



COMMISSION EUROPÉENNE

Bruxelles, le 17.7.2012
SWD(2012) 201 final

DOCUMENT DE TRAVAIL DES SERVICES DE LA COMMISSION
RÉSUMÉ DU RAPPORT D'ANALYSE D'IMPACT RELATIF À LA RÉVISION DE
LA DIRECTIVE 2001/20/CE SUR LES ESSAIS CLINIQUES

accompagnant le document

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

{COM(2012) 369 final}
{SWD(2012) 200 final}

DOCUMENT DE TRAVAIL DES SERVICES DE LA COMMISSION

RÉSUMÉ DU RAPPORT D'ANALYSE D'IMPACT RELATIF À LA RÉVISION DE LA DIRECTIVE 2001/20/CE SUR LES ESSAIS CLINIQUES

accompagnant le document

Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil

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

1. DEFINITION DU PROBLEME

1. Au sens de la directive 2001/20/CE, un essai clinique consiste en une investigation menée chez l'homme sur les effets d'un médicament; il est réalisé en administrant ce médicament en dehors de la pratique clinique courante et en vertu d'un protocole de recherche. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché et les articles publiés dans les revues médicales s'appuient sur les données obtenues lors de tels essais. Ils sont par conséquent essentiels pour l'élaboration des médicaments et l'amélioration des traitements.
2. Ils sont régis par la directive 2001/20/CE sur les essais cliniques, dont l'objectif premier est de garantir la sécurité et les droits des participants, ainsi que la fiabilité et la solidité des données obtenues lors des essais cliniques.
3. La directive sur les essais cliniques est critiquée par toutes les parties concernées (des patients aux entreprises du secteur, en passant par les chercheurs) au motif qu'elle a provoqué dans l'Union européenne un net désintérêt pour la recherche axée sur le patient et les études connexes. De fait, le nombre de demandes d'autorisation portant sur des essais cliniques dans l'Union européenne a baissé de 5 028 à 4 400 entre 2007 et 2010. Cette tendance entraîne une forte érosion de la compétitivité de l'Europe dans le secteur de la recherche clinique et a donc une incidence négative sur la mise au point de traitements et de médicaments nouveaux et innovants. Les principaux problèmes constatés ont trait aux points ci-dessous.
4. Le dépôt distinct des demandes d'autorisation portant sur des essais cliniques et les divergences dans l'évaluation et le suivi réglementaire de celles-ci: les essais cliniques font l'objet d'une autorisation (dépôt et évaluation) ainsi que d'un suivi ou d'une surveillance réglementaire. Le dépôt, l'évaluation et le suivi réglementaire afférents à un *même* essai clinique sont menés de façon complètement indépendante dans les différents États membres. Dans chaque État membre, en outre, deux organismes distincts prennent part à la procédure: l'autorité nationale compétente (ANC), ainsi qu'un ou plusieurs comités d'éthique. Ce système génère de lourdes charges administratives et crée d'importants obstacles aux activités de recherche; il s'ensuit que l'accès à des traitements innovants, susceptibles de sauver des vies, se trouve retardé.

5. Une difficulté croissante à mener des essais cliniques faute d'exigences réglementaires en phase avec les réalités et les besoins pratiques: les essais cliniques présentent des risques extrêmement variables pour la sécurité des patients, en fonction, notamment, des connaissances et des expériences préalables en lien avec le médicament qui fait l'objet de l'essai (ci-après le «médicament expérimental»). Il est essentiel de tenir compte des éventuelles autorisations dont bénéficie déjà le médicament expérimental, dans l'Union européenne ou ailleurs. Cependant, la directive sur les essais cliniques n'aborde pas ces différences de risques de manière satisfaisante et ne les prend pas suffisamment en considération. Au contraire, la plupart des obligations et des restrictions qu'elle prévoit s'appliquent quel que soit le risque encouru pour la sécurité des participants et ne s'accompagnent ni des dispositions ni des exigences pratiques correspondantes.
6. La fiabilité des données issues des essais cliniques dans un contexte de recherche mondialisée: la tendance est à la mondialisation de la recherche clinique, qui se développe en particulier dans les économies émergentes. Le fait qu'elle soit menée à l'échelle planétaire est bénéfique pour les pays qui y participent, pour leurs populations et pour la santé publique mondiale. Toutefois, cette mondialisation pose problème eu égard au contrôle du respect des bonnes pratiques cliniques (BPC).

2. ANALYSE DE SUBSIDIARITE

7. La législation de l'Union européenne en matière d'essais cliniques repose sur l'article 114 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE), aux termes duquel l'Union européenne exerce une compétence partagée dans ce domaine.
8. L'adoption de règles harmonisées permettrait de faire état des résultats et des conclusions d'essais cliniques dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché européen de médicaments. Ce point revêt une importance cruciale, car la quasi-totalité des essais cliniques de grande envergure sont menés dans plus d'un État membre. Pour y remédier, la directive sur les essais cliniques fixe de façon exhaustive, à l'échelon de l'Union européenne, les règles auxquelles doivent répondre les essais cliniques.
9. Si la réglementation des essais cliniques est compatible avec le principe de subsidiarité, les traités prévoient certaines restrictions dont il convient de tenir compte pour formuler des options stratégiques: le traité pose ainsi des limites en ce qui concerne l'harmonisation de certains aspects éthiques (c'est-à-dire, notamment, la nécessité d'obtenir le «consentement éclairé» de l'intéressé). Plusieurs aspects relèvent en outre intrinsèquement de la compétence nationale, tels que les règles qui permettent de déterminer qui est le «représentant légal» d'un participant, ou celles qui concernent le régime de responsabilité en cas de dommages subis par un participant.

3. OBJECTIFS

- **Objectif n° 1**: établir un nouveau cadre réglementaire moderne pour le dépôt, l'évaluation et le suivi réglementaire des demandes d'autorisation d'essais cliniques, en tenant compte du contexte multinational de la recherche. Cela implique des **objectifs opérationnels** de réduction des charges administratives et

des coûts de fonctionnement, mais aussi de diminution des retards observés dans le démarrage des essais cliniques, si tant est que ces lenteurs soient le fait de la réglementation.

- **Objectif n° 2:** fixer des exigences réglementaires adaptées aux réalités, aux contraintes et aux besoins pratiques, sans compromettre la sécurité, le bien-être ni les droits des participants aux essais cliniques, et sans porter préjudice à la solidité des données. Cela implique des **objectifs opérationnels** de réduction des charges administratives et des coûts de fonctionnement eu égard à deux prescriptions réglementaires essentielles: l'établissement d'un rapport annuel sur la sécurité, ainsi que l'obligation de prévoir une assurance ou une indemnisation.
- **Objectif n° 3:** tenir compte de la dimension mondiale des essais cliniques pour veiller au respect des bonnes pratiques cliniques. Cela implique un **objectif opérationnel** consistant à garantir le respect des BPC lors des essais menés dans des pays extérieurs à l'UE.

4. OPTIONS STRATEGIQUES

4.1. **Objectif n° 1 — Établir un nouveau cadre réglementaire moderne pour le dépôt, l'évaluation et le suivi réglementaire des demandes d'autorisation d'essais cliniques**

4.1.1. *Option n° 1/1 — Aucune action à l'échelon de l'Union européenne, recours à la coopération volontaire entre États membres (option de base)*

4.1.2. *Option n° 1/2 — Dépôt unique avec évaluation distincte*

10. Dans ce scénario, le dépôt des demandes serait centralisé et se ferait au moyen d'un portail informatique implanté à l'échelon de l'Union européenne; chacun des États membres concernés procéderait ensuite à sa propre évaluation.

4.1.3. *Option n° 1/3 — Dépôt unique avec évaluation conjointe, par les États membres, des aspects n'ayant pas trait à l'éthique*

11. Dans cette hypothèse, le dépôt des demandes serait centralisé et l'évaluation serait ensuite effectuée conjointement par les États membres dans lesquels doit se dérouler l'essai clinique. Le rôle de la Commission ou de l'Agence (si l'on excepte le point de dépôt unique, cf. ci-avant) se limiterait à fournir une assistance technique lors de l'évaluation conjointe et à «faciliter» cette procédure d'évaluation.

4.1.4. *Option n° 1/4 — Dépôt unique avec évaluation centralisée, par l'Agence, des aspects n'ayant pas trait à l'éthique*

12. Dans cette option, le dépôt des demandes serait centralisé, de même que l'évaluation, laquelle serait assurée par un comité scientifique créé au sein de l'Agence européenne du médicament (ci-après: l'«Agence») et administré par celle-ci.

13. En complément, chacun des États membres concernés adopterait une décision nationale couvrant les composantes éthiques de l'essai clinique.

4.1.5. *Option n° 1/5 – Choix de la base juridique: adoption du texte de la directive sur les essais cliniques sous la forme d'un règlement*

4.1.6. *Option n° 1/6 – Combinaison des options n° 1/3 (évaluation conjointe) et n° 1/5 (un règlement au titre de base juridique)*

4.2. Objectif n° 2 — Fixer des exigences réglementaires adaptées aux réalités, aux contraintes et aux besoins pratiques

4.2.1. *Option n° 2/1 — Aucune action à l'échelon de l'Union (option de base)*

4.2.2. *Option n° 2/2 — Élargissement de la définition des essais non interventionnels*

14. La directive sur les essais cliniques ne porte que sur les «essais interventionnels» et exclut les «essais non interventionnels». Ces derniers sont des essais réalisés sur des médicaments autorisés, dans lesquels l'affectation des patients à une stratégie thérapeutique n'est pas fixée à l'avance, et qui ne donnent lieu à aucune intervention supplémentaire. Cette option consisterait à élargir la définition des essais non interventionnels en supprimant ce dernier critère (intervention supplémentaire). Dès lors, le champ d'application de la directive sur les essais cliniques se trouverait réduit.

4.2.3. *Option n° 2/3 — Exclusion des «promoteurs non commerciaux»*

15. Le respect des prescriptions fixées par la directive sur les essais cliniques est particulièrement onéreux pour les promoteurs, qui ne disposent pas toujours des moyens ni des ressources nécessaires. Ce phénomène concerne avant tout les «promoteurs non commerciaux». Il s'agit généralement d'établissements de l'enseignement supérieur, d'instituts universitaires, de fondations ou d'organisations caritatives. La solution n° 2/3 s'inspirerait de l'exemple des États-Unis et du Japon en excluant les «promoteurs non commerciaux» du champ d'application de la réglementation relative aux essais cliniques.

4.2.4. *Option n° 2/4 — Levée de certaines exigences réglementaires lorsque le médicament expérimental est connu*

16. Dans cette hypothèse, certaines exigences réglementaires (telles que l'obligation de prévoir une assurance ou une indemnisation, ainsi que celle d'établir un rapport annuel sur la sécurité) seraient levées dans le cas d'essais cliniques portant sur des médicaments utilisés pour leur indication autorisée, ou sur des médicaments expérimentaux destinés à un usage connu.

4.2.5. *Option n° 2/5 — Assurance/«mécanisme national d'indemnisation» optionnel*

17. Cette option ne concerne que l'obligation de prévoir une assurance ou une indemnisation. Les États membres seraient tenus de mettre en place un mécanisme d'indemnisation en lien avec les essais cliniques réalisés sur leur territoire, en tenant compte du régime juridique national en matière de responsabilité. Les promoteurs pourraient souscrire à ce mécanisme national d'indemnisation à titre facultatif.

4.2.6. *Option n° 2/6 – Combinaison des options n° 2/4 et n° 2/5.*

18. Cette option ne concerne que l'obligation de prévoir une assurance ou une indemnisation: les essais cliniques présentant un risque faible ne seraient pas soumis à cette obligation (option n° 2/4). Les autres essais cliniques seraient couverts par un mécanisme d'indemnisation obligatoire (option n° 2/5).

4.3. Objectif n° 3 — Tenir compte de la dimension mondiale des essais cliniques pour veiller au respect des bonnes pratiques cliniques.

4.3.1. *Option n° 3/1: Maintien du statu quo (option de base)*

19. La solution de l'«autorégulation» consisterait à continuer de s'appuyer sur l'engagement volontaire des promoteurs à garantir le respect des BPC dans les essais cliniques réalisés dans des pays tiers, sur le contrôle et les inspections réglementaires organisés par ces pays sur leur territoire, et enfin sur les inspections menées par les inspecteurs des États membres dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché.

4.3.2. *Option n° 3/2: Faciliter les inspections en matière de BPC en renforçant la transparence*

20. Dans cette hypothèse, les promoteurs seraient tenus de déclarer publiquement tous les essais cliniques dont les résultats seraient utilisés ultérieurement pour solliciter une autorisation relative à un autre essai clinique ou une autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Les autorités chargées de faire appliquer la législation pourraient ainsi intervenir et contrôler ces essais cliniques. Les promoteurs seraient en outre fortement incités à respecter les BPC.

4.3.3. *Option n° 3/3: Inspections des systèmes réglementaires en matière d'essais cliniques dans les pays extérieurs à l'Union européenne*

21. Cette option instaure la possibilité, pour la Commission ou l'Agence, de réaliser des «inspections systémiques» dans les pays extérieurs à l'Union européenne, afin de déterminer si leurs dispositifs de réglementation et d'exécution en matière d'essais cliniques sont équivalents à ceux de l'Union européenne.

4.3.4. *Option n° 3/4: Inspections en matière de BPC effectuées par l'Agence dans les pays extérieurs à l'Union européenne*

22. Dans ce scénario, l'Agence ou la Commission serait habilitée à inspecter les sites d'essais cliniques dans les pays extérieurs à l'Union européenne, sans faire appel aux services d'inspection fournis sur une base volontaire par les États membres.

4.3.5. *Option n° 3/5: Combinaison des options n° 3/2 et n° 3/3*

5. ÉVALUATION DES INCIDENCES

5.1. Objectif n° 1 — Établir un nouveau cadre réglementaire moderne pour le dépôt, l'évaluation et le suivi réglementaire des demandes d'autorisation essais cliniques

5.1.1. Option n° 1: aucune action à l'échelon de l'Union européenne, recours à la coopération volontaire entre États membres (option de base)

23. Du point de vue des retombées sociales et des incidences sur la santé, le «patchwork» actuel de procédures distinctes d'évaluation des essais clinique par chacun des États membres concernés ne permet pas toujours de garantir une évaluation d'une rigueur optimale dans l'Union européenne. En outre, un même essai clinique peut être modifié et adapté dans des proportions variables au cours de la procédure d'autorisation. Ces divergences peuvent influencer sur les données obtenues à l'issue de l'essai. En cas d'écarts importants dans la conduite et la conception de l'essai, les promoteurs peuvent décider d'annuler ce dernier dans un ou plusieurs États membres. Cela prive alors les patients de ces États membres des avantages potentiels que procure la recherche clinique et entraîne des inégalités en matière de santé publique.

24. Du point de vue des incidences économiques de cette option, la directive sur les essais cliniques génère des coûts administratifs de 306 millions d'EUR par an et des coûts de fonctionnement non administratifs de 2,2 milliards d'EUR par an environ.

5.1.2. Option n° 1/2 — Dépôt unique avec évaluation distincte

25. Si l'on considère les répercussions de cette solution sur la santé et la sécurité du patient, il n'y aurait aucun changement par rapport à la situation actuelle.

26. Du point de vue de ses retombées économiques, elle réduirait les dépenses administratives à 45,5 millions d'EUR. Au regard des coûts de fonctionnement, la situation serait en revanche identique à la solution n° 1/1, car l'option n° 1/2 ne prévoit qu'un outil informatique pour la transmission d'informations. En ce qui concerne les coûts de réalisation, les dépenses non récurrentes liées à l'informatique et les frais de fonctionnement sont variables et dépendent de la solution technique retenue. Ils sont compris entre 1,62 million d'EUR et 6,3 millions d'EUR pour les dépenses non récurrentes, et entre 0,34 million d'EUR (auquel s'ajoute 0,25 ETP) et 1,26 million EUR (auquel s'ajoutent 19 ETP) pour les frais de fonctionnement. Le choix de la solution technique dépend essentiellement du lieu retenu comme point de dépôt unique auprès de l'Agence ou de la Commission. Il s'agit là d'une décision politique qui devra être prise ultérieurement avec l'aide, entre autres, de la présente analyse d'impact.

5.1.3. Option n° 1/3 — Dépôt unique avec évaluation conjointe, par les États membres, des aspects n'ayant pas trait à l'éthique

27. Du point de vue de ses retombées sociales et de ses incidences sur la santé, cette solution offrirait une meilleure protection aux participants par comparaison avec

l'option de base, leur assurerait une plus grande sécurité et préserverait mieux leurs droits, car elle permettrait d'agréger l'expertise des différents États membres. Si les demandes d'autorisation recevaient une réponse uniforme, les essais cliniques pourraient démarrer plus rapidement et sur la base d'un protocole identique, ce qui mettrait fin aux inégalités constatées dans l'option de base.

28. Les répercussions économiques de cette solution seraient pour l'essentiel les mêmes que dans le cas de l'option n° 1/2. Les coûts administratifs se trouveraient réduits à 34,3 millions d'EUR, soit une économie annuelle de 271,7 millions d'EUR par comparaison avec le scénario de base. En ce qui concerne les coûts de fonctionnement, cette solution permettrait de diminuer considérablement les frais liés à la réalisation des essais cliniques dans l'Union européenne (les économies seraient de l'ordre de 440 millions d'EUR).

29. Suivant l'envergure de la structure d'appui mise en place, les besoins en ressources humaines seront compris entre 1,5 et 7 ETP. La dimension de la structure d'appui dépendra de l'institution qui sera retenue pour la fournir, Agence ou Commission. Il s'agit là d'une décision politique qui devra être prise ultérieurement avec l'aide, entre autres, de la présente analyse d'impact.

5.1.4. *Option n° 1/4: Dépôt unique avec évaluation centralisée, par l'Agence, des aspects n'ayant pas trait à l'éthique*

30. Du point de vue de ses retombées sociales et de ses incidences sur la santé, cette solution présente l'avantage de mettre à contribution tous les États membres, et de réunir ainsi les compétences les plus pointues disponibles auprès des autorités de réglementation. Elle pourrait toutefois accroître encore les retards constatés au démarrage des essais cliniques car son double système d'autorisation (au niveau national et à l'échelon de l'UE) risque d'aboutir à des contradictions dont la résolution pourrait encore allonger les délais. En outre, la participation de l'ensemble des États membres, y compris ceux qui ne seraient pas concernés, accentuerait la complexité des débats et la difficulté de parvenir à un compromis. Par ailleurs, cette solution instaurerait un «continuum institutionnel» depuis la procédure d'autorisation des essais cliniques jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché du produit obtenu, en passant par toutes les étapes de l'élaboration du médicament. Cela comporte un risque car il n'y aurait alors plus de «regard neuf» pour évaluer les données à la fin du processus d'élaboration, au stade de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

31. En ce qui concerne son incidence économique et ses coûts, cette option permettrait des économies de 264,2 millions d'EUR sur les dépenses administratives. Du point de vue des frais de fonctionnement, les répercussions seraient comparables à celles de l'option n° 1/3, soit une économie de 440 millions d'EUR environ. Les coûts de réalisation seraient principalement liés au rôle supplémentaire qu'assumerait l'Agence. On estime à 4 000 ETP environ les effectifs supplémentaires nécessaires.

5.1.5. *Option n° 1/5 — Choix de la forme juridique — adoption du texte de la directive sur les essais cliniques sous la forme d'un règlement*

32. Cette solution permettrait aux États membres de fonder leur évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques sur un seul et même texte, en lieu et place de

mesures de transposition nationales diverses, qui présentent inévitablement des divergences.

5.1.6. *Option n° 1/6 – Combinaison des options n° 1/3 (évaluation conjointe) et n° 1/5 (un règlement au titre de base juridique)*

33. Dans cette hypothèse, le principe d'une évaluation conjointe (option n° 1/3) se trouverait consolidé par un texte juridique qui prendrait la forme d'un règlement (n° 1/5). Cela faciliterait la coopération entre États membres lors de l'appréciation d'une demande d'autorisation d'essai clinique.

5.2. Objectif n° 2 — Fixer des exigences réglementaires adaptées aux réalités, aux contraintes et aux besoins pratiques

5.2.1. *Option n° 2/1: aucune action à l'échelon de l'UE (option de base)*

34. L'obligation de prévoir une assurance ou une indemnisation permet de faire en sorte que le participant soit indemnisé en cas de dommages occasionnés par un essai clinique, quels que soient les moyens financiers du promoteur ou de l'investigateur. Le rapport annuel sur la sécurité peut constituer un outil utile permettant aux autorités nationales compétentes ou aux comités d'éthique d'assurer le contrôle et le suivi du profil de sécurité d'un médicament expérimental, en particulier si le composé chimique reste dans une large mesure inconnu et n'est pas encore autorisé.

35. Les coûts annuels relatifs à l'obligation de prévoir une assurance ou une indemnisation et à l'établissement du rapport annuel se montent à 222,8 millions d'EUR environ, auxquels s'ajoutent des dépenses administratives de 7,2 millions d'EUR. Par ailleurs, environ 0,025 % des participants obtiennent l'indemnisation qu'ils ont sollicitée pour des dommages occasionnés par un essai clinique. Chaque demande d'indemnisation représente en moyenne entre 3 000 et 6 000 EUR.

5.2.2. *Option n° 2/2 — Élargissement de la définition des essais ??? non interventionnels*

36. Du point de vue de ses retombées sociales et de ses incidences sur la santé, cette solution aurait pour effet immédiat de soumettre les études de ce type à une réglementation nationale assurée par les États membres. Suivant les mesures adoptées dans chaque pays, ces études feraient l'objet d'une réglementation plus stricte ou plus souple, voire ne seraient pas réglementées. En matière d'incidence économique et de coûts, cette option permettrait d'économiser 16,98 millions d'EUR sur les frais de fonctionnement et 219 000 EUR sur les dépenses administratives.

5.2.3. *Option n° 2/3 — Exclusion des «promoteurs non commerciaux»*

37. En matière de retombées sociales et d'incidences sur la santé, les participants recrutés pour un essai clinique mené par un «promoteur non commercial» ne bénéficieraient pas d'une protection à l'échelon de l'Union. La réglementation européenne qui garantit la solidité et la fiabilité des données ne s'appliquerait pas non plus. Cela constituerait un obstacle majeur dans la perspective de créer des conditions de concurrence égales en matière d'essais cliniques au sein de l'Union européenne sans pour autant compromettre la protection des droits des patients, leur sécurité, ou encore la solidité des données. Cette option aurait également des retombées négatives pour la santé publique en général. Les essais cliniques réalisés

par des «promoteurs non commerciaux» peuvent avoir des répercussions importantes sur la santé publique, dans la mesure où leurs résultats sont parfois publiés et ont dès lors une incidence sur le choix offert entre différentes possibilités de traitement et les traitements en général.

38. Du point de vue de ses incidences économiques et de ses coûts, cette option permettrait d'économiser 73,9 millions d'EUR sur les frais de fonctionnement et 926 000 EUR sur les dépenses administratives.

5.2.4. *Option n° 2/4: Levée de certaines exigences réglementaires lorsque le médicament expérimental est connu*

39. Les essais cliniques portant sur des médicaments autorisés présentent pour la santé publique un risque qui n'est généralement que très légèrement supérieur à celui encouru dans le cas des soins courants, si tant est qu'un risque existe. La suppression des obligations de prévoir une assurance ou une indemnisation et de remettre un rapport annuel sur la sécurité n'aurait aucune répercussion perceptible sur la protection des participants. S'agissant plus particulièrement de l'assurance, en cas de dommage (situation peu probable), un certain nombre d'autres assurances pourraient prendre le relais, telles que celle qui porte sur la responsabilité du fait des produits, détenue par le bénéficiaire de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament autorisé, et celle qui couvre la responsabilité résultant d'une faute professionnelle, souscrite par le médecin traitant.

40. En ce qui concerne son incidence économique et ses coûts, cette option permettrait d'économiser 34 millions d'EUR sur les dépenses de fonctionnement et 438 000 EUR sur les dépenses administratives.

5.2.5. *Option n° 2/5 — Assurance/«mécanisme national d'indemnisation» optionnel*

41. Un mécanisme national d'indemnisation garantirait à tout participant ayant subi un dommage la même indemnisation que l'assurance ou l'indemnité exigées actuellement par la directive sur les essais cliniques.

42. Cette option représenterait des coûts administratifs et des dépenses de fonctionnement limités pour les promoteurs, et permettrait des économies importantes par comparaison avec le scénario de base. Dans la mesure où le nombre de demandes d'indemnisation satisfaites est très limité, les coûts de réalisation ne dépasseraient pas 0,817 million d'EUR environ par an pour les États membres.

5.2.6. *Option n° 2/6 – Combinaison des options n° 2/4 et n° 2/5.*

43. Les incidences de cette solution sur la santé publique et la sécurité des patients correspondraient à la somme des options n° 2/4 et n° 2/5. En effet, les essais présentant des risques faibles seraient couverts par d'autres régimes de responsabilité (responsabilité du fait des produits, etc.) et les autres essais relèveraient du dispositif national d'indemnisation. En matière d'incidence économique et de coûts, cette option permettrait des économies supérieures de 0,03 million d'EUR à l'option n° 2/5.

5.3. Objectif n° 3: Tenir compte de la dimension mondiale des essais cliniques pour veiller au respect des bonnes pratiques cliniques.

5.3.1. Option n° 3/1: Maintien du statu quo (option de base)

44. Cette option ne permettrait pas de répondre aux questions soulevées dans la définition du problème.

5.3.2. Option n° 3/2: Faciliter les inspections en matière de BPC en renforçant la transparence

45. Cette solution contribuerait à garantir le respect des BPC grâce à un niveau de transparence plus élevé. Les incidences économiques et les coûts, pour les promoteurs, seront surtout sensibles au niveau des dépenses administratives liées à l'inscription dans un registre public des informations relatives aux essais cliniques menés dans des pays extérieurs à l'UE (environ 6,72 millions d'EUR par an).

5.3.3. Option n° 3/3: Inspections des systèmes réglementaires en matière d'essais cliniques dans les pays extérieurs à l'Union européenne

46. Cette solution contribuerait à garantir la fiabilité et la solidité des résultats d'essais cliniques dont se réclament les demandes d'autorisation de mise sur le marché européen. Elle permettrait de renforcer la règle générale selon laquelle les données cliniques émanant de pays tiers doivent résulter d'essais menés selon des principes équivalents à ceux qui ont cours dans l'Union.

47. En termes d'incidence économique et de coûts, les plus significatifs sont les coûts de réalisation qui représentent approximativement 5 ETP par an et auxquels s'ajoutent des frais de 76 000 EUR environ.

5.3.4. Option n° 3/4: Inspections en matière de BPC effectuées par l'Agence dans les pays extérieurs à l'Union européenne

48. Cette option contribuerait à garantir le respect des BPC au cours des essais réalisés hors de l'Union européenne. Il resterait toutefois impossible d'inspecter l'ensemble des sites de façon régulière et systématique. En outre, les inspections sont généralement effectuées au titre des procédures de demande d'autorisation de mise sur le marché, soit plusieurs années après la fin des essais cliniques.

49. Au niveau de l'Union, cette option nécessiterait des ressources à hauteur de 1 300 ETP environ.

5.3.5. Option n° 3/5: Combinaison des options n° 3/2 et n° 3/3

50. La conjugaison de ces deux options augmenterait encore les retombées qu'elles pourraient avoir séparément: l'accent mis sur la transparence (option n° 3/2) permettrait en effet un meilleur ciblage des inspections des systèmes réglementaires dans les pays extérieurs à l'Union européenne.

6. COMPARAISON DES OPTIONS

6.1. Objectif n° 1 — Établir un nouveau cadre réglementaire moderne pour le dépôt, l'évaluation et le suivi réglementaire des demandes d'autorisation d'essais cliniques

51. L'option de base n'est pas à même de répondre au problème. Les options n° 1/2 (évaluations distinctes), n° 1/3 (évaluation conjointe par les États membres) et n° 1/4 (évaluation par l'Agence) présentent certes un élément en commun (le point de dépôt unique), mais sont incompatibles.
52. Cet élément commun aux solutions n° 1/2, 1/3 et 1/4 permet une nette réduction des coûts administratifs et contribue par conséquent à résoudre le problème constaté.
53. Cependant, l'option n° 1/2 ne remédie pas de façon satisfaisante au fait que des éléments identiques font l'objet d'évaluations distinctes dans le cadre d'un même essai clinique. À cet égard, il conviendrait de privilégier les options n° 1/3 et n° 1/4, qui ne se limitent pas à l'étape du dépôt, mais couvrent aussi la procédure d'évaluation des demandes d'autorisation relatives aux essais cliniques. Si l'on compare les solutions n° 1/3 et n° 1/4, il ressort que l'option n° 1/4 instaure un système très lourd, qui aura tendance à générer des retards. Elle requiert en outre la participation de tous les États membres, ce qui n'est pas nécessaire au vu du déploiement géographique habituel des essais cliniques: seuls 6 % d'entre eux environ se déroulent dans plus de sept États membres. En conséquence, il paraît excessif de mobiliser tous les États membres au stade de l'évaluation des demandes d'autorisation relatives à des essais cliniques. En outre, le système de double autorisation (au niveau de l'UE et à l'échelon national) mis en place par l'option n° 1/4 entraîne un surcroît de complexité qui serait évité avec la solution n° 1/3.
54. Cette dernière met en place une procédure plus «légère» que l'option n° 1/4. Elle ne mobilise, pour l'octroi de l'autorisation initiale, que les États membres dans lesquels doit se dérouler l'essai clinique (il y aurait lieu de prévoir un mécanisme permettant la participation ultérieure d'États membres supplémentaires). Avec la solution n° 1/3, l'attribution des autorisations devrait par ailleurs être moins onéreuse et plus rapide qu'avec l'option n° 1/4. Ce point présente notamment un intérêt pour la recherche universitaire et pour les PME.
55. L'option n° 1/5 (règlement plutôt que directive) ne constitue pas une solution différente, mais plutôt un complément. Elle permettrait de garantir que l'évaluation et le suivi des essais cliniques reposent sur des critères identiques.
56. L'option n° 1/6 conjugue des éléments des options n° 1/3 et n° 1/5. Elle contribue en outre à la réalisation de l'objectif n° 1 en instaurant un cadre juridique identique pour l'octroi des autorisations d'essais cliniques. Elle facilite ainsi la coopération entre les États membres, comme le prévoit l'option n° 1/3 et contribue à la réalisation des objectifs opérationnels de réduction, en particulier, des charges administratives et des retards.

6.2. Objectif n° 2 — Fixer des exigences réglementaires adaptées aux réalités, aux contraintes et aux besoins pratiques

57. Le scénario de base ne permet pas de résoudre le problème constaté. Les options n° 2/2 (élargissement de la définition des essais non interventionnels) et n° 2/3 (exclusion des «promoteurs non commerciaux») ont pour effet de «retransférer» la réglementation vers les États membres. Par ailleurs, dans le cas de l'option n° 2/3, on voit mal pourquoi les règles destinées à protéger la sécurité et les droits des participants ainsi que la fiabilité et la solidité des données devraient s'appliquer à certains types de promoteurs et non aux autres.
58. L'option n° 2/4 (levée de certaines exigences réglementaires lorsque le médicament expérimental est connu) est source d'économies moindres pour les promoteurs que la solution n° 2/3. Elle est toutefois préférable à l'option n° 2/3 du point de vue de la santé publique et de la sécurité des patients, car elle abandonne toute distinction entre promoteurs «non commerciaux» et entreprises du secteur pour se concentrer sur un seul critère objectif: le fait que le médicament expérimental dispose ou non d'une autorisation.
59. L'option n° 2/5 (mécanisme national d'indemnisation) peut constituer un outil utile et d'un bon rapport coût-efficacité pour traiter la question particulière de l'obligation de prévoir une assurance ou une indemnisation.
60. L'option n° 2/6 associe des éléments des options n° 2/4 et n° 2/5. Elle permet de réduire les charges administratives dans des proportions plus importantes que l'option n° 2/5, sans compromettre la sécurité du patient.

6.3. Objectif n° 3: Tenir compte de la dimension mondiale des essais cliniques pour veiller au respect des bonnes pratiques cliniques.

61. L'option de base n'est pas satisfaisante. Les options n° 3/3 (inspection des systèmes réglementaires relatifs aux essais cliniques dans les pays extérieurs à l'Union européenne) et n° 3/4 (inspections en matière de BPC menées par l'Agence dans ces mêmes pays) permettent d'obtenir des résultats relativement proches eu égard à la réalisation de l'objectif, malgré des démarches différentes. Elles ont cependant des effets très différents sur les ressources à mobiliser au niveau de l'Union. En ce qui concerne l'option n° 3/4, les contraintes budgétaires ne permettent pas aujourd'hui d'augmenter les activités d'inspection dans les proportions requises par cette solution. L'analyse d'impact de l'option n° 3/3 montre qu'elle permet d'obtenir de bons résultats avec des ressources nettement plus modestes que l'option n° 3/4.
62. L'option n° 3/2 (obligation de recenser tous les essais cliniques) peut contribuer utilement à un contrôle efficace des essais cliniques réalisés dans des pays extérieurs à l'Union européenne. La charge pour le promoteur se limite à des coûts administratifs et est acceptable compte tenu des avantages qui résultent de cette solution.
63. L'option n° 3/5 associe des éléments des options n° 3/2 et n° 3/4. Elle renforce encore les outils destinés à contrôler et à garantir le bon respect des bonnes pratiques cliniques, car elle permet des inspections systémiques plus ciblées.

7. OPTIONS PRIVILEGIEES

64. Eu égard à l'objectif n° 1, c'est l'option n° 1/6 qui est privilégiée, car elle permet un octroi rapide des autorisations et ne nécessite pas la mise en place d'un nouveau système bureaucratique et centralisé. En outre, la forme juridique du règlement, retenue dans cette solution, facilite la coopération entre États membres. En ce qui concerne l'objectif n° 2, c'est l'option n° 2/6 qui est préconisée, car elle permet une réduction considérable des coûts (charges administratives et frais de fonctionnement) sans transiger avec la sécurité des patients. Quant à l'objectif n° 3, la solution favorisée est l'option n° 3/5, car elle conjugue une inspection des systèmes réglementaires qui fait un usage efficace des ressources, et un niveau élevé de transparence qui permet de cibler les contrôles.

8. SUIVI ET EVALUATION

65. Les indicateurs significatifs permettant de juger de la réalisation des objectifs sont les suivants: nombre de demandes d'autorisations relatives à des essais cliniques dans l'Union européenne, nombre d'essais cliniques multinationaux réalisés dans l'Union européenne, coûts liés aux essais cliniques occasionnés par la législation, enfin retards dans le démarrage des essais cliniques. La Commission appréciera ces critères en établissant des rapports réguliers à partir de la base de données de l'UE sur les essais cliniques, en ouvrant une consultation publique, et enfin en organisant des débats auxquels elle participera elle-même et qui donneront l'occasion aux parties prenantes d'évaluer la législation.