



Institut de droit de la santé
Faculté de droit
Av. du 1^{er}-Mars 26
CH-2000 Neuchâtel



**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**

Commentaires

Prof. Dominique Sprumont

**Institut de droit de la santé
Université de Neuchâtel (Suisse)**

Neuchâtel, 31 août 2013

Table des matières

Introduction	2
1. Le rôle des comités d'éthique de la recherche et la nature de leur préavis.....	3
2. Les renvois à la déclaration d'Helsinki.....	4
3. La notion de risques et leur évaluation	6
4. Les délais d'évaluation des projets de recherche.....	7
Executive Summary	8
Annexe : Proposition d'amendements.....	10

Introduction

La proposition de règlement européen relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain marque une étape supplémentaire dans la mise en place d'un système de contrôle de la recherche au niveau européen qui, tout en garantissant une solide protection des participants, devrait alléger la charge administrative des chercheurs. Le futur règlement fixe des conditions-cadres identiques dans toute l'Union européenne dans le but de faciliter la conduite de projets transfrontaliers, également dans des pays tiers. Ce projet est particulièrement attendu par le monde de la recherche. Il présente aussi un grand intérêt pour répondre aux besoins de soins et de santé publique de la population.

D'une part, le règlement complète et renforce le système de protection des participants établi par le Conseil de l'Europe par le biais de sa Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine et son protocole additionnel sur la recherche biomédicale, normes qui sont explicitement réservées au paragraphe 22 du préambule. Le règlement vise d'abord à garantir le respect des plus hauts standards en matière de droits de l'homme (cf. également le rappel de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne dans le même paragraphe, ainsi qu'aux paragraphes 52 et 65 du préambule) et d'éthique de la recherche, le règlement comprenant de nombreuses références à la Déclaration d'Helsinki. De l'autre, l'essentiel des dispositions du règlement porte sur des questions de procédure. Elles décrivent de manière détaillée les conditions formelles pour obtenir une autorisation de mener un essai clinique où que ce soit dans l'Union. A ce propos, le règlement reprend l'approche fondée sur les risques consacrée par le Conseil de l'OCDE dans ses recommandations sur la gouvernance des essais cliniques du 10 décembre 2012 (cf. paragraphe 9a du préambule).

La difficulté consiste à trouver le juste équilibre entre les deux approches. Alors que les critiques à l'encontre du droit actuel de la part de l'industrie et des chercheurs académiques sont nombreuses, la pression est grande de mettre la priorité sur les éléments qui pourraient accélérer les procédures, en oubliant parfois la raison d'être des normes de protection des participants à la recherche. Cela pourrait aboutir à une bureaucratisation de la recherche répondant parfaitement aux attentes des chercheurs, mais perdant de vue les principes fondamentaux de l'éthique de la recherche. Afin d'éviter une telle dérive, il paraît important d'affiner le règlement sur 4 points : (1) le rôle des comités d'éthique de la recherche et la nature de leur intervention dans la procédure d'autorisation, (2) les renvois à la déclaration d'Helsinki, (3) la définition des risques et des organes compétents pour les évaluer et (4) les délais d'évaluation des projets de recherche par les autorités compétentes et les comités d'éthique de la recherche. Il s'agit à chaque fois de s'assurer que le règlement est véritablement à même d'atteindre les objectifs qui lui sont fixés.

1. Le rôle des comités d'éthique de la recherche et la nature de leur préavis

L'introduction de l'art. 4a dans le règlement constitue un progrès notable. Si, formellement, le fait de ne pas mentionner les comités d'éthique de la recherche (ci-après CER) dans le règlement pouvait se comprendre dès lors qu'ils relèvent de la compétence des Etats membres, cette position était politiquement difficile à défendre. Il est donc particulièrement réjouissant que le Parlement ait pleinement pris ses responsabilités en la matière en proposant le nouvel article 4a. Cette disposition reste toutefois au centre d'une controverse entre différents Etats membres et certaines associations professionnelles. Mais il s'agit d'un malentendu plutôt que d'un désaccord de principe.

Le texte proposé se limite d'exiger que tout projet soit examiné ou évalué par un CER. La position allemande, à laquelle fait écho celle de l'Association médicale mondiale, défend la nécessité de ne pas se contenter d'une simple évaluation mais demande que tout projet soit explicitement autorisé par un CER. Cette proposition semble toutefois en contradiction avec le principe d'une unique autorisation par Etat membre. Si le règlement devait prévoir l'obligation d'obtenir une autorisation formelle du CER compétent, cela aboutirait en fait à une double autorisation, l'une délivrée par le CER et l'autre par l'autorité compétente. A priori, les deux positions semblent donc inconciliables.

Il convient toutefois de s'entendre sur la notion juridique d'autorisation. Techniquement, il s'agit d'un acte administratif de l'autorité compétente par lequel ladite autorité lève une interdiction d'exercer une certaine activité, *in casu* de mener un essai clinique. En effet, sans cette autorisation, la recherche est prohibée. Formellement, l'autorisation constitue une décision susceptible de recours (judicial review). Du point de vue de la Déclaration d'Helsinki, le préavis positif du CER concerné est également une obligation. Sans celui-ci, la recherche ne répond pas aux principes de base de l'éthique de la recherche et elle ne peut débuter. Cela ne signifie pas pour autant que ce préavis ou opinion soit nécessairement une décision. Il constitue d'abord une des conditions de l'autorisation, au même titre que la qualification de l'investigateur ou le fait qu'il dispose d'une couverture d'assurance RC adéquate. Dans ce cas, il est possible d'exiger que tout protocole soit évalué par le CER compétent et fasse l'objet d'un préavis positif, sans porter atteinte à la règle de l'autorisation unique par Etat membre. Il convient toutefois d'être précis dans les termes pour éviter toute confusion entre la nature du préavis rendu par le CER et la décision de l'autorité compétente.

Proposition

Article 4a Research Ethics Committee

1. Authorisation for conducting a clinical trial by the concerned Member State shall be granted only after having obtained a positive opinion of the competent research Ethics Committee...

2. The Commission shall facilitate cooperation of Research Ethics Committees and the sharing of best practices on ethical issues including the procedures and principles of ethical assessment.

Commentaires

1. Il convient de parler spécifiquement de comité d'éthique de la recherche (CER) / Research Ethics Committee (REC) pour bien les distinguer des autres formes de comités d'éthique, comme les comités nationaux d'éthique ou les comités d'éthique clinique. Il s'agit d'ailleurs de la terminologie consacrée par la Déclaration d'Helsinki. Ce changement doit être introduit dans l'ensemble du règlement : paragraphes 2, 14, 14a et 14b du préambule ; articles 2, 4, 9, 15, 29 al. 3a et 40 al. 2a (voir annexe).
2. Pour aller dans le sens des revendications allemandes et de l'AMM, il est utile de ne pas prévoir que chaque protocole soit simplement évalué par un CER, mais d'exiger que le CER émette un préavis positif si l'ensemble des conditions sont remplies et la protection des participants est garantie. Parler d'opinion ou préavis favorable enlève toute ambiguïté par rapport à la décision d'autorisation qui relève en principe de l'autorité compétente.
3. Le préavis positif du CER est une condition essentielle de l'autorisation. On notera que rien n'empêche toutefois un Etat membre de prévoir que cet avis positif constitue une décision au

sens de l'art. 8 du règlement. C'est ainsi la solution adoptée par le législateur suisse dans la nouvelle loi sur la recherche impliquant des êtres humains. Pour les essais à faible risque, seul le préavis positif du CER est nécessaire, l'autorité compétente devant être simplement informée de sa « décision ». De même, il est possible pour un Etat membre d'attribuer au comité national d'éthique le rôle de CER, comme c'est le cas par exemple en Lituanie.

4. Il est plus judicieux de parler de CER **compétent** plutôt que concerné. Dans le dernier cas, il n'est pas clair en quoi ledit CER peut être concerné. En principe, cette question est réglée par le droit national qui définit les compétences et la juridiction des CER. En précisant le CER **compétent**, le règlement limite le risque de forum shopping par lequel un promoteur ou un investigateur recherche le CER le plus susceptible d'approuver l'essai, plutôt que le plus apte à garantir la protection des participants. L'expression « CER compétent » doit être reprise dans l'ensemble du règlement (notamment art 15 al. 1, 40 al. 2a).

2. Les renvois à la déclaration d'Helsinki

Les amendements de la proposition de règlement du 29 mai 2013 introduisent pas moins de 7 nouvelles références à la Déclaration d'Helsinki. D'un côté, on peut certainement s'en réjouir car cela dénote une réelle volonté de la part du Parlement de respecter les plus hauts standards éthiques en la matière. De l'autre, il est toujours problématique, sous l'angle de la technique législative, de prévoir un renvoi dynamique dans une loi ou dans un règlement, autrement dit de se référer à un texte extérieur sans préciser à quelle version il est fait référence. Cela introduit une insécurité juridique dans la mesure où il n'est pas possible d'anticiper les éventuels changements de ce document extérieur. Concrètement, cela signifierait que le Parlement européen accepte à l'avance les amendements que l'Association médicale mondiale pourrait apporter à la Déclaration d'Helsinki, qui est justement en révision. Il est ainsi nécessaire de préciser dans la norme de renvoi à quelle version il est fait référence. D'ailleurs, le problème se pose déjà puisque le paragraphe 63 du préambule fait explicitement référence à la version de 2008 de la Déclaration alors que les autres références ne mentionnent pas de quelle version il est question.

Deuxièmement, si la Déclaration d'Helsinki constitue sans conteste le document de référence le plus respecté au niveau international dans le domaine de l'éthique de la recherche, il existe au niveau européen des normes à caractère quasi constitutionnel qui posent les principes de base en matière de protection des participants à la recherche que ce soit de manière générale, comme la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne, ou de manière spécifique comme la Convention du Conseil de l'Europe sur les droits de l'homme et la biomédecine et son protocole additionnel sur la recherche biomédicale. Ces textes fondamentaux pour le respect des droits de l'Homme en Europe sont explicitement mentionnés dans le préambule du règlement, mais sont absents des articles du règlement. Il n'est en effet pas nécessaire de les répéter dans le corps du texte, sachant que, juridiquement, ils s'appliquent directement dans l'Union, en tout cas en ce qui concerne la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne. Le fait que la Déclaration d'Helsinki soit citée à 6 reprises dans les articles du règlement crée ainsi une distorsion entre des règles de rang constitutionnel et des normes déontologiques. Cela pourrait porter à confusion dans un cas concret, d'autant plus que le règlement ne se limite pas à renvoyer à la déclaration d'Helsinki.

En effet, l'article 25 al. 5 du règlement, qui traite des recherches menées à l'extérieur de l'Union, exige le respect des principes éthiques consacrés dans la Déclaration d'Helsinki, mais également dans les Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains adoptées par le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS). Non seulement il se pose de nouveau le problème d'un renvoi dynamique (il conviendrait pour le moins de préciser qu'il est fait référence à la version de 2003 des directives CIOMS actuellement en révision), mais cela soulève aussi des problèmes d'interprétation, la Déclaration d'Helsinki et les directives CIOMS présentant certaines divergences. Notamment en matière de placebo, les directives CIOMS s'avèrent en effet beaucoup plus libérales que la déclaration d'Helsinki. Il existe ainsi un risque réel que cette double référence aboutisse à un double standard dans la protection des

participants à la recherche en contradiction avec les objectifs fondamentaux du règlement de garantir la protection la plus élevée selon les standards actuels.

En résumé, alors que l'Association médicale mondiale travaille sur une nouvelle révision de la Déclaration d'Helsinki, il paraît important de ne pas créer une dépendance entre le règlement européen et la Déclaration d'Helsinki. La mention de la Déclaration ne devrait apparaître que dans le préambule et préciser de quelle version il s'agit. A ce propos, il pourrait être intéressant d'évaluer la nouvelle révision de la Déclaration d'Helsinki pour y renvoyer, plutôt qu'à celle de 2008.

Proposition

PREAMBULE

(2) In order to allow for independent control as to whether these principles are adhered to, a clinical trial should **have obtained a positive opinion of the competent Research Ethics Committee** in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki **(2008 version) (2013 version)**.

(29) The members of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) have agreed on a detailed set of guidelines for good clinical practice which are now an internationally accepted standard for designing, conducting, recording and reporting clinical trials, consistent with principles that have their origin in the World Medical Association's Declaration of Helsinki.

Ici, il n'est pas nécessaire de préciser quelle version car il s'agit d'un renvoi indirect aux principes éthiques qui ont leur origine dans la déclaration d'Helsinki. De plus, il s'agit d'un extrait tiré directement des ICH-GCP.

(63) This Regulation is in line with the major international guidance documents on clinical trials, such as the most recent (2008) **(2013)** version of the World Medical Association's Declaration of Helsinki and good clinical practice, which has its origins in the Declaration of Helsinki.

REGULATION

Article 4a Research Ethics Committee

Authorisation for conducting a clinical trial by the concerned Member State shall be granted only after having obtained a positive opinion of the competent Research Ethics Committee.

Article 15 General Principles

A substantial modification may only be implemented if it has been approved in accordance with the procedure set out in this Chapter **after having obtained a positive opinion of the competent Research Ethics Committee**.

Article 25 Data submitted in the application dossier

.....

5. Where the clinical trial **referred to in paragraph 4** has been conducted outside the Union, it shall comply with ~~principles equivalent to those of~~ this Regulation **and respect the ethical principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (2008 version) (2013 version), and the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects by the Council for International Organizations of Medical Sciences**, as regards subject rights, safety **and well-being**, and the reliability and robustness of data generated in the clinical trial

3. La notion de risques et leur évaluation

Reprenant l'approche basée sur les risques développée par l'OCDE (par. 9a du préambule), le règlement applique le principe de proportionnalité dans l'évaluation des projets de recherche. Une telle approche correspond non seulement à une bonne gestion administrative des dossiers, mais elle est conforme à une protection efficace des participants compte tenu des risques qu'ils encourent. Il y a cependant une contradiction entre la notion de risques telle que consacrée à l'art. 45 du règlement qui inclut tous les risques pour le participant, y compris les risques d'atteinte à ses droits, à sa sécurité et à son intégrité et celle de l'art. 6 par. 1 lit. (a) (ii) qui se limite aux aspects de sécurité et d'intégrité. Il manque ici une dimension importante qui est la protection de la sphère privée et de la confidentialité et la protection des données *stricto sensu* qui sont traitées de manière spécifique à l'art. 28 al. 1. lit. e.

Si le règlement reconnaît que le respect de la sphère privée et la protection des données des participants est une condition fondamentale de la recherche, il ne désigne pas explicitement l'autorité en charge de vérifier si cette condition est remplie. Selon l'art. 4a du règlement, l'évaluation par le comité d'éthique de la recherche compétent porte uniquement sur les éléments de l'art. 6 et ceux-ci n'incluent pas le respect de la sphère privée et la protection des données. De même, la définition des essais cliniques à faible risque (art. 2 par. 3) ne mentionne que les aspects pharmacologiques ou liés à l'intégrité physique et psychique des participants. A la lumière de cette définition, un essai avec un ARV autorisé sur le marché ne présente que des faibles risques, la même conclusion étant vraie pour un neuroleptique au bénéfice d'une AMM. Pourtant, dans un cas comme dans l'autre, le simple fait de participer démontre que le volontaire est HIV positif ou souffre d'une pathologie psychiatrique, information hautement sensible dont la divulgation présente des risques concrets pour les personnes concernées. Il paraît donc indispensable de tenir compte de ces risques dits informationnels dans l'évaluation des risques.

En résumé, il conviendrait de rajouter à l'art. 2 par. 3 une précision sur le fait que les essais cliniques à faible risque ne portent pas sur une condition médicale qui présente un risque particulier sous l'angle du respect de la sphère privée et de la protection des données. De même, il conviendrait de rajouter un paragraphe à l'art. 6 par. 1 lit. (a) (ii) qui porte sur les risques d'atteinte à la sphère privée et à la protection des données.

Proposition

Article 2 Definitions

- (3) 'Low-~~intervention-risk~~ clinical trial': a clinical trial **which, given the nature and extent of the intervention, can be expected to have only a very small and temporary or no impact on the subject's health and** which fulfils all of the following conditions:

...

- (d) (new) the medical condition for which the investigational medical products is being investigated does not present serious risks in terms of privacy and data protection rights of the subject.**

Article 6 Assessment report – Aspects covered by Part I

1. The reporting Member State shall assess the application with regard to the following aspects:
- (a) Compliance with Chapter V with respect to the following:
- ...
- (ii) The risks and inconveniences for the subject, taking account of all of the following
- the risk to **the subject's mental or physical health or quality of life** posed by the medical condition for which the investigational medicinal product is being investigated;
 - **the risk to the subject's privacy and data protection rights;**

4. Les délais d'évaluation des projets de recherche

Le temps actuellement nécessaire pour qu'un essai clinique obtienne le feu vert des autorités compétentes, y compris le préavis positif du ou des CER concernés, est certainement un des points les plus critiqués par les promoteurs et les chercheurs de l'UE. Sans nier qu'il existe un problème, les raisons de cette situation sont multiples et ne se limitent pas à un manque d'efficacité des organes de contrôle. Certains aspects de la procédure peuvent certainement être améliorés, d'autres sont directement liés à la complexité des dossiers évalués. D'ailleurs, il ne faut pas non plus négliger le temps perdu par les promoteurs et les chercheurs eux-mêmes alors qu'ils ont déjà reçu une autorisation de mener un essai. Ici aussi, les facteurs sont nombreux et ne peuvent pas toujours être totalement éliminés. C'est le cas notamment du temps nécessaire pour engager le personnel de recherche ou encore les incertitudes liées au recrutement des participants. Dans un cas comme dans l'autre, plusieurs semaines, voire mois peuvent s'avérer nécessaires malgré tous les efforts consentis.

Les délais fixés dans le règlement paraissent dans ce sens étonnant, les deux jours rajoutés dans les amendements du 29 mai 2013 ne modifiant pas fondamentalement la situation. En effet, pour les études présentant un faible risque, cela représente moins du quart du temps prévu dans la procédure actuelle sans diminution des éléments à évaluer. La compression du temps disponible est d'autant plus grande que le préavis du ou des CER concernés sera inclus dans le délai. Il paraît ainsi matériellement impossible que les nouveaux délais pourront être respectés, particulièrement au moment de l'entrée en vigueur du règlement. Le principe selon lequel l'absence de décision formelle de l'autorité compétente dans les délais prévus équivaut à une acceptation (art. 6 par. 7a du règlement) pourrait s'avérer alors créer davantage de problèmes qu'il n'en règle.

Premièrement, il conviendra d'observer si l'industrie et les chercheurs vont effectivement se reposer sur cette disposition pour mener leurs projets. On notera que c'était la règle en droit suisse de 1995 à 2002 et que promoteurs et chercheurs ont pourtant continué à attendre une décision formelle pour débiter leurs essais. Les raisons sont multiples, la première étant une question de responsabilité. On rappellera en effet la crise actuelle en Europe et dans le monde en matière d'assurances responsabilité civile (RC) pour les essais cliniques. Même dans les pays comme l'Allemagne ou la France, où il est obligatoire d'avoir une couverture d'assurance RC pour mener un essai clinique de médicaments, il est difficile, voire impossible de trouver une assurance à un prix raisonnable (cf. par. 47 du préambule). Les assurances RC sont peu intéressées par ce marché qui présente une grande incertitude avec un chiffre d'affaire limité. Celles-ci risquent de ne pas accepter l'écoulement des délais comme une preuve suffisante de la conformité d'un essai clinique aux exigences matérielles du règlement. Les promoteurs n'auront ainsi pas d'autre choix que d'attendre la décision formelle de l'autorité compétente pour avoir une assurance RC, autrement dit pour respecter le règlement. Certes, celui-ci prévoit une obligation pour les Etats membres de créer un système ad hoc de compensation des dommages pour les essais à faible risque, mais le problème reste entier pour les autres (cf. art. 72 al. 2) qui restent soumis au régime général de responsabilité civile selon le droit national.

Deuxièmement, un des principes fondamentaux en éthique de la recherche est la dissémination et la publication des résultats. C'est aussi une exigence dans le cadre des programmes de recherches financés par la Commission et les Etats membres. Les chercheurs européens occupent ainsi une place importante dans les revues scientifiques internationales. Entre autres conditions, celles-ci exigent systématiquement l'avis favorable ou l'autorisation d'un comité d'éthique de la recherche. Les chercheurs européens qui se contenteront de l'épuisement du délai selon l'art. 6 par. 7a du règlement ne pourront pas présenter l'accord d'un CER avec le risque que leur recherche soit ainsi refusée pour publication dans les meilleures revues scientifiques. En principe, il est rarissime qu'elles acceptent de déroger à cette règle.

Troisièmement, il convient de tenir compte de la complexité des dossiers à analyser. Il y a un véritable paradoxe entre les délais de quelques jours prévus pour garantir la protection des participants selon le règlement et les nombreux mois requis par les fonds publics de recherche de la Commission européenne et des Etats membres pour évaluer uniquement la qualité scientifique des projets qu'ils soutiennent. Il paraît toutefois légitime de prendre le temps nécessaire pour garantir que la recherche réponde en Europe aux plus hautes exigences de qualité scientifique et académique. Réduire ces délais

tout en maintenant les exigences de qualité obligerait de mettre à disposition des ressources qui limiteraient d'autant les montants nécessaires pour la recherche, mais également la disponibilité des chercheurs eux-mêmes, ceux-ci étant également impliqués dans l'évaluation des projets de leurs pairs. En matière d'éthique de la recherche et de protection des participants, le problème est identique.

Il n'est matériellement pas possible de procéder à une évaluation digne de ce nom sans disposer du temps et des ressources nécessaires. Compresser artificiellement les délais ne modifie pas cette réalité concrète. Au contraire, cela ne peut qu'aboutir à une paralysie du système, avec une augmentation de la frustration des promoteurs et des chercheurs, mais également des autorités compétentes et des CER.

En résumé, il conviendrait de maintenir dans un premier temps les délais actuels en prenant garde de donner à chacun les ressources nécessaires pour remplir ses responsabilités. Passé un délai transitoire de 2 à 3 ans (correspondant à ce qui a été nécessaire en France pour la mise en œuvre de la loi Huriet-Sérusclat), les délais pourraient être raccourcis compte tenu de l'expérience acquise par les différents acteurs. Dans tous les cas, il est impératif de fixer un délai transitoire pour la mise en œuvre du règlement qui soit suffisamment long pour éviter les blocages susmentionnés qui ne manqueraient pas de se produire si un grand nombre de projets ne pourraient pas être évalués dans les délais prévus. La diminution du temps d'évaluation des protocoles ne devrait toutefois pas aller en-dessous de 30 jours ouvrables.

Executive Summary

The regulation of the European Parliament and the Council on clinical trial is an important step to set up a harmonized system of control of clinical trials in Europe that is both guaranteeing high standards of protection for the research participants and ensuring researchers with similar procedural conditions anywhere in the Union. Yet, finding the right balance between those two objectives is a difficult task. The following comments target key issues where the regulation requires clarification in order to meet its final goals.

1. The Role of Research Ethics Committees

Art. 4a introduced in May 29, 2013 in the draft regulation requires every trial to have been assessed by an ethics committee. It is an important provision to guarantee the protection of research participants in Europe. Yet, as argued by some Member States and professional associations, only requesting the examination of a protocol by an ethics committee is not sufficient. It does not meet the standards of the Declaration of Helsinki that is directly referred to at art. 4a of the regulation. It is also a step backward according to the present national legislation in the majority of the EU Member States and in the Council of Europe. In order to respect this fundamental requirement as well as the principle of a single authorization by Member states, article 4a should be revised. First it should be adapted to the internationally recognized terminology, using the expression "Research Ethics Committee" (REC) instead of "Ethics Committee". This is important to distinguish REC from National Ethics Committee or Clinical Ethics Committees that are different in nature and roles. Second, it must be requested to obtain the positive opinion of the REC prior the final authorization by the competent authorities of the concerned Member states. The REC's opinion constitutes legally speaking a condition of the final authorization and not as a second authorization. The principle of a single decision is therefore respected. Third, the REC should be deemed competent and not only concerned. This underlines the fact that the REC's jurisdiction is defined by the national laws and that sponsors and investigators are not free to solicit any REC to obtain its positive opinion. This limits the risk of forum shopping.

2. The Reference to the Declaration of Helsinki

The draft regulation contains several references to the Declaration of Helsinki, without specifying (except in paragraph 63 of the preamble) to which version it is referring. Even more, at article 25 par. 5 concerning clinical trials conducted in third countries, there is a reference to both the Declaration of Helsinki and the CIOMS guidelines. This creates a potential risk of inconsistency between the regulation and future revision of the Declaration of Helsinki as well as a complication in the interpretation of the regulation. By contrast the Charter of Fundamental rights of the European Union

and the Council Convention on Human Rights and Biomedicine and its additional protocol on biomedical research are only mentioned in the preamble. To avoid unnecessary conflicts of rules between the regulation and the Declaration of Helsinki and the legal uncertainty that it creates, references to the Declaration of Helsinki should be limited to the preamble of the regulation with a clarification of which version is being used: 2008 or, if possible 2013.

3. The notion of risks and their evaluation

The regulation is following the risk-based approach as developed in the OECD 2012 Recommendation on the Governance of Clinical Trials. This could prove a useful tool to limit the administrative burden in the evaluation of low-risk trials. Yet the definition of risks on which rests the regulation seems too narrow. It does not include explicitly the so-called informational risks that are linked to breach of privacy or data protection rights, except in annex I, section 4 (protocol), par. 13 on the risk assessment. This is not in line with neither the Data Protection Directive nor the national laws and the Declaration of Helsinki. It would be proper to clarify this element by explicitly granting RECs and the competent authorities the responsibility of assessing that clinical trials do not present disproportionate risks in terms of privacy and data protection rights. The definition of low-risk trials should also include a provision on the specific informational risks linked to the medical condition for which the medicinal product is being investigated, for instance in the domains of psychiatry, sexually transmitted diseases or AIDs.

4. The Deadlines for Delivering an Authorization to Conduct a Clinical Trial

The evaluation process to guarantee the proper protection of research participants is very complex. If some elements may be improved, there is a practical limit to what can be expected from the competent authorities and the RECs. If the rule of art. 6 par. 7a stating that *“Where the reporting Member State does not submit the assessment report within the time periods set out in paragraphs 4, 6 and 7, the aspects addressed in Part I shall be deemed to have been accepted by the reporting Member State”* would be applied, this is likely to create serious problems that will jeopardize the objectives of regulation. First, the liability insurances (that will remain a necessity for non-low-risks trials, cf. art. 72 par. 2 of the regulation) are unlikely to accept the silence of the competent authorities as sufficient evidence that the clinical trial is in conformity with the laws and the regulation. Practically it means that sponsors will have to wait until they obtain the formal approval of the competent authorities for their liability insurance contract to be valid. Otherwise they will not be in conformity with the regulation and should not be granted the authorization. Second, this is a fundamental requirement that research results be disseminated, publication in a scientific journal being the gold standards. The major scientific journals in the world require prior approval of a REC as a condition to publish the results of a clinical trial. It is unlikely that a researcher will be able to use art. 6 par. 7a of the regulation to convince such scientific journals that it meet the standards on this matter without the REC’s formal approval. Third, the complexity in the evaluation of a protocol to guarantee the protection of research participants should not be underestimated. The proposed deadlines in the regulation, even with two extra days as introduced in the May 29, 2013 version is insufficient to fulfill this task correctly. The regulation should build on the existing deadlines of 60 days, while it may introduce transitory deadlines for the future allowing a progressive limitation of the time requested for reviewing the protocols based on the experiences acquired by all stakeholders in the implementation of the regulation. Yet, such limited deadlines should not be lower than 30 working days.

Annexe : Proposition d'amendements

Les amendements proposés apparaissent en bleu. Les sections en rouge sont les révisions introduites le 29 mai 2013 dans le règlement.

The proposed amendments are in blue. The sections in red are the revision introduced in the version of May 29, 2013 of the regulation

PREAMBLE

- (2) In order to allow for independent control as to whether these principles are adhered to, a clinical trial should *have obtained a positive opinion of the competent Research Ethics Committee in accordance with the World Medical Associations's Declaration of Helsinki (2008 version) (2013 version)*.
- (63) This Regulation is in line with the major international guidance documents on clinical trials, such as the most recent (2008) (2013) version of the World Medical Association's Declaration of Helsinki and good clinical practice, which has its origins in the Declaration of Helsinki.

REGULATION

Article 2 Definitions

- (3) 'Low-~~intervention-risk~~ clinical trial': a clinical trial *which, given the nature and extent of the intervention, can be expected to have only a very small and temporary or no impact on the subject's health and* which fulfils all of the following conditions:

.....

- (d) (new) *the medical condition for which the investigational medical product is being investigated does not raise serious risks in terms of privacy and data protection rights of the subject.*

- (10 a) (new) *'Research Ethics Committee': an independent body in a Member State, consisting of health-care professionals and non-medical members including at least one well-experienced, knowledgeable patient or patient representative...*

Article 4a Research Ethics Committee

1. *Authorisation for conducting a clinical trial by the concerned Member State shall be granted only after having obtained a positive opinion of the competent Research Ethics Committee...*
2. *The Commission shall facilitate cooperation of Research Ethics Committees and the sharing of best practices on ethical issues including the procedures and principles of ethical assessment.*

Article 6 Assessment report – Aspects covered by Part I

1. The reporting Member State shall assess the application with regard to the following aspects:
 - (a) Compliance with Chapter V with respect to the following:
 - ...
 - (ii) The risks and inconveniences for the subject, taking account of all of the following
 - the risk to *the subject's mental or physical health or quality of life* posed by the medical condition for which the investigational medicinal product is being investigated;
 - *the risk to the subject's privacy and data protection rights;*

Article 9 Persons assessing the application (Part I and Part II)

3. **Research Ethics Committees shall be involved** in the assessment **in accordance with the provisions of Article 4a.**

Article 15 General Principles

A substantial modification may only be implemented if it has been approved in accordance with the procedure set out in this Chapter **after having obtained a positive opinion of the competent Research Ethics Committee.**

Article 25 Data submitted in the application dossier

.....

1. Where the clinical trial **referred to in paragraph 4** has been conducted outside the Union, it shall comply with ~~principles equivalent to those of~~ this Regulation **and respect the ethical principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (2008 version) (2013 version), and the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects by the Council for International Organizations of Medical Sciences,** as regards subject rights, safety **and well-being,** and the reliability and robustness of data generated in the clinical trial

Article 29 Informed consent

3a. (new) Without prejudice to Article 32, and by way of derogation from Article 28, paragraph 1, points (c) and (d) and paragraphs 1 and 2 of this Article, clinical trials may be conducted without obtaining informed consent only if all of the following conditions are fulfilled:

- (d) the competent Research Ethics Committee has given a positive opinion of the protocol;**

Article 40 Assessment by Member States

- 2 a. (new) The competent Research Ethics Committee shall be involved in the assessment of the information referred in paragraphs 1 and 2.**