSIER DE DEMANDE DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE

A. INTRODUCTION ET PRINCIPES GÉNÉRAUX

1. Lorsqu'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 pour la modification substantielle. La lettre d'accompagnement contient une liste de tous les essais cliniques concernés par la demande de modification substantielle, avec les numéros d'essai UE et les numéros de codes de modification respectifs de chacun de ces essais cliniques.

2. La demande est signée par le promoteur ou son représentant. Par cette signature, le promoteur confirme s'être assuré que:

   a) les informations fournies sont complètes;

   b) les documents joints contiennent représente un tableau fidèle des informations disponibles; et que

   c) l'essai clinique sera conduit conformément aux documents modifiés.

B. LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT

3. La lettre d'accompagnement comporte les informations suivantes:

   a) en objet, le numéro UE d'essai ainsi que le titre de l'essai clinique et le numéro de code de la modification substantielle permettant l'identification unique de celle-ci, et qui sont utilisés de manière cohérente dans l'ensemble du dossier de demande;

   b) l'identification du demandeur;

   c) l'identification de la modification substantielle (numéro de code de la modification substantielle du promoteur et date). La modification peut se rapporter à plusieurs changements effectués dans le protocole ou dans les documents justificatifs scientifiques;

   d) l'identification, mise en évidence, de tout point spécifique lié à la modification et à l'indication de l'endroit où se trouve l'information ou le texte pertinent dans le dossier de demande initial;

   e) 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; et

   f) le cas échéant, une liste de tous les essais cliniques qui font l'objet d'une modification substantielle, avec les numéros UE d'essai et les numéros de codes de modification respectifs.

C. FORMULAIRE DE DEMANDE DE MODIFICATION

4. Le formulaire de demande de modification, dûment complété.

D. DESCRIPTION DE LA MODIFICATION

5. La modification est présentée et décrite comme suit:

   a) un extrait des documents à modifier, présentant l'ancienne et la nouvelle version grâce à la fonction de suivi des modifications, ainsi qu'un extrait présentant uniquement la nouvelle version et une explication des modifications; et

   b) nonobstant le point a), si les changements sont si vastes ou profonds qu'ils justifient une version entièrement nouvelle du document, une nouvelle version de l'ensemble du document (dans ce cas, un tableau supplémentaire énumère les modifications apportées aux documents, les changements de même nature pouvant être regroupés).

▼B

6. La nouvelle version du document est identifiée par sa date et comporte un numéro de version actualisé.

E. INFORMATIONS JUSTIFICATIVES

7. Le cas échéant, les informations justificatives complémentaires comprennent au minimum:

a) des résumés de données;

b) une évaluation globale actualisée du rapport risques/bénéfices;

c) les conséquences éventuelles pour les sujets déjà inclus dans l'essai clinique;

d) les conséquences éventuelles pour l'évaluation des résultats;

e) les documents ayant trait à toute modification apportée aux informations fournies aux participants ou à leurs représentants désignés légalement, à la procédure de consentement éclairé, aux formulaires de consentement éclairé, aux notices d'information ou aux lettres d'invitation; et

f) une justification des changements visés dans la demande de modification substantielle.

F. MISE À JOUR DU FORMULAIRE DE DEMANDE DE L'UNION

8. Si l'une des modifications substantielles implique des changements dans les données saisies dans le formulaire de demande de l'Union visé à l'annexe I, une version révisée de ce dernier est présentée. Les champs concernés par la modification substantielle sont mis en évidence dans le formulaire révisé.

G. PREUVE DU PAIEMENT DES FRAIS (INFORMATION PAR ÉTAT MEMBRE CONCERNÉ)

9. La preuve du paiement des frais est présentée, le cas échéant.

▼B

ANNEXE III

NOTIFICATIONS AYANT TRAIT À LA SÉCURITÉ

1. NOTIFICATION PAR L'INVESTIGATEUR DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES AU PROMOTEUR

1. L'investigateur n'est pas tenu de suivre activement les participants qu'il a traités pour détecter des événements indésirables une fois l'essai clinique terminé, sauf indication contraire dans le protocole.

2. NOTIFICATION PAR LE PROMOTEUR À L'AGENCE DES SUSPICIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES ET INATTENDUS (SUSAR) CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 42

2.1. **Événements indésirables et causalité**

2. Les erreurs médicamenteuses, les grossesses et les utilisations non prévues dans le protocole, y compris la mauvaise utilisation ou l'abus du produit, sont soumises aux mêmes obligations de notification que les effets indésirables.

3. Afin de déterminer si un événement indésirable constitue un effet indésirable, il y a lieu d'examiner s'il est raisonnablement possible d'établir un lien de causalité entre l'événement et le médicament expérimental, sur la base de l'analyse des éléments de preuve disponibles.

4. En l'absence d'informations sur la causalité de la part de l'investigateur effectuant la notification, le promoteur consulte celui-ci et l'encourage à émettre un avis sur cette question. L'importance du lien de causalité établi par l'investigateur dans son évaluation n'est pas minimisée par le promoteur. Si le promoteur se trouve en désaccord avec l'évaluation du lien de causalité fournie par l'investigateur, l'avis de l'investigateur et celui du promoteur sont tous deux joints au rapport.

2.2. **Caractère «attendu» ou «inattendu» et informations de référence sur la sécurité**

5. Afin de déterminer si un événement indésirable est inattendu, il y a lieu d'examiner si l'événement apporte des informations significatives sur la spécificité, l'augmentation de la fréquence ou la sévérité d'un effet indésirable grave connu et déjà documenté.

6. Le caractère attendu d'un effet indésirable est établi par le promoteur dans les informations de référence sur la sécurité (IRS). Il est déterminé sur la base d'événements observés précédemment avec la substance active et non sur la base des propriétés pharmacologiques escomptées d'un médicament ou des événements liés à la maladie du participant.

7. Les IRS sont incluses dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit ou dans la BI. La lettre d'accompagnement fait référence à l'emplacement des IRS dans le dossier de demande. Si le médicament expérimental est autorisé dans plusieurs États membres concernés avec des résumés approuvés des caractéristiques du produit différents, le promoteur sélectionne en tant qu'IRS le résumé le plus adapté eu égard à la sécurité des participants.

8. Les IRS peuvent changer au cours d'un essai clinique. Aux fins de la notification des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (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 de la présente annexe.

9. Si des informations sur le caractère attendu de certains événements ont été fournies par l'investigateur effectuant la notification, elles sont prises en compte par le promoteur.

▼B

2.3. **Informations pour la notification des SUSAR**

10. Les informations comprennent au minimum:

a) un numéro UE d'essai en cours de validité;

b) le numéro d'étude du promoteur;

c) un code de participant identifiable;

d) un notifiant identifiable;

e) une SUSAR;

f) un médicament expérimental suspect (y compris le nom-code de la substance active);

g) une évaluation de la causalité.

11. En outre, afin que la notification puisse être traitée électroniquement de manière adéquate, les informations administratives suivantes sont fournies:

a) l'identifiant unique du rapport de sécurité (dossier) de l'expéditeur;

b) la date de réception des informations initiales provenant de la source primaire;

c) la date de réception des informations les plus récentes;

d) le numéro d'identification mondial unique du dossier;

e) l'identifiant de l'expéditeur.

2.4. **Rapports de suivi des SUSAR**

12. Si la notification initiale d'une SUSAR visée à l'article 42, paragraphe 2, point a), (ayant entraîné la mort ou mettant en danger la vie du participant) est incomplète, par exemple si le promoteur n'a pas fourni toutes les informations dans un délai de sept jours, le promoteur dispose d'un délai supplémentaire de huit jours pour présenter un rapport complété fondé sur les informations initiales.

13. 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.

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

15. Si la notification initiale d'une SUSAR visée à l'article 42, paragraphe 2, point c), (considérée initialement comme n'entraînant pas la mort ou ne mettant pas en danger la vie du participant mais qui s'avère entraîner la mort ou mettre en danger la vie du participant) est incomplète, un rapport de suivi est élaboré dès que possible, mais dans un délai maximal de sept jours à compter du moment où la réaction ayant entraîné la mort ou mis en danger la vie du participant a été observée pour la première fois. Le promoteur dispose d'un délai supplémentaire de huit jours pour transmettre un rapport complet.

16. Dans les cas où une SUSAR a entraîné la mort ou mis en danger la vie du participant alors qu'elle n'était pas considérée initialement comme entraînant la mort ou mettant en danger la vie du participant, un rapport combiné est élaboré si la notification initiale n'a pas encore été présentée.

2.5. **Administration de traitement comportant une levée de l'insu**

17. Au cours d'un essai clinique, l'investigateur ne doit lever l'insu sur le traitement administré à un participant que si la levée de l'insu est pertinente pour la sécurité du participant.

▼B

18. Lorsqu'il notifie une SUSAR à l'Agence, le promoteur lève uniquement l'insu sur le traitement administré au participant concerné par la SUSAR.

19. Si un événement est susceptible d'être une SUSAR, le promoteur ne lève l'insu que pour le participant concerné. L'insu est maintenu pour les autres personnes responsables de la conduite de l'essai clinique (tels que les membres de la direction, les vérificateurs et les investigateurs) et pour les personnes chargées de l'analyse des données et de l'interprétation des résultats à la fin de l'essai clinique, telles que le personnel chargé de la biométrie.

20. Les informations après la levée de la procédure d'insu ne sont accessibles qu'aux personnes devant nécessairement être impliquées dans l'élaboration des notifications de sécurité adressées à l'Agence, aux comités de surveillance indépendants (CSI) ou aux personnes effectuant en permanence des évaluations de la sécurité au cours de l'essai clinique.

21. Toutefois, pour les essais cliniques réalisés sur des maladies engendrant des taux élevés de morbidité et de mortalité, dans lesquels les paramètres 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 paramètre 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, et dans des circonstances similaires, le promoteur met en évidence dans le protocole les événements graves qui doivent être traités comme s'ils étaient liés à la maladie et ne sont pas soumis à une levée systématique de l'insu ni à une notification immédiate.

22. Si, après une levée de l'insu, un événement s'avère être une SUSAR, les règles de notification des SUSAR visées à l'article 42 et dans la section 2 de la présente annexe s'appliquent.

3. RAPPORT ANNUEL SUR LA SÉCURITÉ ÉTABLI PAR LE PROMOTEUR

23. Le rapport comprend, dans une annexe, les IRS effectives au début de la période couverte par le rapport.

24. Les IRS effectives au début de la période couverte par le rapport servent d'IRS au cours de cette même période.

25. Si des changements notables sont apportés aux IRS durant la période couverte par le rapport, ceux-ci sont énumérés dans le rapport annuel de sécurité. En outre, dans ce cas, les IRS révisées sont 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 couverte par le rapport servent d'IRS au cours de cette même période.

▼B

ANNEXE IV

CONTENU DU RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE

Le résumé des résultats de l'essai clinique contient des informations sur les éléments suivants:

A. INFORMATIONS RELATIVES À L'ESSAI CLINIQUE

1. Identification de l'essai clinique (y compris le titre de l'essai et le numéro de protocole).

2. Éléments d'identification (y compris le numéro UE d'essai, d'autres éléments d'identification).

3. Informations détaillées sur le promoteur (y compris les points de contact scientifiques et publics).

4. Informations réglementaires détaillées en matière pédiatrique (y compris des informations indiquant si l'essai clinique s'inscrit dans un plan d'investigation pédiatrique).

5. Stade de l'analyse des résultats (y compris des informations concernant la date de l'analyse intermédiaire des données, le stade intermédiaire ou final de l'analyse, la date de fin de l'ensemble de l'essai clinique). Pour les essais cliniques qui reproduisent des études relatives à des médicaments expérimentaux déjà autorisés et utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, le résumé des résultats devrait également indiquer les problèmes relevés dans les résultats globaux de l'essai clinique concernant les aspects pertinents de l'efficacité du médicament.

6. Informations générales relatives à l'essai clinique (y compris des informations sur les objectifs principaux de l'essai, la conception de l'essai, le contexte scientifique et l'explication de la logique de l'essai; la date de début de l'essai, les mesures prises pour la protection des participants, le traitement de base, et les méthodes statistiques employées).

7. Population des participants aux essais (y compris des informations sur le nombre exact de participants inclus dans l'essai clinique dans l'État membre concerné, dans l'Union et dans les pays tiers; la répartition par groupes d'âge et par sexe).

B. CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS

1. Recrutement (y compris des informations concernant le nombre de participants sélectionnés, recrutés et retirés; les critères d'inclusion et de non-inclusion; les modalités de la randomisation et de la procédure d'insu; les médicaments expérimentaux utilisés).

2. Période de présélection.

3. Période de post-sélection.

C. CARACTÉRISTIQUES DE BASE

1. Caractéristiques de base relatives à l'âge (obligatoire).

2. Caractéristiques de base relatives au sexe (obligatoire).

3. Caractéristiques de base (facultatif), étude des caractéristiques spécifiques.

D. CRITÈRES D'ÉVALUATION

1. Définitions des critères d'évaluation ([1])

2. Critère d'évaluation #1

Analyses statistiques

([1]) Des informations sont fournies pour autant de critère d'évaluation que ceux définis par le protocole

▼B

3. Critère d'évaluation #2

Analyses statistiques

E. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

1. Informations sur les événements indésirables.

2. Groupe de rapport sur les événements indésirables.

3. Événement indésirable grave.

4. Événement indésirable non grave.

F. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

1. Modifications substantielles globales.

2. Interruptions et reprises globales.

3. Limitations, sources de biais et d'imprécisions potentielles, et restrictions.

4. Déclaration de la partie qui présente les informations en ce qui concerne l'exactitude des informations présentées.

▼B

ANNEXE V

CONTENU DU RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE À DESTINATION DES PERSONNES PROFANES

Le résumé des résultats de l'essai clinique à destination des personnes profanes contient des informations sur les éléments suivants:

1) identification de l'essai clinique (y compris le titre de l'essai, le numéro de protocole, le numéro UE d'essai et d'autres éléments d'identification);

2) nom et coordonnées du promoteur;

3) informations générales relatives à l'essai clinique (y compris le lieu et la date de réalisation de l'essai, les objectifs principaux de l'essai et une explication des raisons pour lesquelles l'essai est mené);

4) population des participants (y compris des informations concernant le nombre exact de participants inclus dans l'essai dans l'État membre concerné, dans l'Union et dans les pays tiers; la répartition par groupes d'âge et par sexe; les critères d'inclusion et de non-inclusion);

5) médicaments expérimentaux utilisés;

6) description des effets indésirables et leur fréquence;

7) résultats globaux de l'essai clinique;

8) observations sur les résultats de l'essai clinique;

9) indication des essais cliniques de suivi éventuellement prévus;

10) indication de l'endroit où de plus amples informations sont disponibles.

▼B

ANNEXE VI

ÉTIQUETAGE DES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX ET DES MÉDICAMENTS AUXILIAIRES

A. MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX NON AUTORISÉS

A.1. **Règles générales**

1. Le conditionnement primaire et l'emballage extérieur portent 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) le nom de la substance et son dosage ou son activité, et dans le cas des essais cliniques menés en insu, le nom de la substance doit figurer, avec le nom du comparateur ou du placebo, à la fois sur l'emballage du médicament expérimental non autorisé et sur celui du comparateur ou du placebo;

   c) la forme pharmaceutique, la voie d'administration et la quantité d'unités de doses;

   d) le numéro de lot ou le code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement;

   e) un code de référence de l'essai clinique, permettant d'identifier l'essai, le site, l'investigateur et le promoteur, si ces données ne sont pas fournies par ailleurs;

   f) le numéro d'identification du participant et/ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite;

   g) le nom de l'investigateur [s'il n'est pas déjà indiqué au titre des points a) ou e)]:

   h) les instructions d'utilisation (ou une référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné au participant ou à la personne chargée d'administrer le médicament);

   i) la mention «réservé aux essais cliniques», ou une formule équivalente;

   j) les conditions de conservation;

   k) la durée d'utilisation (date de péremption ou date de péremption actualisée en fonction des contrôles, selon le cas) exprimée en mois et année, de manière à éviter toute ambiguïté; et

   l) 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. Des informations complémentaires, des mises en garde ou des consignes de manipulation peuvent y figurer.

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.

A.2. **Étiquetage restreint pour les conditionnements primaires**

A.2.1. *Cas où le conditionnement primaire et l'emballage extérieur sont fournis conjointement*

4. Lorsque le médicament est fourni au participant ou à la personne chargée de l'administrer dans un conditionnement primaire et un emballage extérieur destinés à rester ensemble, et que l'emballage

▼B

extérieur porte les mentions énumérées à la section A.1, les informations suivantes figurent 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 (mention pouvant être omise si le médicament se présente sous forme de dose solide dont la voie d'administration est orale), quantité d'unités de doses et, dans le cas d'un essai n'impliquant pas l'application de la procédure d'insu, le nom/identifiant et dosage/activité;

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 clinique, permettant d'identifier l'essai, le site, l'investigateur et le promoteur, si ces données ne sont pas fournies par ailleurs;

e) le numéro d'identification du participant et/ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite; et

f) la durée d'utilisation (date de péremption ou date de péremption actualisée en fonction des contrôles, selon le cas) exprimée en mois et année, de manière à éviter toute ambiguïté.

A.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 A.1, ces mentions figurent sur une étiquette apposée sur l'emballage extérieur. Le conditionnement primaire comporte les éléments suivants:

a) le nom du contact principal;

b) la voie d'administration (mention pouvant être omise si le médicament se présente sous forme de dose solide dont la voie d'administration est orale) ainsi que le nom/l'identification du produit et son dosage/activité dans le cas d'essais cliniques n'impliquant pas l'application d'une mise en insu;

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 clinique, permettant d'identifier l'essai, le site, l'investigateur et le promoteur, si ces données ne sont pas fournies par ailleurs;

e) le numéro d'identification du participant et/ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite; et

f) la durée d'utilisation (date de péremption ou date de péremption actualisée en fonction des contrôles, selon le cas) exprimée en mois et année, de manière à éviter toute ambiguïté.

B. MÉDICAMENTS AUXILIAIRES NON AUTORISÉS

6. Le conditionnement primaire et l'emballage extérieur portent 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) le numéro de lot ou le code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement;

e) un code de référence de l'essai clinique permettant d'identifier le site d'essai clinique, l'investigateur et le participant;

▼B

f) des instructions pour l'utilisation (ou une référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné au participant ou à la personne chargée d'administrer le médicament);

g) la mention «réservé aux essais cliniques», ou une formule équivalente;

h) les conditions de conservation; et

i) la durée d'utilisation (date de péremption ou date de péremption actualisée en fonction des contrôles, selon le cas).

C. ÉTIQUETAGE SUPPLÉMENTAIRE POUR LES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX AUTORISÉS

7. Conformément à l'article 67, paragraphe 2, le conditionnement primaire et l'emballage extérieur portent les mentions suivantes:

a) le nom du contact principal;

b) un code de référence de l'essai clinique permettant d'identifier le site d'essai clinique, l'investigateur, le promoteur et le participant;

c) la mention «réservé aux essais cliniques», ou une formule équivalente.

D. INFORMATIONS DE SUBSTITUTION

8. Les éléments d'information énumérés aux sections A, B et C, à l'exclusion des éléments visés au point 9, peuvent être omis sur l'étiquette d'un produit et mis à disposition par d'autres moyens, par exemple par l'utilisation 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 robustesse des données ne sont compromises. Cette manière de procéder est justifiée dans le protocole.

9. Les éléments d'information visés aux points suivants ne peuvent être omis sur l'étiquette d'un produit:

a) points 1 b), c), d), f), j) et k);

b) points 4 b), c), e) et f);

c) points 5 b), c), e) et f);

d) points 6 b), d), e), h) et i).

▼B

ANNEXE VII

TABLEAU DE CORRESPONDANCE

Directive 2001/20/CE	Présent règlement
Article 1er, paragraphe 1	Article 1er, article 2, paragraphe 1, article 2, paragraphe 2, points 1), 2) et 4)
Article 1er, paragraphe 2	Article 2, paragraphe 2, point 30)
Article 1er, paragraphe 3, premier alinéa	—
Article 1er, paragraphe 3, second alinéa	Article 47, troisième alinéa
Article 1er, paragraphe 4	Article 47, deuxième alinéa
Article 2	Article 2
Article 3, paragraphe 1	—
Article 3, paragraphe 2	Articles 4, 28, 29 et 76
Article 3, paragraphe 3	Article 28, paragraphe 1, point f)
Article 3, paragraphe 4	Article 28, paragraphe 1, point g)
Article 4	Article 10, paragraphe 1, et article 28, 29 et 32
Article 5	Article 10, paragraphe 2, et articles 28, 29 et 31
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 54
Article 10, point c)	Articles 37 et 38
Article 11	Article 81
Article 12	Article 77
Article 13, paragraphe 1	Article 61, paragraphes 1 à 4
Article 13, paragraphe 2	Article 61, paragraphe 2
Article 13, paragraphe 3, premier alinéa	Article 62, paragraphe 1, et article 63, paragraphes 1 et 3
Article 13, paragraphe 3, deuxième alinéa	Article 63, paragraphe 1
Article 13, paragraphe 3, troisième alinéa	—
Article 13, paragraphe 4	Article 62
Article 13, paragraphe 5	—
Article 14	Articles 66 à 70
Article 15, paragraphe 1	Article 78, paragraphes 1, 2 et 5
Article 15, paragraphe 2	Article 78, paragraphe 6

▼B

Directive 2001/20/CE	Présent règlement
Article 15, paragraphe 3	—
Article 15, paragraphe 4	—
Article 15, paragraphe 5	Articles 57 et 58 et article 78, paragraphe 7
Article 16	Article 41
Article 17, paragraphe 1, points a) à c)	Article 42
Article 17, paragraphe 1, point (d)	—
Article 17, paragraphe 2	Article 43
Article 17, paragraphe 3, point a)	—
Article 17, paragraphe 3, point b)	Article 44, paragraphe 1
Article 18	—
Article 19, premier alinéa, première phrase	Article 75
Article 19, premier alinéa, seconde phrase	Article 74
Article 19, deuxième alinéa	Article 92
Article 19, troisième alinéa	—
Article 20	—
Article 21	Article 88
Article 22	—
Article 23	—
Article 24	—