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**

DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 4 avril 2001

concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain

(JO L 121 du 1.5.2001, p. 34)

Modifiée par:

		Journal officiel		
		n°	page	date
►**M1**	Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006	L 378	1	27.12.2006
►**M2**	Règlement (CE) n° 596/2009 du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009	L 188	14	18.7.2009
►**M3**	Directive (UE) 2022/642 du Parlement européen et du Conseil du 12 avril 2022	L 118	4	20.4.2022

▼B

DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 4 avril 2001

concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain

Article premier

Champ d'application

1. La présente directive fixe des dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques, y compris des essais multicentriques, effectués sur des êtres humains et portant sur les médicaments définis à l'article 1er de la directive 65/65/CEE, en particulier en ce qui concerne l'application de bonnes pratiques cliniques. La présente directive ne s'applique pas aux essais non interventionnels.

2. Les bonnes pratiques cliniques constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des essais cliniques auxquels des êtres humains participent. Le respect de ces bonnes pratiques garantit la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à des essais cliniques, ainsi que la crédibilité des résultats des essais cliniques.

▼M2

3. La Commission arrête les principes relatifs aux bonnes pratiques cliniques et les règles détaillées conformes à ces principes et, si nécessaire, révise ces principes et règles détaillées pour tenir compte du progrès scientifique et technique. Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 21, paragraphe 3.

La Commission publie ces principes et règles détaillées.

▼B

4. Tous les essais cliniques, y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence, sont conçus, mis en œuvre et notifiés conformément aux principes des bonnes pratiques cliniques.

Article 2

Définitions

Aux fins de la présente directive, on entend par:

a) «essai clinique»: toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité.

   Sont compris les essais cliniques réalisés sur un site unique ou sur des sites multiples, dans un ou plusieurs États membres;

b) «essai clinique multicentrique»: essai clinique réalisé selon un même protocole, mais sur des sites différents et donc par plusieurs investigateurs, les sites de l'essai pouvant se trouver dans un seul État membre, dans plusieurs États membres et/ou dans des États membres et des pays tiers;

▼B

c) «essai non interventionnel»: étude dans le cadre duquel le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies;

d) «médicament expérimental»: principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée;

e) «promoteur»: personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique;

f) «investigateur»: un médecin ou une personne exerçant une profession agréée dans l'État membre aux fins de travaux d'investigation en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert. L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal;

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

h) «protocole»: document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai. Le terme protocole recouvre le protocole, ses versions successives et ses modifications;

i) «participant»: personne qui participe à un essai clinique, qu'il reçoive le médicament expérimental ou serve de témoin;

j) «consentement éclairé»: décision, qui doit être écrite, datée et signée, de participer à un essai clinique, prise de plein gré après avoir été dûment informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques et avoir reçu une documentation appropriée, par une personne capable de donner son consentement ou, s'il s'agit d'une personne qui n'est pas en mesure de le faire, par son représentant légal; si la personne concernée n'est pas en mesure d'écrire, elle peut donner, dans des cas exceptionnels prévus par la législation nationale, son consentement oral en présence d'au moins un témoin;

k) «comité d'éthique»: organe indépendant, dans un État membre, composé de professionnels de la santé et de membres non médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé;

▼B

l) «inspection»: activité menée par une autorité compétente et consistant à procéder à l'examen officiel des documents, installations, enregistrements, systèmes d'assurance qualité et de tout autre élément qui, de l'avis de l'autorité compétente, ont trait à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur le site de l'essai, dans les locaux du promoteur et/ou de l'organisme de recherche sous-traitant ou dans tout autre établissement que l'autorité compétente juge nécessaire d'inspecter;

m) «événement indésirable»: toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement;

n) «effet indésirable»: toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée;

o) «événement indésirable grave ou effet indésirable grave»: événement indésirable ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales;

p) «effet indésirable inattendu»: effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit (par exemple, la brochure pour l'investigateur pour un produit expérimental non autorisé ou, dans le cas d'un produit autorisé, la notice jointe au résumé des caractéristiques du produit).

Article 3

Protection des participants aux essais cliniques

1. La présente directive s'applique sans préjudice des dispositions nationales relatives à la protection des participants à des essais cliniques dès lors que ces dispositions ont une portée plus large que celles de la présente directive et pour autant qu'elles soient conformes aux procédures et délais prévus par cette dernière. Les États membres adoptent, dans la mesure où ils ne l'ont pas encore fait, des règles détaillées en vue de protéger contre des abus les personnes qui sont incapables de donner leur consentement éclairé.

2. Un essai clinique ne peut être entrepris que si, notamment:

a) les risques et inconvénients prévisibles ont été pesés au regard du bénéfice attendu pour le sujet participant à l'essai et pour d'autres patients actuels et futurs. Un essai clinique ne peut commencer que si le comité d'éthique et/ou l'autorité compétente conclut que les bénéfices attendus sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique justifient les risques et ne peut se poursuivre que si le respect de cette exigence est constamment surveillé;

b) le sujet participant à l'essai ou, lorsque cette personne n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant légal a eu la possibilité, par le biais d'un entretien préalable avec l'investigateur ou un membre de l'équipe d'investigation, de comprendre les objectifs de l'essai, ses risques et ses inconvénients, ainsi que les conditions dans lesquelles il sera réalisé, et a, en outre, été informé de son droit de se retirer des essais à tout moment;

c) sont garantis le droit du participant au respect de son intégrité physique et mentale tout comme le droit du participant à la vie privée, ainsi qu'à la protection des données le concernant selon les modalités prévues par la directive 95/46/CE;

▼B

d) le sujet participant à l'essai ou, lorsque cette personne n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant légal a donné son consentement écrit après avoir été informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques de l'essai clinique; si la personne concernée n'est pas en mesure d'écrire, elle peut, dans des cas exceptionnels prévus par la législation nationale, donner son consentement oral en présence d'au moins un témoin;

e) le participant peut, à tout moment et sans qu'il n'encoure aucun préjudice de ce fait, se retirer de l'essai clinique du fait de la révocation de son consentement éclairé;

f) il existe des dispositions relatives à l'assurance ou à l'indemnité couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur.

3. Les soins médicaux dispensés aux participants et les décisions médicales prises à leur égard sont de la responsabilité d'un médecin dûment qualifié ou, le cas échéant, d'un dentiste qualifié.

4. Le participant dispose d'un point de contact, auprès duquel il peut obtenir de plus amples informations.

Article 4

Essais cliniques sur les mineurs

Outre toute autre restriction pertinente, un essai clinique sur des mineurs ne peut être entrepris que si:

a) le consentement éclairé des parents ou du représentant légal a été obtenu; ce consentement doit exprimer la volonté présumée du mineur et peut être annulé à tout moment sans que ce dernier en pâtisse;

b) le mineur a reçu des informations, en fonction de sa capacité de compréhension, de la part d'un personnel pédagogiquement qualifié, au sujet de l'essai, des risques et des bénéfices;

c) le souhait explicite d'un mineur, capable de se former une opinion et d'évaluer ces informations, de refuser de participer à l'essai clinique ou d'en être retiré à tout moment est examiné par l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur principal;

d) aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé hormis des compensations;

e) certains avantages directs résultant de l'essai clinique sont obtenus pour le groupe de patients, et seulement dans le cas où cette recherche est essentielle pour valider des données obtenues dans des essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche; en outre, cette recherche doit soit se rapporter directement à une condition clinique dont le mineur concerné souffre, soit être telle qu'elle ne puisse être conduite que sur des mineurs;

f) les orientations scientifiques correspondantes de l'Agence ont été suivies;

▼B

g) les essais cliniques ont été conçus pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement; le seuil de risque et le degré d'atteinte doivent être expressément définis et constamment réexaminés;

h) le protocole a été adopté par un comité d'éthique doté de compétences en pédiatrie, ou après consultation sur des problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés à la pédiatrie; et

i) les intérêts du patient priment toujours ceux de la science et de la société.

Article 5

Essais cliniques sur les incapables majeurs non en mesure de donner leur consentement éclairé légal

Toutes les exigences pertinentes énumérées pour les personnes capables de donner leur consentement éclairé légal s'appliquent à d'autres personnes qui ne sont pas en mesure de donner un tel consentement. Outre ces exigences, la participation à un essai clinique des incapables majeurs qui n'ont pas donné ou pas refusé de donner leur consentement éclairé avant le début de leur incapacité n'est possible que si:

a) le consentement éclairé du représentant légal a été obtenu; ce consentement doit exprimer la volonté présumée du patient et peut être annulé à tout moment sans que ce dernier en pâtisse;

b) la personne qui n'est pas en mesure de donner un consentement éclairé légal a reçu des informations, en fonction de sa capacité de compréhension, au sujet de l'essai, des risques et des bénéfices;

c) le souhait explicite d'un sujet, capable de se former une opinion et d'évaluer ces informations, de refuser de participer à l'essai clinique ou d'en être retiré à tout moment est examiné par l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur principal;

d) aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé hormis des compensations;

e) cette recherche est essentielle pour valider des données obtenues dans des essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche et elle se rapporte directement à une condition clinique mettant la vie en danger, ou débilitante dont souffre l'incapable majeur concerné;

f) les essais cliniques ont été conçus pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement; le seuil de risque et le degré d'atteinte sont expressément définis et constamment réexaminés;

g) le protocole a été adopté par un comité d'éthique doté de compétences quant à la maladie et à la population concernées, ou après consultation sur des problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés à la maladie et à la population concernées;

h) les intérêts du patient priment toujours ceux de la science et de la société; et

▼B

i) il existe un espoir justifié que l'administration du médicament à tester offre un bénéfice plus grand que le risque pour le patient concerné ou ne présente aucun risque.

Article 6

Comité d'éthique

1. En vue de la mise en œuvre des essais cliniques, les États membres prennent les mesures nécessaires à la mise en place et au fonctionnement de comités d'éthique.

2. Le comité d'éthique est tenu d'émettre son avis avant le commencement de tout essai clinique au sujet duquel il a été sollicité.

3. Le comité d'éthique formule son avis en prenant en compte, notamment, les éléments suivants:

a) la pertinence de l'essai clinique et de sa conception;

b) le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, telle que prévue à l'article 3, paragraphe 2, point a), et le bien-fondé des conclusions;

c) le protocole;

d) l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs;

e) la brochure pour l'investigateur;

f) la qualité des installations;

g) l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé en ce qui concerne les restrictions spécifiques visées à l'article 3;

h) les dispositions prévues en vue de la réparation ou de l'indemnisation en cas de dommages ou de décès imputables à l'essai clinique;

i) toutes assurances ou indemnités couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur;

j) les montants et les modalités de rétribution ou d'indemnisation éventuelles des investigateurs et des participants à l'essai clinique et les éléments pertinents de tout contrat prévu entre le promoteur et le site;

k) les modalités de recrutement des participants.

4. Nonobstant les dispositions du présent article, un État membre peut décider de charger l'autorité compétente qu'il a désignée aux fins de l'article 9 d'examiner les éléments visés au paragraphe 3, points h), i) et j), du présent article et d'émettre un avis à ce sujet.

Lorsqu'un État membre se prévaut de la présente disposition, il en informe la Commission, les autres États membres et l'Agence.

5. Le comité d'éthique dispose d'un délai maximum de 60 jours à compter de la date de la réception de la demande en bonne et due forme, pour communiquer son avis motivé au demandeur ainsi qu'à l'autorité compétente de l'État membre concerné.

6. Pendant la période d'examen de la demande d'avis, le comité d'éthique ne peut formuler qu'une seule demande de renseignements en complément des informations déjà fournies par le demandeur. Le délai prévu au paragraphe 5 est suspendu jusqu'à la réception des renseignements complémentaires.

▼B

7. Aucune prolongation du délai de 60 jours visé au paragraphe 5 ne peut être accordée sauf s'il s'agit d'essais impliquant les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique et tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés. Dans ce cas une prolongation maximale de 30 jours peut être accordée. Pour ces produits, cette période de 90 jours peut être prolongée de 90 jours supplémentaires en cas de consultation d'un groupe ou d'un comité conformément aux réglementations et procédures de l'État membre concerné. Il n'existe pas de limitation de la durée du délai d'autorisation pour la thérapie cellulaire xénogénique.

Article 7

Avis unique

Pour les essais cliniques multicentriques limités au territoire d'un seul État membre, les États membres définissent une procédure prévoyant, nonobstant le nombre de comités d'éthique, la formulation d'un avis unique pour cet État membre.

Dans le cas d'essais cliniques multicentriques effectués dans plusieurs États membres à la fois, il y a autant d'avis uniques que d'États membres concernés par cet essai clinique.

Article 8

Indications détaillées

La Commission, en consultation avec les États membres et les parties concernées, formule et publie des indications détaillées concernant la présentation de la demande et les documents à fournir pour solliciter l'avis du comité d'éthique, en particulier en ce qui concerne les informations communiquées aux participants, ainsi que les garanties appropriées pour assurer la protection des données personnelles.

Article 9

Commencement d'un essai clinique

1. Les États membres prennent les mesures nécessaires pour que le commencement d'un essai clinique s'effectue suivant la procédure prévue au présent article.

Le promoteur ne peut commencer un essai clinique qu'après délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique et pour autant que l'autorité compétente de l'État membre concerné n'ait pas signifié au promoteur d'objections motivées. Les procédures visant à la prise de ces décisions peuvent ou non se dérouler en parallèle selon ce que souhaite le promoteur.

2. Avant le commencement de tout essai clinique, le promoteur est tenu de présenter à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel il envisage de conduire un essai clinique une demande d'autorisation en bonne et due forme.

3. Si l'autorité compétente de l'État membre signifie au promoteur qu'elle a des objections motivées, le promoteur peut, une fois et une seule, modifier le contenu de la demande visée au paragraphe 2 afin de prendre en compte les objections qui lui ont été signifiées. Si le promoteur ne modifie pas en conséquence ladite demande, cette dernière est alors considérée comme rejetée et l'essai clinique ne peut pas commencer.

4. L'examen d'une demande d'autorisation en bonne et due forme par l'autorité compétente visée au paragraphe 2 est achevé le plus rapidement possible et ne dépasse pas 60 jours. Les États membres peuvent, dans leur

▼B

domaine de compétence, fixer un délai inférieur à 60 jours, si cela est conforme à la pratique habituelle. L'autorité compétente peut néanmoins notifier au promoteur, avant la fin de cette période, qu'elle n'a pas de motif de ne pas accepter.

Aucune nouvelle prolongation du délai visé au premier alinéa ne peut être accordée sauf s'il s'agit d'essais impliquant les médicaments énumérés au paragraphe 6, pour lesquels une prolongation maximale de 30 jours est accordée. Pour ces produits, cette période de 90 jours peut être prolongée de 90 jours supplémentaires en cas de consultation d'un groupe ou d'un comité conformément aux réglementations et procédures de l'État membre concerné. Il n'existe pas de limitation de la durée du délai d'autorisation pour la thérapie cellulaire xénogénique.

5. Sans préjudice du paragraphe 6, peuvent toutefois être soumis à une autorisation écrite préalable à leur commencement, les essais cliniques des médicaments qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché au sens de la directive 65/65/CEE et qui sont visés à la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93 ainsi que des autres médicaments répondant à des caractéristiques particulières, tels que les médicaments dont l' (les) ingrédient(s) actif(s) est (sont) un (des) produit(s) biologique(s) d'origine humaine ou animale ou contient (contiennent) des composants biologiques d'origine humaine ou animale, ou dont la fabrication nécessite de tels composants.

6. Sont soumis à une autorisation écrite préalable à leur commencement, les essais cliniques impliquant les médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, y compris de thérapie cellulaire xénogénique, ainsi que tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés. Aucun essai thérapeutique génique aboutissant à des modifications de l'identité génétique du participant ne peut être conduit.

7. Cette autorisation est délivrée sans préjudice de l'application éventuelle des directives 90/219/CEE du Conseil du 23 avril 1990 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés ([1]) et 90/220/CEE du Conseil du 23 avril 1990 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement ([2]).

8. En consultation avec les États membres, la Commission formule et publie des indications détaillées concernant:

a) la présentation et le contenu de la demande visée au paragraphe 2, ainsi que les documents à fournir à l'appui de cette demande, portant sur la qualité et la fabrication du médicament expérimental, les essais toxicologiques et pharmacologiques, le protocole et les informations cliniques relatives au médicament expérimental, notamment la brochure pour l'investigateur;

b) la présentation et le contenu de la proposition de modification visée à l'article 10, point a), relative aux modifications substantielles apportées au protocole;

c) la déclaration de fin de l'essai clinique.

Article 10

Conduite d'un essai clinique

La conduite d'un essai clinique peut être modifiée selon les modalités suivantes:

([1]) JO L 117 du 8.5.1990, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 98/81/CE (JO L 330 du 5.12.1998, p. 13).

([2]) JO L 117 du 8.5.1990, p. 15. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 97/35/CE de la Commission (JO L 169 du 27.6.1997, p. 72).

▼B

a) après le commencement de l'essai clinique, le promoteur peut apporter des modifications au protocole. Lorsque ces modifications sont substantielles et de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai, ou si elles sont significatives de quelque autre point de vue que ce soit, le promoteur notifie les raisons et le contenu de ces modifications aux autorités compétentes du ou des États membres concernés et en informe le ou les comités d'éthique concernés conformément aux articles 6 et 9.

Sur la base des éléments visés à l'article 6, paragraphe 3, et conformément à l'article 7, le comité d'éthique rend un avis dans un délai maximum de 35 jours à compter de la date de la réception de la proposition de modification en bonne et due forme. Si cet avis n'est pas favorable, le promoteur ne peut pas mettre en œuvre la modification du protocole.

Si l'avis du comité d'éthique est favorable, et si les autorités compétentes des États membres n'ont pas émis d'objections motivées à l'encontre de ces modifications substantielles, le promoteur poursuit la conduite de l'essai clinique en suivant le protocole modifié. Dans le cas contraire, soit le promoteur tient compte de ces objections et adapte, en conséquence, la modification envisagée du protocole, soit il retire sa proposition de modification;

b) sans préjudice du point a), et selon les circonstances, notamment la survenue de tout fait nouveau concernant le déroulement de l'essai ou le développement du médicament expérimental lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants de l'essai, le promoteur ainsi que l'investigateur prennent les mesures urgentes de sécurité appropriées afin de protéger les participants contre un danger immédiat. Le promoteur informe sans délai les autorités compétentes de ces faits nouveaux et des mesures prises et s'assure que le comité d'éthique est informé simultanément;

c) dans un délai de 90 jours suivant la fin d'un essai clinique, le promoteur avise les autorités compétentes du ou des États membres concernés ainsi que le comité d'éthique, que l'essai clinique est terminé. Lorsque l'arrêt de l'essai clinique doit être anticipé, ce délai est ramené à 15 jours et les raisons qui le motivent sont clairement exposées.

Article 11

Échange d'informations

1. Les États membres, sur le territoire desquels l'essai clinique a lieu, introduisent dans une base européenne de données accessible uniquement aux autorités compétentes des États membres, à l'Agence et à la Commission:

a) des données extraites de la demande d'autorisation visée à l'article 9, paragraphe 2;

b) d'éventuelles modifications apportées à cette demande, conformément à l'article 9, paragraphe 3;

c) d'éventuelles modifications apportées au protocole, conformément à l'article 10, point a);

d) l'avis favorable du comité d'éthique;

▼B

e) la déclaration de fin de l'essai clinique;

f) la mention des inspections réalisées sur la conformité aux bonnes pratiques cliniques.

2. À la demande justifiée d'un État membre, de l'Agence ou de la Commission, l'autorité compétente à laquelle a été adressée la demande d'autorisation fournit tous les renseignements complémentaires autres que ceux déjà introduits dans la base européenne de données concernant l'essai clinique en question.

3. En consultation avec les États membres, la Commission formule et publie des indications détaillées concernant les données à introduire dans cette base européenne de données dont elle assure le fonctionnement avec le concours de l'agence, ainsi que les méthodes à utiliser pour l'échange, par voie électronique, de ces données. Ces indications détaillées sont élaborées dans le strict respect de la confidentialité des données.

▼M1

4. Par dérogation aux dispositions du paragraphe 1, l'Agence rend publique une partie des informations relatives aux essais cliniques pédiatriques introduites dans la base de données européenne, conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique ([1]).

▼B

Article 12

Suspension de l'essai ou infractions

1. Si un État membre a des raisons objectives de considérer que les conditions de la demande d'autorisation visée à l'article 9, paragraphe 2, ne sont plus réunies ou s'il détient des informations qui suscitent des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'essai clinique, cet État membre peut procéder à la suspension ou à l'interdiction de l'essai clinique en question qu'il signifie au promoteur.

Avant de prendre une décision, l'État membre, sauf en cas de risque imminent, demande l'avis du promoteur et/ou de l'investigateur; cet avis doit lui être notifié dans un délai d'une semaine.

Dans ce cas, l'autorité compétente concernée informe immédiatement les autres autorités compétentes, le comité d'éthique concerné, l'agence ainsi que la Commission de sa décision de suspension ou d'interdiction et des raisons qui l'ont motivée.

2. Si une autorité compétente a des raisons objectives de considérer que le promoteur ou l'investigateur ou tout autre intervenant dans l'essai ne répond plus aux obligations qui lui incombent, elle l'en informe immédiatement et lui expose le plan d'action qu'il doit mettre en œuvre pour remédier à cet état de fait. L'autorité compétente concernée informe immédiatement le comité d'éthique, les autres autorités compétentes et la Commission de ce plan.

Article 13

Fabrication et importation des médicaments expérimentaux

▼M2

1. Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour que la fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux soient soumises à la possession d'une autorisation.

La Commission fixe les exigences minimales auxquelles le demandeur et, ultérieurement, le titulaire d'une autorisation doivent satisfaire en vue d'obtenir ladite autorisation.

([1]) JO L 378 du 27.12.2006, p. 1.

▼M2

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive en la complétant, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 21, paragraphe 3.

▼M3

Par dérogation au premier alinéa, les autorités compétentes du Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord et, jusqu'au 31 décembre 2024, les autorités compétentes de Chypre, de l'Irlande et de Malte autorisent l'importation de médicaments expérimentaux en provenance de parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord sans une telle autorisation, pour autant que toutes les conditions suivantes soient remplies:

a) les médicaments expérimentaux importés à Chypre, en Irlande, à Malte ou en Irlande du Nord ont fait l'objet d'un certificat de libération des lots soit dans l'Union, comme prévu au paragraphe 3, point a), soit dans des parties du Royaume-Uni autres que l'Irlande du Nord, conformément aux exigences énoncées au paragraphe 3, point b);

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. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que le titulaire de l'autorisation visée au paragraphe 1 dispose d'une façon permanente et continue d'au moins une personne qualifiée, responsable notamment de l'exécution des obligations spécifiées au paragraphe 3 du présent article, répondant aux conditions prévues à l'article 23 de la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ([1]).

3. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la personne qualifiée visée à l'article 21 de la directive 75/319/CEE, sans préjudice de ses relations avec le fabricant ou l'importateur, ait la responsabilité, dans le cadre des procédures visées à l'article 25 de ladite directive, de veiller:

a) dans le cas de médicaments expérimentaux fabriqués dans l'État membre concerné, que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de la directive 91/356/CEE de la Commission du 13 juin 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain ([2]), au dossier de spécification du produit et à l'information notifiée conformément à l'article 9, paragraphe 2, de la présente directive;

b) dans le cas de médicaments expérimentaux fabriqués dans un pays tiers, que chaque lot de fabrication a été fabriqué et contrôlé selon des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prévues par la directive 91/356/CEE de la Commission, conformément au dossier de spécification du produit et que chaque lot de fabrication a été contrôlé conformément à l'information notifiée conformément à l'article 9, paragraphe 2, de la présente directive;

c) dans le cas d'un médicament expérimental qui est un médicament de comparaison en provenance de pays tiers et ayant une autorisation de mise sur le marché, lorsque la documentation attestant que chaque lot de fabrication a été fabriqué selon des normes de bonnes

([1]) JO L 147 du 9.6.1975, p. 13. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22).
([2]) JO L 193 du 17.7.1991, p. 30.

▼B

pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles précitées ne peut être obtenue, que chaque lot de fabrication a fait l'objet de toutes les analyses, essais ou vérifications pertinents et nécessaires pour confirmer sa qualité conformément à l'information notifiée conformément à l'article 9, paragraphe 2, de la présente directive.

Les indications détaillées concernant les éléments à prendre en compte lors de l'évaluation des produits en vue de la libération des lots dans la Communauté sont élaborées selon les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, et notamment de leur annexe 13. Ces indications seront adoptées conformément à la procédure visée à l'article 21, paragraphe 2, de la présente directive et publiées conformément à l'article 19 *bis* de la directive 75/319/CEE.

Si les points a), b) ou c) sont respectés, les médicaments expérimentaux sont dispensés des contrôles ultérieurs lorsqu'ils sont importés dans un autre État membre accompagnés des certificats de libération des lots signés par la personne qualifiée.

4. Dans tous les cas, la personne qualifiée doit attester dans un registre ou un document équivalent que chaque lot de fabrication répond aux dispositions du présent article. Ledit registre ou document équivalent doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant une période spécifiée par les dispositions des États membres concernés. Cette période ne sera, en tout état de cause, pas inférieure à 5 ans.

5. Tout personne qui, à la date de mise en application de la présente directive, exerce dans l'État membre où elle se trouve, les activités de la personne qualifiée visée à l'article 21 de la directive 75/319/CEE, en ce qui concerne les médicaments expérimentaux, mais sans toutefois remplir les conditions prévues à ses articles 23 et 24, est autorisée à poursuivre ces activités dans l'État membre concerné.

Article 14

Étiquetage

Les renseignements devant figurer, au moins dans la ou les langues officielles de l'État membre, sur l'emballage extérieur des médicaments expérimentaux ou, à défaut d'emballage extérieur, sur le conditionnement primaire, sont publiés par la Commission dans le guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux, adopté conformément à l'article 19 *bis* de la directive 75/319/CEE.

En outre, le guide arrête des dispositions appropriées sur l'étiquetage des médicaments expérimentaux destinés à des essais cliniques ayant les caractéristiques suivantes:

— la conception de l'essai ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particuliers,

— l'essai est conduit avec des médicaments bénéficiant, dans les États membres concernés par l'étude, d'une autorisation de mise sur le marché au sens de la directive 65/65/CEE, et fabriqués ou importés conformément aux dispositions de la directive 75/319/CEE,

— les patients participant à l'essai présentent les mêmes caractéristiques que ceux qui sont couverts par l'indication mentionnée dans l'autorisation précitée.

▼B

Article 15

Vérification de la conformité avec les bonnes pratiques cliniques et de fabrication des médicaments expérimentaux

1. En vue de vérifier le respect des dispositions relatives aux bonnes pratiques cliniques et aux bonnes pratiques de fabrication, les États membres désignent à cet effet des inspecteurs chargés de procéder à l'inspection des lieux concernés par la conduite d'un essai clinique, en particulier: le ou les sites où se déroule l'essai clinique, le site de fabrication du médicament expérimental, tout laboratoire d'analyses utilisé pour l'essai clinique et/ou les locaux du promoteur.

Les inspections sont diligentées par l'autorité compétente de l'État membre concerné qui en informe l'agence; elles sont effectuées au nom de la Communauté et leurs résultats sont reconnus par tous les autres États membres. La coordination de ces inspections est assurée par l'Agence, dans le cadre de ses compétences prévues au règlement (CEE) n° 2309/93. Un État membre peut à ce sujet demander assistance à un autre État membre.

2. À la suite de l'inspection, un rapport d'inspection est établi. Ce rapport doit être tenu à la disposition du promoteur tout en sauvegardant les aspects confidentiels. Il peut être mis à la disposition des autres États membres, du comité d'éthique ainsi que de l'Agence sur demande motivée.

3. La Commission peut, sur demande de l'Agence, dans le cadre de ses compétences prévues au règlement (CEE) n° 2309/93, ou d'un État membre concerné, et après consultation des États membres concernés, demander une nouvelle inspection si la vérification de la conformité avec la présente directive fait apparaître des différences d'un État membre à l'autre.

4. Sous réserve des accords qui ont pu être passés entre la Communauté et des pays tiers, la Commission, sur demande motivée d'un État membre ou de sa propre initiative, ou un État membre, peuvent proposer une inspection sur le site d'essai et/ou dans les locaux du promoteur et/ou chez le fabricant établis dans un pays tiers. Cette inspection est effectuée par des inspecteurs dûment qualifiés de la Communauté.

5. Les lignes directrices détaillées concernant la documentation se rapportant à l'essai clinique, qui constitue le dossier permanent de l'essai, les méthodes d'archivage, la qualification des inspecteurs et les procédures d'inspections destinées à vérifier la conformité de l'essai clinique en question avec la présente directive sont adoptées et révisées conformément à la procédure visée à l'article 21, paragraphe 2.

Article 16

Notification des événements indésirables

1. L'investigateur notifie immédiatement au promoteur tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure de l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. La notification immédiate est suivie de rapports écrits détaillés. Dans cette notification comme dans les rapports ultérieurs, les participants sont identifiés par un numéro de code.

2. Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour les évaluations de la sécurité sont notifiés au promoteur, conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole.

▼B

3. En cas de décès notifié d'un participant, l'investigateur communique au promoteur et au comité d'éthique tous les renseignements complémentaires demandés.

4. Le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs. Ces registres sont remis aux États membres sur le territoire desquels l'essai clinique est conduit, à leur demande.

Article 17

Notification des effets indésirables graves

1. a) Le promoteur s'assure que toutes les informations importantes concernant les suspicions d'effets indésirables graves inattendus ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort sont enregistrées et notifiées le plus rapidement possible aux autorités compétentes de tous les États membres concernés, ainsi qu'au comité d'éthique, en tout état de cause, dans un délai maximum de 7 jours à compter du moment où le promoteur a eu connaissance de ce cas, et que des informations pertinentes concernant les suites soient ensuite communiquées dans un nouveau délai de 8 jours.

   b) Toutes les suspicions d'autres effets indésirables graves inattendus sont notifiées aux autorités compétentes concernées, ainsi qu'au comité d'éthique concerné le plus rapidement possible, mais au plus tard dans un délai maximum de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour la première fois.

   c) Chaque État membre s'assure que toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus d'un médicament expérimental qui ont été portées à sa connaissance sont enregistrées.

   d) Le promoteur informe également les autres investigateurs.

2. Une fois par an pendant toute la durée de l'essai clinique, le promoteur fournit aux États membres sur le territoire desquels l'essai clinique est conduit et au comité d'éthique une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus au cours de cette durée, ainsi qu'un rapport concernant la sécurité des participants.

3. a) Chaque État membre veille à ce que toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus d'un médicament expérimental qui ont été portées à sa connaissance soient immédiatement introduites dans une banque européenne de données accessible uniquement, conformément à l'article 11, paragraphe 1, aux autorités compétentes des États membres, à l'Agence et à la Commission.

   b) L'information notifiée par le promoteur est mise à la disposition des autorités compétentes des États membres par l'Agence.

Article 18

Indications concernant les rapports

La Commission, en consultation avec l'Agence, les États membres et les parties concernées, formule et publie des indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables, ainsi que les modalités de décodage concernant les effets indésirables graves inattendus.

▼B

Article 19

Dispositions générales

La présente directive ne préjuge pas de la responsabilité civile et pénale du promoteur ou de l'investigateur. À cette fin, le promoteur ou un représentant légal du promoteur doit être établi dans la Communauté.

Les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs utilisés pour les administrer sont fournis gratuitement par le promoteur, à moins que les États membres n'aient fixé des conditions précises applicables dans des cas exceptionnels.

Les États membres informent la Commission des conditions qu'ils auraient fixées.

▼M2

Article 20

La Commission adapte la présente directive afin de tenir compte du progrès scientifique et technique.

Ces mesures, qui visent à modifier des éléments non essentiels de la présente directive, sont arrêtées en conformité avec la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 21, paragraphe 3.

Article 21

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments à usage humain visé à l'article 121, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ([1]).

2. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 5, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE est fixée à trois mois.

3. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, l'article 5 *bis*, paragraphes 1 à 4, et l'article 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

▼B

Article 22

Mise en application

1. Les États membres adoptent et publient avant le 1er mai 2003 les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive. Ils en informent immédiatement la Commission.

Ils appliquent ces dispositions au plus tard à partir du 1er mai 2004.

Lorsque les États membres arrêtent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

([1]) JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

▼B

2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 23

Entrée en vigueur

La présente directive entre en vigueur le jour de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes*.

Article 24

Destinataires

Les États membres sont destinataires de la présente directive.