

LA NOUVELLE RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE RELATIVE AUX ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN

THE NEW EUROPEAN REGULATION ON CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

Par **Sophie MONNIER***

RÉSUMÉ

Le Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain abroge la directive 2001/20/CE et simplifie la procédure d'autorisation des essais cliniques. Un seul dossier de demande d'autorisation sera désormais transmis via un portail unique à l'ensemble des États membres concernés. La nouvelle procédure se veut plus souple et efficace, grâce à une évaluation rapide des protocoles.

MOTS-CLÉS

Essai clinique, procédure d'autorisation, protocole, comité d'éthique, protection des participants, consentement éclairé, données à caractère personnel, inspections et contrôle.

* Maître de conférences en droit public à l'Université de Bourgogne
Sophie.Monnier@u-bourgogne.fr

SUMMARY

Regulation (EU) n°356/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 april 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, repealing Directive 2001/20/EC, simplifies the authorisation procedure of a clinical trial. The multiple submission is avoided and replaced by the submission of one application dossier to all the Member States concerned through a single submission portal. The new procedure is more flexible and efficient, thanks to a rapid assessment.

KEYWORDS

Clinical trial, authorisation procedure, protocol, ethics committee, protection of subjects, informed consent, personal data, inspections and controls.

La réforme européenne des essais cliniques de médicaments s'appuie sur un nouvel instrument juridique : le Règlement de l'Union relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain qui

abroge la directive 2001/20/CE 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. Ce changement témoigne de la volonté de passer d'une harmonisation des législations nationales à une uniformisation de la réglementation applicable dans tous les États membres. La directive laisse une marge de manœuvre aux États car elle fixe des objectifs à atteindre et les États conservent le choix des moyens à mettre en œuvre pour atteindre ces objectifs. Les États disposent d'un délai pour prendre les mesures de transposition des directives. Alors que le règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable. Il entre en vigueur après sa publication au JOUE. Ses effets juridiques s'appliquent de manière simultanée, uniforme et automatique dans tous les États membres. Toutefois, le présent règlement ne sera pas applicable immédiatement car son application est conditionnée par la mise en place du portail informatique de l'Union. Il ne sera applicable qu'après confirmation du caractère opérationnel du portail et de la base de données de l'Union car la procédure d'autorisation des essais repose sur ces outils informatiques. Donc une période transitoire est organisée par le règlement. Il faut par ailleurs tempérer l'uniformisation opérée par le règlement en raison des nombreux renvois faits aux droits nationaux des États membres. Notamment, les États membres conservent le soin de désigner l'organe ou les organes compétents pour participer à l'évaluation de la demande d'autorisation d'un essai clinique. De même, la participation des comités d'éthique relève de l'organisation interne de chaque État membre. L'édiction de ce nouvel instrument juridique est guidée par un objectif : assouplir la procédure d'examen des essais cliniques sans compromettre la sécurité des participants ni la santé publique. La nouvelle procédure d'autorisation de dépôt et d'examen des essais cliniques est simplifiée car un seul dossier de demande d'autorisation est exigé. Ce dernier sera traité par le biais d'un portail informatique unique commun à l'ensemble des États membres. Même le dossier de demande d'essais cliniques conduits dans un seul État devra transiter par ce portail unique. Par ailleurs, la simplification de la procédure se traduit par la réduction des délais d'évaluation des dossiers. Cet assouplissement est justifié « pour assurer un accès rapide aux traitements nouveaux et innovants et garantir l'attractivité de l'Union pour la réalisation d'essai ». L'enjeu réside dans la compétitivité économique de l'Union européenne. En témoigne, la double base juridique sur laquelle repose le Règlement à savoir l'article 114 et l'article 168, paragraphe 4, point c), du TFUE. Ce double fondement traduit la volonté de concilier la réalisation d'un marché intérieur en matière d'essais cliniques et de médicaments à usage humain avec un niveau élevé de protection de la santé.

Or, en facilitant et en assouplissant la procédure d'examen des autorisations, le Règlement ne contribue-t-il pas à affaiblir la protection des participants ?

I. LA PROCÉDURE D'AUTORISATION DES ESSAIS CLINIQUES

L'essai fait l'objet d'un double examen à la fois scientifique et éthique. L'examen éthique est réalisé par un comité d'éthique conformément au droit de l'État membre concerné par l'essai. La procédure d'autorisation compte 5 étapes successives allant du dépôt de la demande à la décision d'autoriser ou non l'essai. Cette procédure se subdivise en deux temps. Le premier temps porte sur l'examen de la demande, le second porte sur l'examen au fond du dossier.

A. L'examen de la demande

L'examen de la demande débute par le dépôt du dossier de demande, suivi par la désignation d'un État membre rapporteur. Cet examen préliminaire se termine par la validation de la demande.

1°) Le dépôt du dossier de demande

Le promoteur dépose un dossier de demande d'autorisation d'essais cliniques auprès des États membres concernés via le portail informatique de l'Union. Le promoteur est défini par le Règlement comme 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. Le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique doit contenir un ensemble de documents concernant : la conduite de l'essai clinique, y compris le contexte scientifique et les modalités choisies ; concernant le promoteur, les investigateurs, les participants et les sites d'essais cliniques ; concernant les médicaments expérimentaux, en particulier leurs propriétés, l'étiquetage, la fabrication et le contrôle ; et concernant les mesures de protection des participants. La langue du dossier de demande est déterminée par l'État membre concerné. À défaut d'avoir imposé l'anglais comme langue du dossier, le Règlement incite les États à l'accepter en précisant que « les États membres envisagent la possibilité d'accepter, pour les documents non destinés au participant, une langue communément comprise dans le secteur médical ».

2°) La désignation de l'État membre rapporteur

Parmi les États membres concernés par l'essai, un État membre rapporteur est désigné. Le promoteur propose l'un des États membres concernés comme État membre rapporteur. La désignation s'opère dans un délai de 6 jours à compter du dépôt du dossier.

Si un seul État est disposé à devenir rapporteur ou si l'essai clinique n'est conduit que dans un seul État, c'est cet État qui sera rapporteur.

Si aucun État ou si plusieurs États souhaitent être rapporteur, l'État sera choisi par accord entre États membres concernés sur la base de recommandations élaborées par le groupe de consultation et de coordination des essais cliniques. À défaut d'accord entre les États membres concernés, c'est l'État proposé par le promoteur qui deviendra rapporteur.

L'État membre rapporteur doit faire connaître son statut de rapporteur via le portail de l'Union dans un délai de 6 jours à compter du dépôt du dossier.

3°) La validation de la demande

Dans un délai de 10 jours à compter du dépôt du dossier, il revient à l'État membre rapporteur de procéder à la validation du dossier en examinant si l'essai relève du champ d'application du Règlement et si le dossier est complet. Les États membres concernés peuvent faire part de leurs observations sur la validation dans un délai de 7 jours à compter du dépôt du dossier. À l'issue du délai de 10 jours, si l'État rapporteur n'a pas informé le promoteur, la validation est réputée acquise. Si un État membre concerné estime le dossier incomplet, le promoteur pourra le compléter via le portail de l'Union dans un délai de 10 jours maximum. À compter de la réception de ces éléments, l'État rapporteur dispose d'un délai de 5 jours pour se prononcer sur la validation. Le silence gardé vaut validation du dossier. Si le promoteur ne répond pas, sa demande d'autorisation est caduque dans tous les États concernés. La validation du dossier conditionne et amorce l'examen au fond du dossier.

B. L'examen au fond du dossier

Le dossier fait l'objet d'une double évaluation. À l'issue de cette évaluation, les États statuent sur le sort de la demande d'autorisation.

1°) L'évaluation du dossier

L'évaluation est divisée en deux parties. L'évaluation de la partie I est confiée à l'État membre rapporteur. Et, les États membres concernés y sont associés. L'évaluation de la partie II est effectuée par chaque État membre concerné.

a) L'évaluation de la partie I

L'État rapporteur évalue la demande au regard 1°) des bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique, en tenant compte des 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, l'état actuel des connaissances scientifiques ; la fiabilité des données obtenues lors de l'essai clinique, au vu des modalités statistiques, de la conception de l'essai clinique et de la méthodologie ;

2°) des risques et inconvénients pour le participant, en tenant compte de tous les éléments suivants :

- les caractéristiques des médicaments expérimentaux 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 ;

3°) la conformité avec les exigences fixées en matière de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux ;

4°) la conformité avec les exigences d'étiquetage ;

5°) le caractère exhaustif et approprié de la brochure pour l'investigateur.

L'évaluation est conduite dans un délai de 45 jours à compter de la date de validation du dossier.

Si l'essai est conduit dans plusieurs États membres, les États membres concernés sont associés à l'évaluation de la partie I. L'évaluation est organisée en 3 phases : 1) la phase d'évaluation initiale est réalisée par l'État membre rapporteur dans un délai de 26 jours à compter de la date de validation. Il élabore un projet de rapport qu'il communique à tous les États concernés ; 2) la phase d'examen coordonné est réalisée dans un délai de 12 jours à compter de la fin de la phase d'évaluation initiale. Elle fait intervenir tous les États membres concernés. Les États examinent le projet de rapport transmis par l'État rapporteur et peuvent formuler des observations ; 3) la phase de consolidation est réalisée par l'État membre rapporteur dans un délai de sept jours à compter de la fin de la phase d'examen coordonné. L'État rapporteur tient compte des observations formulées pour finaliser le rapport et consigne la manière dont elles ont été traitées.

La partie I du rapport d'évaluation est transmise par l'État rapporteur via le portail de l'Union. Le rapport conclut au caractère acceptable, acceptable sous conditions, ou inacceptable de la conduite de l'essai.

Le délai de 45 jours peut être prolongé dans deux hypothèses. D'une part, l'État membre rapporteur peut le prolonger de 50 jours pour des essais cliniques faisant intervenir un médicament expérimental de thérapie innovante ou des médicaments issus de certains procédés biotechnologiques, afin de permettre la consultation d'experts.

D'autre part, en cas de demande d'informations complémentaires au promoteur, le délai peut être prolongé

de 31 jours maximum. Le promoteur doit communiquer les informations dans un délai de 12 jours maximum sinon sa demande est considérée caduque dans tous les États membres. Ces informations complémentaires nécessitent un nouvel examen coordonné auquel participent tous les États concernés dans un délai de 12 jours maximum. Et l'évaluation est close par la phase de consolidation dans un délai de 7 jours maximum.

b) L'évaluation de la partie II

La Partie II est évaluée par chaque État membre concerné.

Chaque État évalue la demande au regard de la conformité du dossier avec les exigences relatives au consentement éclairé, aux modalités de recrutement des participants, de la conformité avec les règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques du participant, de la compétence de l'investigateur, du caractère approprié des lieux de recherche et des conditions de réparation des dommages.

L'évaluation de la partie II doit être achevée dans le même délai que la partie I soit 45 jours à compter de la date de validation. De la même manière, le délai pourra être prolongé de 31 jours maximum si un État membre concerné souhaite demander des informations complémentaires. Le promoteur doit les communiquer dans un délai maximum de 12 jours sinon sa demande sera réputée caduque mais seulement dans cet État. Après réception des informations complémentaires, l'État conclut son évaluation dans un délai de 19 jours maximum.

Le Règlement laisse aux États le soin de déterminer les organes compétents pour procéder à l'évaluation. Toutefois, il pose certaines exigences minimales concernant leur composition et leur indépendance. Ainsi, les États doivent veiller à ce qu'au moins une personne profane participe à l'évaluation. L'évaluation doit être conduite conjointement par un nombre raisonnable de personnes possédant collectivement les qualifications et l'expérience nécessaires. Il faut en déduire le caractère collégial et pluridisciplinaire de ces organes. Et les personnes chargées d'évaluer la demande doivent être indépendantes du promoteur, du site d'essai clinique ainsi que des investigateurs, des personnes finançant l'essai et libre de toute influence. Pour éviter les conflits d'intérêts financiers, les personnes doivent faire chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers. Le Règlement définit le comité d'éthique comme : « 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 ». Dans la mesure où un État membre peut compter plusieurs organismes participant à l'autorisation d'essais cliniques, le

Règlement prévoit que chaque État membre désigne un point de contact pour promouvoir une coopération effective et efficace entre les États membres. En France, le système actuel (1) fait intervenir conjointement un comité d'éthique qualifié de comité de protection des personnes (CPP) et l'Agence nationale de sécurité des médicaments. Ce système pourra perdurer à condition de réviser les délais d'instruction des dossiers.

2°) La décision relative à l'essai clinique

Chaque État membre concerné fait savoir par le biais du portail de l'Union si l'essai clinique est autorisé, autorisé sous condition ou rejeté. La notification est effectuée sous la forme d'une décision unique dans un délai de cinq jours à compter de la date du rapport ou du dernier jour de l'évaluation. Si l'État membre ne notifie pas sa décision dans les délais prévus au promoteur, c'est la conclusion sur la partie I du rapport qui sera considérée comme la décision de l'État membre concerné.

Si l'État membre rapporteur a conclu au caractère acceptable ou acceptable sous condition à l'issue de l'évaluation de la partie I, cette conclusion vaut pour tous les États membres concernés. Toutefois, un État membre peut contester la conclusion du rapport mais 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 sur son territoire ; b) en cas de violation de son droit national concernant des groupes particuliers de médicaments (2) ; c) en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité des données.

Son désaccord avec la conclusion de l'État rapporteur doit être communiqué avec justification détaillée à la Commission, à l'ensemble des États membres et au promoteur par le biais du portail de l'Union.

Un État membre concerné peut refuser d'autoriser un essai clinique dans 3 cas : 1) en cas de désaccord avec la partie I du rapport d'évaluation de l'État membre rapporteur, 2) pour des raisons dûment justifiées, si il estime que les conditions posées dans la partie 2 de l'évaluation ne sont pas respectées, 3) si un comité d'éthique a émis un avis défavorable. Dans la mesure où l'avis rendu par le comité d'éthique peut avoir pour effet d'interdire la conduite de l'essai sur le territoire de l'État membre, le comité dispose d'un véritable pouvoir de décision qui dépasse la compétence simplement consultative. Le Règlement prévoit qu'une procédure d'appel doit être organisée par l'État en cas de refus d'autorisation.

(1) Art R 1123-24 CSP ; Art R 1123-32 CSP

(2) le 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, ou de médicaments utilisés en tant qu'avortifs, ou de médicaments contenant des stupéfiants.

Si l'État membre rapporteur conclut au caractère inacceptable de l'essai, cette conclusion est réputée être celle de tous les États concernés.

La conclusion de l'État rapporteur prévaut sur l'appréciation faite par chaque État membre concerné lorsque sa conclusion est défavorable à la conduite de l'essai. En revanche, lorsque sa conclusion est favorable à la conduite de l'essai, chaque État membre concerné conserve la faculté de s'opposer à la conduite de l'essai sur son territoire dans les cas énumérés ci-dessus.

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 l'État membre concerné. Cette nouvelle procédure simplifiée pour le promoteur s'avère finalement assez complexe pour les États membres car elle combine un examen commun à l'ensemble de l'Union et un examen étatique de chaque demande d'autorisation. Le défi consiste à respecter la réduction des délais d'instruction des dossiers sans remettre en cause le sérieux de l'évaluation, garantie de la protection des participants : en particulier le délai de 12 jours dont disposent les États associés à l'évaluation de la partie I.

II. LA PROTECTION DES SUJETS DE RECHERCHE

Le Règlement apporte des garanties pour la protection des participants qui se traduisent par l'octroi de droits et par l'institution d'un contrôle permanent des essais en cours de réalisation.

A. Les droits des participants

Le Règlement rappelle les conditions fondamentales indispensables à la réalisation de tout essai. L'intérêt des participants prime tout autre intérêt, notamment celui de la science ou de la société. Les risques ou inconvénients encourus doivent être justifiés au regard des bénéfices escomptés pour les participants. Les soins médicaux dispensés aux participants relèvent de la responsabilité d'un médecin. L'essai est conçu de sorte à minimiser autant que possible la douleur, la peur, et les désagréments. Enfin, aucune contrainte, y compris de nature financière, n'est exercée sur les participants pour les inciter à participer à l'essai clinique.

1°) Le droit à l'intégrité physique

Aucun essai clinique ne peut être pratiqué sur une personne sans son consentement éclairé, recueilli après une information appropriée. La personne a le droit de se retirer de l'essai clinique à tout moment sans avoir à se justifier et sans conséquence.

Le consentement éclairé est donné par écrit, daté et signé par la personne qui mène l'entretien préalable (un

membre de l'équipe d'investigateurs) et par le participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant légal. Le participant donne son consentement après avoir été informé. 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, lequel signe et date le document relatif au consentement éclairé. Le participant ou son représentant légal reçoit une copie du document par lequel il a donné son consentement éclairé. Le participant ou son représentant légal dispose d'un temps de réflexion approprié pour réfléchir à la décision de participer à l'essai clinique. Toutefois, le Règlement tempère ce formalisme pour « les essais par grappes », en envisageant des procédures d'obtention du consentement simplifiées seulement si elles sont compatibles avec les dispositions du droit national de l'État concerné.

Le Règlement précise l'étendue et la qualité de l'information à délivrer au participant.

L'information doit être accessible pour permettre au participant de comprendre la nature, les objectifs, les avantages, les implications, les risques et les inconvénients de l'essai clinique. Elle doit porter sur 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; sur 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; sur 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, sur le régime obligatoire de réparation des dommages éventuels, sur la possibilité d'accéder aux résultats de l'essai clinique.

Les informations doivent satisfaire aux exigences suivantes : être complètes, concises, claires, pertinentes et compréhensibles par une personne profane. Il est vérifié que le participant a compris les informations.

2°) Le droit à la protection des données à caractère personnel

Toutes les informations cliniques sont enregistrées, traitées, gérées et archivées par le promoteur ou l'investigateur, selon le cas, de manière à garantir la confidentialité des informations et des données à caractère personnel relatives aux participants, conformément au droit applicable en matière de protection des données à caractère personnel. 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 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, c'est-à-dire la directive 95/46/CE relative au traitement des données à caractère personnel.

Le Règlement cherche à améliorer la transparence dans le domaine des essais cliniques. À cette fin, la base de données de l'Union devrait contenir toutes les informations utiles concernant l'essai clinique qui ont été transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union. Cette base doit être accessible au public. Elle doit permettre d'accéder pour un essai clinique, au résumé, au résumé destiné à une personne profane, au protocole et au rapport d'étude clinique, ainsi qu'aux données issues d'autres essais cliniques ayant utilisé le même médicament expérimental. Ce souci de transparence ne doit pas porter atteinte à la protection des données personnelles c'est la raison pour laquelle le règlement précise qu'aucune donnée à caractère personnel relative aux participants à un essai clinique ne devrait être enregistrée dans la base de données de l'Union. Les informations figurant dans la base devraient avoir un caractère public sauf si une information ne doit pas être publiée dans le but de sauvegarder le droit à la vie privée et le droit à la protection des données personnelles consacrés par les articles 7 et 8 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne.

Le Règlement contient en outre une série de dispositions propres à certaines catégories de personnes vulnérables et des dispositions relatives aux essais cliniques en situation d'urgence qui apportent des garanties particulières non détaillées ici.

B. Le suivi des essais cliniques

Plusieurs types de contrôle sont institués par le règlement en vue d'assurer le suivi des essais en cours de réalisation.

1°) Les obligations du promoteur

Le promoteur et l'investigateur doivent conserver 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. Ce dossier est directement accessible, sur demande, aux États membres concernés.

Le promoteur doit notifier à l'Agence européenne des médicaments par voie électronique et sans délai toutes les informations pertinentes sur des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus survenant dans le cadre d'un essai clinique, qu'elles soient survenues sur un site d'essai clinique dans l'Union ou dans un pays tiers. Le délai de notification à l'Agence varie en fonction de la gravité de l'effet, entre 7 jours à 15 jours, après la prise de connaissance de l'effet par le promo-

teur. L'arrêt temporaire ou l'arrêt anticipé de l'essai par le promoteur pour des raisons de sécurité du participant est notifié aux États membres concernés par le biais du portail de l'Union.

La notification est effectuée sans délai, et au plus tard dans un délai de quinze jours à compter de la date de l'arrêt temporaire ou de l'arrêt anticipé. La notification expose les raisons qui ont présidé à cet arrêt et précise les mesures de suivi. La reprise de l'essai clinique à la suite d'un arrêt temporaire nécessite de mettre en œuvre la procédure d'autorisation concernant une modification substantielle.

En outre, le promoteur doit transmettre à l'Agence un rapport annuel sur la sécurité de chaque médicament expérimental utilisé lors d'un essai clinique.

2°) Le contrôle opéré par les États membres et l'Union

Les États membres sont chargés de contrôler le respect du règlement et la Commission européenne contrôle le respect par les États membres de cette obligation.

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 : révoquer l'autorisation de l'essai clinique; suspendre l'essai clinique; ou demander au promoteur de modifier l'essai clinique. Avant de prendre de telles mesures, l'État membre, demande l'avis du promoteur et/ou de l'investigateur sauf en cas d'urgence. Cet avis lui est transmis dans un délai de sept jours. L'État membre concerné doit immédiatement en informer tous les États membres concernés par le biais du portail de l'Union.

Les États membres désignent des inspecteurs qualifiés disposant d'une formation appropriée pour contrôler le respect du présent règlement. À la suite d'une inspection, l'État membre élabore un rapport qui sera mis à disposition de l'entité inspectée, du promoteur de l'essai et transmis par le biais du portail de l'Union. Ce sont les États membres qui déterminent le régime des sanctions applicables en cas de violation des dispositions du présent règlement et qui prennent toutes les mesures nécessaires pour garantir leur mise en œuvre.

La Commission peut effectuer des contrôles afin de vérifier si les États membres veillent correctement au respect du présent règlement. Ces contrôles sont effectués en coopération avec les États concernés.

De manière désormais habituelle en bioéthique, le règlement prévoit qu'il fera l'objet d'un réexamen 5 ans après son entrée en vigueur. La Commission européenne a pour mission de présenter un rapport tous les 5 ans sur la mise en œuvre du règlement et de proposer une mise à jour de ses dispositions avec pour objectif de maintenir la compétitivité de la recherche clinique en Europe. ■