

**Avis n° 51 du 12 mars 2012**  
**sur la publication des résultats des**  
**expérimentations menées sur l'homme**

## Contenu

Saisine .....	3
Considération liminaire.....	4
Résumé.....	5
1. Enregistrement et publication .....	7
1.1. Sous-notification des résultats de la recherche .....	7
1.2. Enregistrement prospectif dans un registre public.....	12
1.3. Publication de tous les résultats de la recherche .....	17
2. Rôle des comités d'éthique médicale .....	22
2.1. Guide du Conseil de l'Europe destiné aux <i>Comités d'éthique de la recherche (CER)</i> .	22
2.2. Directive de la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains ( <i>Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, CCMO</i> )	25
3. Point de vue général et recommandations .....	28
3.1. Contexte .....	28
3.2. Point de vue général concernant la publication des résultats des recherches .....	29
3.3. Recommandations.....	29
a. Recommandation relative aux moyens des comités d'éthique médicale : une condition préalable.....	29
b. Recommandation relative à l'évaluation éthique et au suivi des protocoles par les comités d'éthique médicale.....	30
c. Recommandation dans le cadre de l'évaluation/la révision de la directive européenne 2001/20/CE .....	30

## Annexes 1 à 4 à l'avis

## Saisine

Le 15 octobre 2008, le Dr G. Bauherz, Président du Comité d'éthique médicale des Hôpitaux Iris Sud (HIS, Bruxelles), a posé la question suivante au Comité consultatif de Bioéthique (extrait de sa lettre):

“Régulièrement, le Comité d’Ethique HIS discute, lorsque des études cliniques lui sont soumises, de la question de la publication des résultats.

En particulier, lorsqu’il s’agit d’études concernant des médicaments ou des techniques thérapeutiques nous ignorons le sort réservé aux résultats d’études qui s’avéreraient négatifs.

Nous souhaiterions savoir si le Comité Consultatif a formulé une opinion sur ce sujet et, à défaut, aimerions pouvoir en discuter avec vous.”

Lors de la réunion plénière du 17 novembre 2008, la question a été déclarée recevable et attribuée à la commission restreinte 'recherche clinique', ce qui fut également communiqué à l'auteur de la question dans une lettre du 19 janvier 2009. Le troisième mandat du Comité vint à échéance le 20 avril 2009 et la question fut transmise au quatrième mandat, ce qui explique en partie la longue durée de la mise au point du présent avis.

La commission restreinte 'Recherche clinique' a reformulé la problématique comme suit:  
un comité d'éthique médicale (CEM) peut-il/doit-il, lors de l'examen éthique d'un protocole relatif à une expérimentation sur l'homme, vérifier de quelle manière les résultats de la recherche – qu'ils soient positifs, négatifs ou non significatifs – seront publiés ou rendus publics?

Suit tout d'abord une considération liminaire sur la notion « d'essai clinique » dans le présent avis. Sont ensuite résumés la question, le contexte et les recommandations.

Le contexte est exposé aux points 1 et 2. Le point 1 esquisse la problématique de la sous-notification des résultats de la recherche. Est ainsi abordée la nécessité de l'enregistrement préalable ou prospectif des essais cliniques et de la publication de leurs résultats. Le rôle potentiel des comités d'éthique médicale est abordé au point 2. Le point 3 clôture par le point de vue général et les recommandations du Comité consultatif de Bioéthique.

Viennent enfin quelques annexes fournissant des informations complémentaires.

## Considération liminaire

Tout d'abord, il y a lieu de préciser les concepts qui seront utilisés tout au long de l'avis. La définition des essais cliniques peut en effet différer selon les instances ou organisations.

Dans la directive européenne 2001/20/CE relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, la définition retenue est plutôt étroite: par essais cliniques, on entend uniquement les études interventionnelles concernant des médicaments (testés sur l'homme). Lors de la transposition de la directive européenne dans la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, le législateur belge a repris la définition d'essai clinique telle que formulée dans la directive (art. 2, 7°):

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

Le champ d'application de la loi belge couvre cependant bien davantage que les seules études interventionnelles avec des médicaments, comme il en ressort de la définition suivante de la notion 'expérimentation' à l'art. 2, 11:

“Expérimentation : essai, étude ou investigation menée sur la personne humaine qui a pour objectif le développement des connaissances propres à l'exercice des professions de soins de santé tel que visé à l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions de soins de santé.”

La loi prévoit une exception à l'art. 3, §2<sup>1</sup> : les études purement rétrospectives ne tombent pas sous le champ d'application de la loi.

On verra plus loin dans l'avis que, également, le législateur néerlandais a instauré une réglementation plus large de la recherche médico-scientifique que prévue dans la directive européenne.

La *Food and Drug Administration* (FDA) des Etats-Unis retient aussi une définition plus large de l'essai clinique que celle formulée dans la directive européenne. Le Conseil de l'Europe et l'Organisation Mondiale de la Santé vont encore plus loin dans cette définition.

---

<sup>1</sup> Art. 3, §2: “La présente loi n'est pas applicable à des études purement rétrospectives sur base de données du passé qui se trouvent dans les dossiers des patients, dans des dossiers médicaux ou dans des dossiers administratifs ou bases de données et pour autant que d'aucune façon qu'il ne soit pas acquis de nouvelles données relatives à ces patients.”

Dans le texte qui suit, le terme 'essais cliniques' doit être interprété au sens large, c'est-à-dire dans le sens de recherches menées sur l'homme, ce qui correspond également mieux au champ d'application de la loi belge, à savoir les expérimentations menées sur la personne humaine qui contribuent au développement des connaissances propres à l'exercice des professions de soins de santé. Lorsqu'il est fait référence à la directive européenne 2001/20/CE, il n'est alors question que d'études interventionnelles concernant des médicaments (voir également la définition susmentionnée d'essai clinique dans la loi belge).<sup>2</sup>

## Résumé

Le Dr G. Bauherz, Président du Comité d'éthique médicale des Hôpitaux IRIS Sud (HIS, Bruxelles), a saisi le Comité consultatif de Bioéthique du problème selon lequel les membres du comité d'éthique médicale ignorent souvent le sort réservé aux résultats d'études concernant des médicaments ou des techniques thérapeutiques qui s'avèreraient négatifs.

Le Comité consultatif de Bioéthique a **reformulé** comme suit cette demande d'avis :

Un comité d'éthique médicale (CEM) peut-il/doit-il, lors de l'examen éthique d'un protocole relatif à une expérimentation sur l'homme, vérifier de quelle manière les résultats de la recherche – qu'ils soient positifs, négatifs ou non significatifs – seront publiés ou rendus publics?

L'avis part du **contexte** de la problématique de la sous-notification des résultats de la recherche (*publication bias*).

Cette dernière décennie a vu se développer plusieurs initiatives visant à promouvoir la transparence et, partant, l'intégrité de la recherche scientifique, dont des initiatives axées sur l'enregistrement prospectif obligatoire des essais cliniques dans des registres publics et des lignes directrices pour la publication des résultats de la recherche.

Le Guide du Conseil de l'Europe (2010) à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche recommande aux chercheurs, une fois leur recherche terminée, (1) d'introduire un rapport ou une synthèse de leurs conclusions auprès du comité qui a initialement évalué la recherche, et également (2) de confirmer leurs propositions initiales concernant la publication des résultats dans des journaux scientifiques ou leur communication publique par d'autres moyens. Afin de contrecarrer la publication de résultats de recherche biaisés, le guide du Conseil de l'Europe propose également de subordonner l'approbation éthique par les comités d'éthique à un enregistrement prospectif du protocole dans un registre accessible au public. Ces comités devraient en outre toujours demander que l'ensemble des résultats de la recherche soit rendu public.

---

<sup>2</sup> Dans le rapport introductif à l'avis n° 13 du 9 juillet 2001 relatif aux expérimentations sur l'homme, le Comité définit sous le point B. le concept d'expérimentation. Il y explique également les différentes phases d'une expérimentation biomédicale portant sur des substances potentiellement médicamenteuses ce qui correspond à une étude interventionnelle concernant des médicaments dans cet avis.

Voir page web:

[www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Committees/Bioethics/Opinions/index.htm?&fodnlang=fr](http://www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Committees/Bioethics/Opinions/index.htm?&fodnlang=fr)

En guise d'exemple concret, il peut être référé à la directive « Évaluation du contrat de recherche » (*Richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract'*) par laquelle la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) charge les comités d'évaluation médico-éthique (METC) de vérifier si les protocoles ne contiennent pas de restrictions déraisonnables à l'égard de la publication des résultats de la recherche.

Partant du **point de vue général** selon lequel il relève du devoir éthique de publier dans la mesure du possible tous les résultats – qu'ils soient positifs, négatifs ou non significatifs – de la recherche scientifique menée sur l'homme, le Comité consultatif de Bioéthique fait les **recommandations** suivantes aux autorités belges.

- a. Les comités d'éthique médicale doivent recevoir les moyens pour accomplir correctement leurs missions.
- b. Les comités d'éthique médicale doivent recevoir la mission (1) d'évaluer les protocoles au regard de la politique prévue en matière de publication des résultats de la recherche et (2) de suivre les protocoles pour lesquels ils ont rendu un avis positif jusqu'à la publication des résultats.
- c. La problématique de la publication de tous les résultats de la recherche doit être abordée au niveau européen, par exemple dans le cadre de la révision de la directive européenne 2001/20/CE concernant l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

# 1. Enregistrement et publication

Le Comité consultatif de Bioéthique a réfléchi, dans son avis n° 13<sup>3</sup>, sur la problématique éthique ouverte par les expérimentations sur l'homme.

Est abordée ici la nécessité d'un enregistrement prospectif de tous les essais cliniques<sup>4</sup> menés sur l'homme et d'une publication aussi large que possible de leurs résultats afin de prévenir la sous-notification des découvertes scientifiques. Il est question ici de la problématique du biais de publication (*'publication bias'*).

## 1.1. Sous-notification des résultats de la recherche

Les résultats de la recherche sont statistiquement significatifs ou non. La classification des résultats en positifs ou négatifs, favorables ou défavorables, importants ou sans intérêt porte déjà en soi une interprétation.<sup>5</sup> Ainsi, les résultats seront généralement considérés comme positifs lorsqu'ils confirment l'hypothèse de recherche énoncée avant l'essai clinique: un nouveau médicament mis à l'essai, par exemple, est statistiquement plus significatif que le comparateur (placebo ou traitement standard).<sup>6</sup> Quel que soit le résultat, statistiquement significatif ou non, on devrait également examiner la grandeur des différences éventuelles trouvées.

Lorsque la classification des résultats statistiquement significatifs et non-significatifs en 'positifs', 'négatifs' ou 'sans intérêt' influence leur diffusion, une sous-notification ou un biais de publication des résultats peut apparaître. Lorsque par exemple les résultats positifs concernant l'efficacité d'un nouveau médicament sont davantage diffusés que les résultats moins positifs ou sans intérêt, cela peut donner lieu à une surévaluation de l'efficacité de ce médicament.<sup>7</sup>

### *Rapport du NIHR 2010*

Dans le cadre de son *Health Technology Assessment Programme*, le *National Institute for Health Research* (Royaume-Uni) a publié en février 2010 le rapport d'études "*Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases*".

---

3 Avis n° 13:

[www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Committees/Bioethics/Opinions/index.htm?&fodnlang=fr](http://www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Committees/Bioethics/Opinions/index.htm?&fodnlang=fr)

4 Définition au sens large d'essai clinique, voir aussi la considération liminaire.

5 Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. (2010), "Dissemination and publication of research findings : an updated review of related biases". *Health Technol Assess*,14(8), 234 p., p. 2.

Pour le rapport, ci-après abrégé en 'Rapport du NIHR 2010', voir page web: [www.hta.ac.uk/project/1627.asp](http://www.hta.ac.uk/project/1627.asp).

6 Rasmussen N, Lee K, Bero L. (2009), "Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs", *Trials*, 10:116, voir p. 4.

Voir page web: [www.trialsjournal.com/content/10/1/116](http://www.trialsjournal.com/content/10/1/116).

7 Rapport du NIHR 2010, p. 2.

Comme son titre l'indique, ce rapport est une mise à jour d'un premier rapport<sup>8</sup> publié en juillet 2000 et qui concluait notamment qu'en dépit de l'incertitude qui entoure l'ampleur, l'orientation et l'impact du biais de publication, il semble raisonnable de conclure que les études dont les résultats sont significatifs ou positifs sont diffusées davantage et plus vite<sup>9</sup> que les études dont les résultats sont non significatifs ou négatifs.<sup>10</sup>

La mise à jour de 2010 parvient à une conclusion semblable<sup>11</sup>, à savoir que la diffusion des résultats de la recherche est un processus biaisé dont on ignore l'impact réel. Il conviendrait d'en tenir compte dans la prise de décision fondée sur des données probantes (*evidence based*). Cette version mise à jour fait référence à des initiatives récentes en faveur de l'enregistrement prospectif des essais cliniques et à des lignes directrices concernant la notification des résultats de la recherche, tout en soulignant que l'enregistrement prospectif de la recherche fondamentale, des phases précoces<sup>12</sup> des essais cliniques et d'études observationnelles n'a toujours pas été suffisamment développé. L'enregistrement prospectif n'a d'utilité pour réduire le biais de publication que lorsque les résultats des études enregistrées sont également accessibles. Pour les revues systématiques (*systematic reviews*), il est proposé de rechercher systématiquement les études publiées et non publiées afin de réduire l'impact du biais de publication.

*Exemples d'étude du phénomène de sous-notification et de problèmes connexes donnant lieu à une information biaisée dans la littérature médico-scientifique.*

Dans une étude de Turner et al.<sup>13</sup>, les rapports de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine sur les essais cliniques enregistrés auprès de la FDA concernant douze antidépresseurs ont été comparés avec les résultats qui en avaient été publiés dans des revues scientifiques. Sur les 74 essais cliniques enregistrés – auxquels 12.564 patients au total avaient participé – rien n'a été publié dans 31 % des cas (~3.449 sujets d'expérience). Pratiquement toutes les études publiées (94 %) donnaient des résultats positifs alors que, sur la base de l'ensemble des rapports de la FDA – c.-à-d. les données tant publiées que non publiées –, seule la moitié (51 %) était positive. Sur les 36 études aux résultats négatifs ou douteux, 22 n'ont pas été publiées. Sur les 14 études effectivement publiées, les résultats

---

8 Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ. (2000), "Publication and related biases", *Health Technol Assess*, 4(10), 115 p.

Pour le rapport complet, voir la page Internet <http://www.hta.ac.uk/project/1051.asp>.

9 Dans le rapport du NIHR, il est opté pour le concept plus large de 'diffusion' ou 'dissemination' dans la mesure où la publication dans une revue scientifique n'est qu'une des possibilités de diffusion des résultats de la recherche, voir Rapport du NIHR 2010, p. 2.

Voir également Rennie D. (2008), "The obligation to publish en disseminate results", dans *The Oxford textbook of clinical research ethics*, Ezekiel J.E. et al., Oxford University Press, pp. 795-807, voir p. 796.

10 Rapport du NIHR 2010, p. 1.

11 Rapport du NIHR 2010, pp. III et XI.

12 NIHR-rapport 2010, p. 83: "Efforts so far have focused on the registration, publication and disclosure of confirmatory phase III/IV trials due to the perceived immediate consequences". Cela ne signifie cependant pas que, pour les phases ultérieures des essais cliniques, il n'existe plus de déformation des résultats de recherche.

13 Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, and Rosenthal R. (2008), "Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy", *New England Journal of Medicine* 358, pp. 252-260.

Voir également Doornbos B, de Jonge P, Bockting CLH. (2008), "Selectieve publicatie van onderzoek met antidepressiva: gevolgen voor de richtlijn 'Depressie'", *Ned Tijdschr Geneesk.*, 2008, 21 juin, 152(25), pp. 1406-1408.

étaient indûment présentés comme positifs dans 11 d'entre elles. Cette étude a donc constaté non seulement une sous-notification des résultats de la recherche avec un biais de publication à l'avantage des essais cliniques au résultat positif, mais également une déformation des résultats proprement dits : les données d'études au résultat négatif étaient présentées, dans les publications, de telle façon que le résultat semblait positif.

Un autre exemple auquel il est référé dans un article de McGauran et al.<sup>14</sup> concerne une étude de 900 essais cliniques ayant trait à 90 nouveaux médicaments approuvés par la FDA américaine. Les résultats de seulement 43 % des essais cliniques ont été publiés. En outre, une notification sélective des résultats a été observée dans les publications : les résultats négatifs étaient présentés de façon positive, les conclusions ne semblaient pas étayées par les données de résultat, les effets secondaires étaient sous-notifiés, les résultats secondaires positifs étaient mis en exergue au lieu des résultats primaires négatifs<sup>15</sup>.

De nombreuses autres études comparant les biais de publication ont été conduites. Le rapport du NIHR 2010 contient ainsi une liste de 537 articles de référence. L'un des objectifs du *health technology assessment* consistait en effet à identifier et évaluer les études empiriques sur le plan du biais de publication et des biais connexes publiées à partir de 1998.

Il est également important que les variables de résultats ou les critères d'évaluation dans le cadre d'une étude clinique sont choisis avec précaution et que les limitations de variables ou critères sont expliquées. Hochman et McCormick<sup>16</sup> soulignent ainsi que sans explication de leurs limitations, l'utilisation de critères de substitution<sup>17</sup> ou de critères d'évaluation combinés au lieu de critères cliniques, ou de la mortalité due à la maladie au lieu de la mortalité totale, ou la notification des risques relatifs au lieu des risques absolus, peut biaiser les résultats, ce qui en complique l'interprétation par les médecins, les patients et les décideurs politiques.

---

14 McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüller Y-B, Kölsch H, Kaiser T. (2010), "Reporting bias in medical research - a narrative review", *Trials*, 2010, 11:37, 15 p.

Voir page web: [www.trialsjournal.com/content/11/1/37](http://www.trialsjournal.com/content/11/1/37)

Cet article comporte une liste de plus de 250 articles de référence dont certains recourent également les références reprises dans le rapport du NIHR 2010.

15 Tout d'abord, les variables de résultats primaires et secondaires définies d'avance - c.-à-d. préalablement à l'exécution de la recherche - doivent être distinguées des variables de résultats déterminées par « analyse post hoc ». La définition ci-dessous concerne les variables de résultats citées en premier : voir [www.consort-statement.org/resources/glossary/m---p/outcome-primary-and-secondary/](http://www.consort-statement.org/resources/glossary/m---p/outcome-primary-and-secondary/) :

*"outcome, end point: An outcome variable of interest in the trial (also called an end point). Differences between groups in the outcome variable(s) are believed to be the result of the differing interventions. The primary outcome is the outcome of greatest importance. Data on secondary outcomes are used to evaluate additional effects of the intervention."*

(Traduction libre) résultat, critère d'évaluation : Une variable de résultats importante dans la recherche (également appelée critère d'évaluation). Les différences au niveau de la(des) variable(s) de résultats entre des groupes sont supposées être la conséquence des différentes interventions. Le résultat primaire est le plus important. Les données sur les résultats secondaires sont utilisées pour évaluer les effets supplémentaires de l'intervention.

16 Hochman M, McCormick D. (2011), "End point selection and relative (versus absolute) risk reporting in published medication trials", *Gen Intern Med*, 6(11):1246-52, DOI: 10.1007/s11606-011-1813-7.

17 Les chiffres de tension artérielle - avec, comme critère clinique, la morbidité/mortalité - sont un exemple de critère de substitution.

Un article de Lexchin et al.<sup>18</sup> affirme que les études de médicaments sponsorisées par des entreprises pharmaceutiques génèrent davantage de résultats de recherche positifs que les mêmes études de médicaments conduites par des chercheurs qui ne travaillent pas pour le compte de l'industrie pharmaceutique.

Dans son article, Steen<sup>19</sup> pose que 85 % des essais cliniques sponsorisés par l'industrie aboutissent à des résultats positifs contre 50 % pour les études financées par des fonds publics. Il est aussi possible que cela soit lié au fait que l'industrie examine des phases d'étude plus avancées dans lesquelles un résultat positif est plus probable que dans la phase initiale d'une recherche.

### *Nécessité d'une notification adéquate*

Rendre compte des essais cliniques de manière adéquate s'avère important tant pour des raisons scientifiques qu'éthiques.<sup>20</sup>

Le fait de ne pas rendre publics des résultats 'défavorables', 'sans intérêt', ou de ne pas présenter des résultats suffisamment détaillées (sous-notification/notification sélective) peut avoir pour conséquence que des patients se voient administrer plus longtemps que nécessaire des soins inefficaces, voire nocifs ou qu'un traitement plus efficace leur est refusé plus longtemps que nécessaire.<sup>21</sup>

Les patients et les volontaires sains qui participent aux essais cliniques apportent une contribution importante au progrès des connaissances scientifiques. La notification non adéquate et la non-publication de tous les résultats ne rendent pas justice aux participants qui prennent part aux essais de manière volontaire et dans un esprit d'altruisme.

Cela peut aussi avoir pour conséquence que des ressources et des fonds limités ne sont pas utilisés de manière optimale et sont donc gaspillés.

D'ailleurs, cela met en jeu l'intégrité de la recherche scientifique. Lorsque les résultats de la recherche marquants sont plus diffusés que les résultats non-significatifs, cela représente une menace pour la validité d'une synthèse des recherches.<sup>22</sup>

### *Quels acteurs sont concernés?*

---

18 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. (2003) "Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality : systematic review, *BMJ*, 31 mai 2003, vol. 329, pp. 1167-1170.

19 Steen GR. (2011), "Misinformation in the medical literature: what role do error and fraud play?", *JMedEthics*, 2011, vol. 37, pp. 498-503, voir p. 502.

20 Voir Chalmers, I., "Underreporting research is scientific misconduct", version abrégée dans *Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary*, Ezekiel, J.E. et al., Johns Hopkins University Press, 2003, pp. 411-414, voir p. 411-412. [L'article a été publié initialement dans *JAMA* 263 (1990), pp.1405-1408] Voir également Rapport du NIHR 2010, p. X.

Voir également Rennie D. (2008), "The obligation to publish and disseminate results", dans *The Oxford textbook of clinical research ethics*, Ezekiel JE et al., Oxford University Press, pp. 795-807, voir p. 795.

Voir également Strehl D. (2012), "Normative arguments and new solutions for the unbiased registration and publication of clinical trials", *Journal of Clinical Epidemiology* (Elsevier), 65 (2012) pp. 279-281 [Epub 2011 Oct 18/19] - webpagina: [www.open-project.eu/publications](http://www.open-project.eu/publications).

21 Voir également Rapport du NIHR 2010, pp. 39-40.

Voir également Sandercock P. (2011 copyright) "Negative results: why do they need to be published?", *International Journal of Stroke*, Vol 7, January 2012, pp. 32-33, voir p. 32.

Voir page web: [onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full).

22 Rapport du NIHR 2010, p. X.

Le rapport du NIHR 2010 précise qu'une sous-notification des résultats de la recherche ou un biais de publication peut résulter d'une convergence d'intérêts des chercheurs, des pairs évaluateurs, des éditeurs et des promoteurs, tout en faisant remarquer qu'ils peuvent en être responsables à des degrés divers. En dépit du fait que différents facteurs complexes jouent un rôle dans le phénomène du biais de publication, le rapport du NIHR affirme qu'il est possible de prévenir le biais de publication dans une certaine mesure et d'en réduire l'impact. Le rapport propose à cet effet des mesures parmi lesquelles une adaptation de la politique de publication des résultats de la recherche, la possibilité de publication électronique, une politique de libre accès (*open access*), l'enregistrement prospectif d'études et la mise sur pied d'études à grande échelle pour confirmer les résultats de la recherche à petite échelle.<sup>23</sup>

L'Association Médicale Mondiale (*World Medical Association*) énonce également à l'article 30 de la sixième version de la Déclaration d'Helsinki (Séoul, octobre 2008) une série d'obligations éthiques des acteurs concernés : (traduction libre)

"Les auteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication des résultats de recherche. Les auteurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches sur les êtres humains. Ils ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs devraient être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication devrait mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non-conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication."<sup>24</sup>

Iain Chalmers<sup>25</sup> souligne également la responsabilité des comités d'éthique de la recherche. Ceux-ci font leur travail à moitié quand ils approuvent un essai clinique mais ne vérifient pas ensuite si l'étude s'est déroulée conformément au dossier soumis et si les résultats de la recherche ont été notifiés de manière adéquate.

Sur la base du rapport du NIHR 2010, on peut conclure que la sous-notification de résultats de la recherche constitue une problématique complexe, qui a son importance étant donné l'impact qu'elle exerce sur l'intégrité de la recherche scientifique. De nombreux articles de même que le rapport du NIHR épinglent la nécessité de (1) l'enregistrement préalable des

---

23 Rapport du NIHR 2010, p. 50-51.

24 Version originale : "Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication."

25 Chalmers I. "Underreporting research is scientific misconduct", version abrégée dans *Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary*, Ezekiel JE et al., Johns Hopkins University Press, 2003, pp. 411-414, voir pp. 413-414.

données du protocole dans des registres publics (y compris de la définition des résultats primaires) et (2) rendre l'ensemble des résultats de la recherche accessibles.

## 1.2. Enregistrement prospectif dans un registre public

L'enregistrement des essais cliniques avant leur démarrage dans un registre public est une première étape permettant de détecter la sous-notification ou le biais de publication et de vérifier s'il existe un risque de présentation biaisée des découvertes scientifiques. Une fois cet enregistrement effectué, il est en effet possible de contrôler ultérieurement si les résultats d'un essai clinique ont été publiés ou rendus publics. On peut ainsi aussi détecter si l'essai est toujours en cours ou a été interrompu prématurément et pourquoi. Les résultats de la recherche notifiés peuvent aussi être comparés avec la ou les hypothèses de recherche enregistrées initialement.<sup>26</sup>

Il convient de noter que dans la sixième version de la Déclaration d'Helsinki (Séoul, octobre 2008), un nouvel article 19 a été inséré, qui mentionne expressément la nécessité d'un enregistrement prospectif des essais cliniques : (traduction libre)

"Tout essai clinique doit être enregistré dans une base de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche."<sup>27</sup>

Dans un document de travail<sup>28</sup> de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les avantages suivants sont associés à l'enregistrement prospectif des essais cliniques dans des registres publics:

- cet enregistrement est susceptible de faciliter le recrutement de participants aux essais cliniques en cela qu'il constitue aussi un moyen d'informer les participants potentiels et les prestataires des soins de l'existence des études;<sup>29</sup>
- la duplication inutile d'une étude déjà en cours ailleurs peut être évitée.

Le rapport annuel 2010 de la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) souligne également que les patients portent un intérêt croissant à la recherche sur

---

26 Idem, voir p. 414.

Voir également Rapport du NIHR 2010, p. 53.

Voir également Askie L, Gherzi D, Simes J. (2006), "Prospective registration of clinical trials", *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, pp. 237-239, voir p. 237.

27 Version originale: "Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject."

28 Gherzi D, Clarke M, Berlin J, Gülmezoglu AM, Kush R, Lumbiganon P, Moher D, Rockhold F, Sim I, Wager E. (2008), "Reporting the findings of clinical trials: a discussion paper", *Bulletin of the World Health Organization*, 86(6), pp. 492-493, voir p. 492.

Voir également Chalmers I, Altman DG. (1999), "How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing", *Lancet*, vol. 353, pp. 490-493, voir p. 491.

29 Voir également "WHO clinical trials initiative to protect the public", *Bulletin of the World Health Organization*, January 2006, 84(1), pp. 10-11, voir p. 11.

Voir également Askie L, Gherzi D, Simes J. (2006), "Prospective registration of clinical trials", *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, pp. 237-239, voir p. 237.

« leur » maladie et qu'ils cherchent quelquefois de façon ciblée à participer à des essais cliniques par lesquels ils peuvent accéder à des traitements innovants.<sup>30</sup>

Cette transparence permet aussi aux promoteurs d'engager leurs moyens dans des domaines d'étude où il existe encore peu de connaissances fondées sur les faits (*evidence-based*). Ceux qui réalisent des relevés des résultats de la recherche, au nombre desquels les auteurs de *systematic reviews*, de méta-analyses et de *practice guidelines*, peuvent ainsi identifier de manière efficiente et univoque tous les essais qui ont été réalisés ou sont encore en cours dans leur domaine d'intérêt.<sup>31</sup>

Comme expliqué dans le point suivant, l'intérêt de l'enregistrement préalable ou prospectif des essais cliniques (essais de phases II, III et IV<sup>32</sup>) est reconnu de divers côtés. Concernant la divulgation des informations sur les essais de phase I ou les *first-into-man studies*, il existe toutefois plus de discussion.<sup>33</sup>

#### *Initiatives existantes, points de vue et lignes directrices existants*

Suit un aperçu non exhaustif d'un certain nombre d'initiatives et de points de vue/lignes directrices concernant l'enregistrement prospectif de protocoles de recherche. Certaines d'entre elles sont abordées de façon plus exhaustive à l'annexe 1.

---

30 CCMO Jaarverslag 2010, p. 32.

31 Voir également Askie L, Ghera D, Simes J. (2006), "Prospective registration of clinical trials", *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, pp. 237-239, voir p 237.

32 Les quatre phases successives des essais cliniques sont décrites dans le rapport introductif à l'avis n° 13 du 9 juillet 2001 relatif aux expérimentations sur l'homme, émis par le Comité, comme suit (voir point B. Définitions) :  
"La phase I consiste en une première administration du produit, en principe à un petit nombre de volontaires en bonne santé [ndlr : souvent des volontaires sains, mais ne pas toujours, par exemple, dans le cas des produits anticancéreux], en vue d'évaluer leur tolérance au produit, de déterminer la dose maximale tolérée par l'homme et la dose minimale active du produit, et d'étudier les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de celui-ci.

La phase II concerne des essais sur un groupe restreint de malades atteints de la pathologie à laquelle est destinée le produit, en vue de confirmer l'efficacité de celui-ci, d'apprécier son intérêt thérapeutique, d'évaluer le rapport entre les risques et les avantages liés à son administration et de rechercher la meilleure dose et le meilleur mode d'administration en fonction de l'effet recherché.

Au cours de la phase III, on réalise des études sur un grand nombre de malades, le plus souvent répartis en groupes comparables, selon une méthodologie stricte (randomisation). Ces études visent à étudier la tolérance à moyen terme et l'efficacité, de sorte qu'on puisse estimer le rapport entre les bénéfices et les inconvénients (effets indésirables et coûts). Cette phase permet aussi de réunir des informations qui seront utiles aux prescripteurs. Si elle est concluante, on peut songer à commercialiser le produit et entreprendre les démarches en vue de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

La phase IV comprend les études ultérieures à la mise sur le marché. Celles-ci permettent de mieux connaître le produit : l'association possible à d'autres thérapeutiques, la découverte de nouvelles actions, les effets secondaires rares ou tardifs, etc."

33 Rapport du NIHR 2010, p. 83.

Voir également annexe 3, point 3. Champ d'application: "Les informations dont la section 4 prévoit l'inclusion dans la banque de données EudraPharm couvrent les essais cliniques des phases II, III et IV, (...)."

## L'Union Européenne (EMA)

Les protocoles des essais cliniques interventionnels avec médicaments qui tombent sous l'application de la Directive européenne 2001/20/CE, doivent être enregistrés prospectivement dans la base de données EudraCT. Début 2011, le Registre des essais cliniques (*Clinical Trials Register*<sup>34</sup>) a été lancé dans lequel l'Agence européenne des Médicaments (EMA) rend public plusieurs champs d'information de la base de données EudraCT. La Commission européenne décrit l'intérêt de cette démarche comme suit:

“Ces informations présentent une utilité potentielle pour les patients, le personnel de soins et les professionnels de la santé, qui peuvent être intéressés par les essais en cours et les essais déjà réalisés. En outre, une information plus transparente peut contribuer au développement de la recherche et garantir ainsi la conception d'essais de meilleure qualité, exigeant la participation d'un nombre moindre de patients et évitant tout double emploi inutile. L'industrie pharmaceutique, les milieux universitaires et scientifiques, ainsi que les instances de réglementation sont d'autres utilisateurs potentiels de ce type d'informations.”<sup>35</sup>

## Les Etats-Unis (FDA)

Aux Etats-Unis, il existe depuis février 2000 un registre public similaire de la *Food and Drug Administration* (FDA) où les essais cliniques sont enregistrés avant leur démarrage, voir [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

## L'Organisation mondiale de la Santé (OMS)

L'Organisation mondiale de la Santé s'efforce elle aussi avec sa Plateforme internationale des registres des essais cliniques (*International Clinical Trials Registry Platform*, ICTRP) de réaliser un relevé complet des essais cliniques dans le but de garantir une transparence et une validité accrues des connaissances scientifiques fondées sur les faits (*evidence-based*).<sup>36</sup> L'OMS définit également un essai clinique de façon plus large que la Directive européenne 2001/20/CE (voir également annexe 1, B.2.).

## Les Pays-Bas (CCMO)

À l'instar de la Belgique, les Pays-Bas disposent d'une législation nationale dont le champ d'application est plus vaste que celui de la directive européenne 2001/20/CE.

Aux Pays-Bas, la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) collecte, via le portail <https://ToetsingOnline.ccmo.nl>, les données des protocoles de recherche évalués

---

34 <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

35 Voir annexe 3, point 1. Introduction ; fin du deuxième alinéa.

36 Voir [www.who.int/ictcp/en](http://www.who.int/ictcp/en): “The mission of the WHO International Clinical Trials Registry Platform is to ensure that a complete view of research is accessible to all those involved in health care decision making. This will improve research transparency and will ultimately strengthen the validity and value of the scientific evidence base.”

par les comités d'évaluation médico-éthique (*Medisch-ethische toetsingscommissies*, METC) reconnus, ainsi que leurs décisions. Pour de nouvelles études qui à partir du 1<sup>er</sup> novembre 2009 sont soumises pour évaluation aux METC, les données de base de l'*Algemeen Beoordeling- en Registratieformulier* (ABR-formulier, Formulaire d'enregistrement et d'évaluation général) sont automatiquement rendues publiques dès que ces données sont introduites en ToetsingOnline par le METC qui a évalué l'étude. A partir de 2010, une exception est prévue pour les études de phase-1 : les données de base du formulaire 'ABR' ne sont pas rendues publiques automatiquement après leur introduction par le METC concerné dans ToetsingOnline, mais six mois plus tard<sup>37</sup>. (voir annexe 1, C.)

#### La Belgique (le Comité consultatif de Bioéthique et l'AFMPS)

En Belgique, il existe actuellement deux sites Internet sur lesquels sont enregistrées des informations relatives aux essais cliniques (expérimentations), mais ils ne sont pas accessibles au public.

Le Comité consultatif de Bioéthique gère un site Internet sur lequel les comités d'éthique médicale (CEM) rendent compte annuellement de leurs activités a posteriori. Le titre et les caractéristiques des expérimentations soumises pour avis aux CEM sont ainsi notifiés. Il s'agit en l'occurrence tant d'expérimentations tombant sous le coup de la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, que d'expérimentations qui ne relèvent pas de son champ d'application. Les CEM rendent également compte des thèmes éthiques qu'ils ont abordés. Sur la base de ces données, le Comité consultatif de Bioéthique dresse un rapport annuel des activités des CEM. Ce rapport a posteriori ne comporte que les données agrégées.

Concernant les expérimentations tombant sous le coup de la loi belge mais qui ne sont pas des études cliniques interventionnelles avec médicaments telles que visées dans la directive européenne 2001/20/CE<sup>38</sup>, un numéro belge unique doit être demandé au préalable sur un site Internet géré par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS).

Les études cliniques interventionnelles de médicaments visées par la directive européenne<sup>39</sup> font obligatoirement l'objet d'un enregistrement prospectif dans la banque de données EudraCT à partir de laquelle un certain nombre de champs d'information sont ouverts à la consultation publique via le Registre des essais cliniques (*Clinical Trials Register*).

Soulignons qu'un projet est en cours au sein de l'AFMPS en vue de développer un site Internet interactif<sup>40</sup> pour l'enregistrement et le suivi d'essais cliniques.

Les éditeurs (ICMJE)

---

<sup>37</sup> CCMO Jaarverslag 2010, p. 32 - page web: [www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads\\_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF](http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF)

<sup>38</sup> En d'autres mots, toutes les expérimentations tombant sous l'application de la Loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, à l'exclusion des 'essais cliniques'.

<sup>39</sup> En d'autres mots, les essais cliniques comme définis dans la Loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

<sup>40</sup> Voir aussi la Circulaire n° 512 de l'AFMPS (2008), point 3: "Le site web interactif a pour objectif d'améliorer la communication entre les différents intéressés pour l'approbation d'une expérimentation (promoteur - commission dirigeante d'éthique - commission locale d'éthique - AFMPS)." - voir site web: [www.fagg-afmps.be/fr/items/circulaires/2002-2008/](http://www.fagg-afmps.be/fr/items/circulaires/2002-2008/)

Une initiative importante a également été prise dans le milieu de l'édition. En raison de la décision de l'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), en 2004, de ne plus accepter pour publication que les essais cliniques ayant fait l'objet d'un enregistrement prospectif<sup>41</sup> dans un registre public reconnu, une augmentation de plus de 70% du nombre des essais cliniques enregistrés a été observé en 2005.<sup>42</sup> (voir également annexe 1, B.4.)

#### L'industrie pharmaceutique (IFPMA)

L'industrie pharmaceutique reconnaît l'intérêt de fournir aux prestataires de soins de santé, aux patients et à d'autres un accès à l'information sur les essais cliniques tout en soulignant la nécessité de tenir compte, lors de cette divulgation d'informations, de la vie privée, des droits de propriété intellectuelle et du droit des contrats. (voir également annexe 1, B.7.)

#### *Quelques observations*

L'enregistrement prospectif ne peut contribuer à plus de transparence dans la recherche scientifique que lorsque les données sont enregistrées complètement et qu'elles sont en outre significatives. Une étude réalisée sur 5% des essais cliniques enregistrés prospectivement entre juin 2008 et juin 2009 dans un registre faisant partie de l'*International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) de l'OMS, a montré que des données importantes font souvent défaut ou sont incomplètes ou vides de sens<sup>43</sup> (voir également annexe 1, point B.2.).

D'après le Rapport du NIHR de 2010, de tels registres ne deviennent utiles que lorsque les données sont reprises par des auteurs de *systematic reviews* et de méta-analyses dans leurs stratégies de recherche et peuvent être comparées avec leurs résultats<sup>44</sup>. Il est alors possible de dépister de manière efficace les essais cliniques pour lesquels aucun résultat de la recherche n'est connu et la raison peut en être déterminée (encore en cours, clôture prématurée, ...) <sup>45</sup> ou les résultats publiés peuvent être vérifiés à partir de l'hypothèse de recherche préalable et des *primary/secondary outcomes* décrits dans le protocole, ou avec les données d'études complètes.

#### *Quelques conclusions*

Une première étape indispensable pour prévenir la sous-notification ou le biais de publication des résultats de la recherche consiste à tendre vers un enregistrement prospectif

---

41 Tant l'ICMJE que l'OMS définissent l'enregistrement prospectif comme la consignation de l'essai clinique dans un registre avant le recrutement de la première personne impliquée dans la recherche.

42 Rapport du NIHR 2010, p. 54 [avec référence à Zarin DA, Tse T, Ide NC. (2005), "Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005", *N Engl J Med* 2005; 353:2779987].

43 Viergever RF, Ghersi D. (2011), "The quality of registration of clinical trials", *PLoS ONE*, February 2011 6(2), e14701, pp. 1-8 - page web : <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0014701>

44 Rapport du NIHR 2010, p. 83.

45 Rapport du NIHR 2010, p. 56.

mondial des essais cliniques – dans leur définition la plus large et en ce y compris la recherche de base. Cet enregistrement ne pourra réellement contribuer à plus de transparence que si les données enregistrés sont complètes et significatives, et qu'elles sont également tenues à jour. Il ressort en outre de l'initiative de l'ICMJE que l'enregistrement prospectif ne devient effectif que s'il est contraignant.

### 1.3. Publication de tous les résultats de la recherche

Un enregistrement prospectif soigneux d'essais cliniques ne suffit pas à lui seul à garantir la transparence de la recherche scientifique. Il faut également que les résultats de la recherche soient et restent accessibles en permanence et que leur conservation soit idéalement confiée à une instance indépendante.

Idéalement, tous les essais cliniques devraient être enregistrés dans des registres publics dès leur démarrage. Ensuite, tous les résultats de la recherche devraient aussi y être consignés. Toute nouvelle étude poursuit, en effet, les recherches effectuées antérieurement.

L'industrie pharmaceutique reconnaît l'intérêt de l'enregistrement préalable ou prospectif des essais cliniques, mais émet des réserves quant aux informations sensibles à la concurrence<sup>46</sup>. S'agissant de la publication des résultats de la recherche, l'industrie pharmaceutique se montre encore plus prudente et s'en tient encore pour l'heure à la publication des résultats des essais de phase IV et, par extension, des essais de phase III (voir annexe 1, B.7.). L'industrie souligne aussi, à juste titre, l'importance de la protection du droit de propriété intellectuelle et du droit des contrats. Une communication prématurée de résultats de la recherche, p.ex. avant que la prise d'un brevet ne soit réglée, risque de faire perdre à une entreprise un avantage concurrentiel important.

Pour arriver à une plus grande transparence de la recherche scientifique, Spielmans et Parry<sup>47</sup> suggèrent dans leur article qu'il y a lieu de promouvoir un meilleur accès à l'ensemble des résultats 'bruts' de la recherche (*raw data*). Les registres d'essais cliniques dans lesquels les protocoles sont enregistrés au préalable n'ont pas résolu le problème de la sous-notification ou de la notification sélective. Les éditeurs, les pairs évaluateurs, etc. devraient idéalement vérifier que les données publiées correspondent aux résultats de la recherche 'bruts' et au protocole enregistré auparavant. Les rapports qui sont transmis aux instances de régulation comme la FDA devraient aussi être rendus publics car on constate souvent des divergences entre les données y rapportées et celles qui sont publiées dans les revues médico-scientifiques.<sup>48</sup>

---

46 Voir annexe 1, B.2.: L'industrie pharmaceutique oppose des objections à la publication prospective d'informations sur les champs d'information 10, 13, 17, 19 et 20, mais l'OMS s'en tient à l'enregistrement et à la publication prospectifs de tous ces points. Les champs d'information en question sont: 10. Scientific Title - 13. Intervention(s) - 17. Target Sample Size - 19. Primary Outcome(s) - 20. Key Secondary Outcomes.

47 Spielmans GI, Parry PI. (2010), "From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence form internal industry documents". *Journal of Bioethical Inquiry*, Springer, 2010( 7), pp. 13-29 – voir page web: [i.bnet.com/blogs/spielmans-parry-ebm-to-mbm-jbioethicinqu-2010.pdf](http://i.bnet.com/blogs/spielmans-parry-ebm-to-mbm-jbioethicinqu-2010.pdf)

48 Idem, voir pp. 25-26.

Non seulement les sociétés pharmaceutiques, mais aussi les éditeurs ont des intérêts commerciaux qui doivent être mis en balance avec les avantages d'un large accès à des données précises pour la science. C'est ainsi que les éditeurs souhaitent eux aussi pouvoir contrôler la diffusion des résultats de la recherche (voir annexe 1, B.4., not. règle d'Ingelfinger) et qu'ils indiquent la nécessité d'évaluations par les pairs<sup>49</sup> comme garantie de qualité. D'ailleurs, ils privilégient aussi la publication d'essais cliniques assortis de résultats 'positifs'<sup>50</sup>.

Spielmanns et Parry évoquent dans leur article une solution possible imaginée par Richard Smith, un ancien éditeur du *British Medical Journal*. Sa proposition consiste à ne plus publier les protocoles d'études et leurs résultats que dans un registre en ligne, et à ne publier que des articles qui discutent de la validité de ces études dans les périodiques scientifiques. Cette solution peut certes paraître curieuse, mais d'après les deux auteurs, il n'est guère prouvé que l'évaluation par les pairs débouche sur une notification nettement meilleure des résultats de la recherche.<sup>51</sup>

Dans ce contexte, le Rapport du NIHR 2010 fait remarquer que la publication électronique offre la possibilité d'un espace de publication illimité de sorte que davantage d'informations et de données pourraient être rendues accessibles. Les études pourraient ainsi être jugées sur leur conception et leur méthodologie, en plus de la pertinence immédiate des résultats au regard de la pratique. Les éditeurs de revues électroniques pourraient également encourager la publication d'études aux résultats négatifs ou non significatifs.<sup>52</sup>

Enfin, on peut affirmer que la transparence est également indispensable pour dépister la fraude scientifique, comme la rétention volontaire de résultats négatifs ou la déformation de données de la recherche.

#### *Initiatives existantes, points de vue et lignes directrices existants*

Suit ici aussi un aperçu non exhaustif d'un certain nombre d'initiatives et de points de vue/lignes directrices existant au niveau international et européen pour promouvoir la publication de résultats de la recherche. Certaines d'entre elles sont abordées de façon plus exhaustive à l'annexe 1.

---

49 Rapport du NIHR 2010, pp. 51-52.

50 Spielmanns GI, Parry PI. (2010), "From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents". *Journal of Bioethical Inquiry*, Springer, 2010(7), pp. 13-29, voir p. 26.

51 Idem, voir p. 26 [avec référence à Jefferson T, Rudin M, Brodney Folse S, Davidoff F. (2007) "Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies", *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2].

52 Rapport NIHR 2010, pp. 52-53.

Voir également Chalmers I. "Underreporting research is scientific misconduct, version abrégée dans *Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary*, Ezekiel JE et al., Johns Hopkins University Press 2003, pp. 411-414, voir pp. 413-414.

Voir également Sandercock P. (2011 copyright) "Negative results: why do they need to be published?", *International Journal of Stroke*, Vol 7, January 2012, pp. 32-33, voir p. 33.

Page web: [onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full).

## Les Etats-Unis (FDA)

Comme mentionné plus haut, il existe aux États-Unis depuis février 2000 un registre public dans lequel les essais cliniques sont enregistrés avant leur démarrage. En 2007, le *Food and Drug Administration Amendments Act of 2007* (27 septembre 2007) a élargi ce registre en y ajoutant la consignation des résultats de ces essais cliniques. (voir également annexe 1, B.1.) En outre, en 2011, un sous-comité de la *US Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues*, à savoir l'« *International Research Panel* », a notamment recommandé<sup>53</sup> que les états envisagent de rendre l'enregistrement de toutes les études de recherche comportant un risque plus que minimal et la publication de leurs résultats obligatoires. De même, une transparence accrue et un contrôle plus étroit de la recherche sont nécessaires pour pouvoir imputer aux chercheurs et aux institutions de recherche la responsabilité de la violation de règles, normes, etc.

## L'Union européenne (EMA)

Comme mentionné aussi précédemment, l'Agence européenne des Médicaments (EMA) a lancé, le 22 mars 2011, le Registre des essais cliniques (<https://www.clinicaltrialsregistre.eu>) dans lequel sont rendus publics des champs d'information des protocoles ayant fait l'objet d'un enregistrement prospectif dans la base de données EudraCT. Provisoirement, la consultation publique des résultats de tous les essais cliniques enregistrés n'est pas encore possible, mais d'après un projet de texte de la Commission européenne du 1<sup>er</sup> juin 2010<sup>54</sup> qui a été soumis à une consultation publique, tel en est bien le but<sup>55</sup>. Pour les essais cliniques, il est proposé que les résultats soient communiqués à l'EMA au plus tard douze mois après la fin de l'essai – qu'il ait été achevé comme prévu ou qu'il ait été prématurément interrompu – en sorte que l'EMA puisse reprendre les résultats dans la base de données EudraCT. Pour les essais pédiatriques, ce délai est ramené à six mois. Les résultats devraient également être accessibles au public via le Registre des essais cliniques dans les cinq jours ouvrables après qu'un jeu de données valide ait été communiqué à l'EMA (voir plus loin, annexe 1, A.2.).

Fin 2011, le coup d'envoi du projet OPEN cofinancé par la Commission européenne (7<sup>ème</sup> programme-cadre) a été donné. Ce projet d'une durée de 24 mois court du 1<sup>er</sup> novembre 2011 au 31 octobre 2013. Il a pour objectif principal d'examiner les possibilités de parer à la sous-notification de résultats négatifs (« to Overcome the failure to Publish nEgative fiNDings »). Les partenaires, les objectifs et résultats visés et les différents lots (*work packages*) sont décrits sur le site Internet [www.open-project.eu](http://www.open-project.eu). Ainsi, dans le

---

53 "US commission recommends increased protection for people in research after reviewing 1940s syphilis study", *BMJ* 2011; 343.d5577 (publié le 2 septembre 2011) - version originale:

"Greater transparency and monitoring of research are needed to hold investigator and institutions responsible and accountable for violations of rules, standards and practices.

Governments should consider requiring all research involving more than minimal risk to be registered and results reported".

54 Document du 1er juin 2010 portant la référence SANCO/C/8/SF D(2010) 326416: Implementing technical guidance - List of fields for result-related information to be submitted to the 'EudraCT' clinical trials database, and to be made public, in accordance with article 57 (2) of Regulation (EC) No 726/2004 and article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 and their implementing guidelines 2008/C168/02 and 2009/C28/01, Draft - submitted for public consultation. Voir page web: [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical\\_guidance\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical_guidance_en.pdf)

55 Le développement de ce registre se fera progressivement.

quatrième lot, il sera procédé à une évaluation de la politique et des procédures des comités d'éthique médicale en matière de prévention du biais de publication.<sup>56</sup>

Le Conseil de l'Europe (Convention européenne sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine)

Dans le Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, le Conseil de l'Europe consacre aussi un article à la disponibilité des résultats de la recherche. Les principes en ont été développés plus avant dans le guide publié récemment à l'intention des membres des comités d'éthique qui évaluent des protocoles. Dans ce guide, le Conseil de l'Europe aborde également le rôle de ces comités en ce qu'ils doivent veiller à ce que les résultats de la recherche soient rendus publics. Nous y reviendrons plus en détail au point 2 concernant le 'Rôle des comités d'éthique médicale'.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Au sein de l'Organisation Mondiale de la Santé, un groupe de travail est arrivé à la conclusion suivante (voir plus loin annexe 1, B.2.) (traduction):

"Les résultats de tous les essais cliniques doivent être rendus publics".<sup>57</sup>

La Déclaration d'Helsinki du *World Medical Association* (WMA)

Comme déjà mentionné, dans la sixième version de la Déclaration d'Helsinki (Séoul, octobre 2008), l'article 30 insiste sur l'intérêt de la transparence complète dans la publication des résultats de la recherche clinique et spécifie que les auteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques en ce qui concerne la publication des résultats de recherche.<sup>58</sup>

Les organisations scientifiques

Le "Code d'éthique de la recherche scientifique en Belgique"<sup>59</sup> est une initiative commune de l'Académie Royale des Sciences, des Lettres et des Beaux Arts de Belgique, l'Académie Royale de Médecine de Belgique, la Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten et la Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België, soutenue par le SPP Politique scientifique. Ce code explicite les grands principes d'une pratique scientifique éthiquement justifiée.

Les organisations scientifiques européennes soulignent également la nécessité de rendre publics tous les résultats des essais cliniques et de développer à cet effet des bases de

---

56 "Work Package 4: Evaluation of policies and procedures of research ethics committees to prevent and monitor publication bias."

57 Version originale : "The findings of all clinical trials must be made publicly available".

58 Pour plus de détails, voir point 1.1. Sous-notification des résultats de la recherche - Quels acteurs sont concernés?

59 Voir [www.belspo.be/belspo/organisation/publ/Eth\\_code\\_fr.stm](http://www.belspo.be/belspo/organisation/publ/Eth_code_fr.stm)

données intégrées pour la recherche clinique (voir annexe 1, B.5 et B.6).

Le groupe CONSORT est un réseau international dont font partie des chercheurs (*trialists*), méthodologistes et rédacteurs de revues médicales spécialisées. Ce groupe a élaboré une déclaration – le *CONSORT-statement* le plus récent date de 2010 – dans laquelle est formulé un ensemble minimal de recommandations fondé sur des données probantes (*evidence-based*) pour la notification d'essais cliniques randomisés (ECR) ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)). Le projet EQUATOR est également né de ce groupe en 2006. Il vise l'amélioration de la fiabilité et de la valeur de la littérature de recherche médicale en promouvant une notification transparente et précise des études. Le réseau EQUATOR a été officiellement inauguré en 2008 à Londres ([www.equator-network.org](http://www.equator-network.org)). Cette organisation faitière regroupe des chercheurs, des rédacteurs de revues médicales spécialisées, des pairs évaluateurs, des développeurs de lignes directrices relatives à la rédaction de rapports (*developers of reporting guidelines*), des organes de financement de la recherche (*research funding bodies*), bref toutes les personnes qui ont intérêt à promouvoir la qualité de la recherche et des publications sur la recherche.

On remarque, également, qu'en 2002, la revue en ligne en libre accès *Journal of Negative Results in Biomedicine*, a été introduite (*open access peer-reviewed online journal*).<sup>60</sup>

### *Quelques conclusions*

De nombreuses instances perçoivent l'intérêt de rendre accessibles tous les résultats de la recherche: non seulement les résultats généralement 'positifs' qui sont publiés dans les revues scientifiques, mais aussi les résultats non significatifs ou négatifs, ou l'ensemble des résultats de la recherche 'bruts' (*raw data*). Une transparence complète des découvertes scientifiques s'avère également nécessaire si l'on veut promouvoir une médecine réellement fondée sur les faits (*evidence-based*). Face à cet intérêt, il faut aussi compter toutefois avec les intérêts commerciaux et économiques réels de l'industrie pharmaceutique, notamment. Toutefois, de plus en plus d'initiatives sont prises qui visent à réaliser une transparence complète des résultats de la recherche.

---

60 Rapport du NIHR 2010, p. 53.

Voir aussi page web: [www.jnrbm.com](http://www.jnrbm.com): "*Journal of Negative Results in BioMedicine is an open access, peer-reviewed, online journal that promotes a discussion of unexpected, controversial, provocative and/or negative results in the context of current tenets.*"

## 2. Rôle des comités d'éthique médicale

Dans le cadre de l'examen éthique d'un protocole relatif à une expérimentation menée sur l'homme, un comité d'éthique médicale peut-il/doit-il vérifier de quelle manière les résultats de la recherche – tant positifs, négatifs que non significatifs – seront publiés ou rendus publics? Telle est la demande d'avis reformulée par le Comité.

Le Conseil de l'Europe et la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) se sont récemment penchés sur cette question.

### 2.1. Guide du Conseil de l'Europe destiné aux *Comités d'éthique de la recherche* (CER) <sup>61</sup>

Le Conseil de l'Europe a publié le 7 février 2011 un guide destiné aux membres des comités d'éthique de la recherche (CER). L'article 28 du Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, indique déjà qu'à la fin d'une recherche il convient de dresser un rapport ou un résumé à transmettre au comité d'éthique ou aux autorités compétentes.

Le guide vise avant tout les études interventionnelles menées sur l'homme. Cependant, on peut supposer que certains points comme l'accès aux résultats de la recherche sont pertinents pour tous les projets de recherche biomédicale et scientifique où l'homme est impliqué.<sup>62</sup>

Le guide distingue trois stades de la recherche<sup>63</sup>. Ci-dessous, quelques recommandations du guide sont brièvement comparées aux dispositions de la directive européenne 2001/20/CE en matière des études interventionnelles avec des médicaments et de la loi belge du 7 mai 2004 relatif à l'expérimentation sur la personne humaine<sup>64</sup>.

#### a. Avant le début de la recherche

Le Guide indique que les CER doivent évaluer l'acceptabilité sur le plan éthique des projets de recherche biomédicale (« leur objectif principal »).

#### b. Pendant la recherche

Selon le Guide, les CER devraient assurer le suivi des projets de recherche qu'ils ont approuvés et peuvent avoir besoin de les réexaminer en raison de nouveaux et des nouvelles connaissances pertinentes acquises au cours de la recherche.

---

61 Voir également annexe 1, B.3. et la page web:  
[www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF\(2011\)\\_fr.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF(2011)_fr.pdf)

62 Guide à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche, 1. Le guide : un outil pour les membres des Comités d'éthique de la recherche (CER), 2ième alinéa.

63 Guide à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche, 5.A.1. Rôles et activités des CER dans le processus de recherche.

64 Cette loi transpose les dispositions de la directive européenne 2001/20/CE.

### c. Après la recherche

Le Guide stipule que le rôle des CER dans ce stade est encore assez limité :

“Le rôle des CER, une fois la recherche terminée, est actuellement limité [...]. Il est généralement considéré que ce n'est pas pendant cette période que le recours à l'expertise des CER est la plus importante. En outre, les CER ont rarement la compétence légale, le temps et autres ressources pour fonctionner efficacement à cet effet.”

Cependant, il est indiqué dans le Guide que les CER devraient également vérifier si une notification transparente a été dressée à propos des résultats des projets de recherche qu'ils ont examinés:

“Une autre obligation éthique des chercheurs ou des promoteurs de la recherche est de rendre les conclusions de la recherche accessibles au public en les publiant de façon complète et par un moyen adéquat. Parfois, les résultats de la recherche, en particulier « les résultats négatifs » sont supprimés; de telles publications biaisées sont non seulement contraires aux exigences scientifiques et éthiques mais ont également porté préjudice à des patients, par exemple lorsque des effets indésirables ont été dissimulés. Même si plusieurs mécanismes ont été mis en place afin d'améliorer la transparence des rapports d'information sur la recherche, par exemple, l'obligation de pré-enregistrement de tout essai clinique portant sur des médicaments, dans une base de données publique avant le début des essais (voir Chapitre 6 – Examen indépendant d'un projet de recherche par un CER), les CER peuvent encore aider à être attentif à cette question importante lorsqu'il s'agit des projets de recherche qu'ils ont examinés et qui sont terminés.”

La loi belge précise que la fin d'une expérimentation doit être communiquée au comité d'éthique médicale qui avait émis un avis positif à son propos. Dans le cas d'une étude interventionnelle avec des médicaments, la fin doit également être communiquée à l'autorité compétente nationale (l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé). La fin de l'étude est, dans ce cas, également reprise dans la base de données EudraCT. Dans le Registre des essais cliniques (*Clinical Trials Register*), on indique également par protocole si l'étude est en cours ou terminée. Ni la loi belge, ni la directive européenne ne prévoient une publication obligatoire des résultats de la recherche. Comme il en a déjà été fait mention sous le point 1.3., l'intention à terme est toutefois de reprendre également dans la base de données EudraCT les résultats de la recherche d'essais cliniques enregistrés à titre prospectif dans cette même base de données et de les rendre publics partiellement via le Registre d'essais cliniques (*Clinical Trials Register*).

Le chapitre 6 du guide se penche sur le contenu d'un **examen indépendant d'un projet de recherche par un CER**. Dans le point 6.C, il s'agit des informations à fournir au CER et à examiner par ce dernier. Parmi ces informations, on y trouve e.a. les résultats de la recherche (6.C.20) pour lesquels les recommandations suivantes sont formulées :

- **mise à disposition du CER et des participants des résultats de la recherche :**

“[...] lorsque la recherche est terminée, les chercheurs doivent présenter au CER un rapport ou une synthèse des résultats obtenus. C’est aussi à ce stade que les chercheurs devraient confirmer leurs propositions initiales concernant la publication des résultats dans des journaux scientifiques ou leur communication publique par d’autres moyens.

Les conclusions générales de la recherche devraient être rendues accessibles à tout participant qui le souhaite, sous une forme compréhensible. Si la communication de ces informations doit aussi respecter les intérêts de tiers, comme le promoteur de la recherche ou les chercheurs eux-mêmes, ceci ne devrait pas constituer un argument pour priver le participant de son droit légitime de connaître le résultat de la recherche à laquelle il a participé. Toutefois, un délai raisonnable peut être acceptable.”

Ni la directive européenne ni la loi belge ne mentionnent expressément qu’à la fin de l’expérimentation (qui doit toutefois être communiquée), les résultats doivent également être mis à la disposition du comité d’éthique médicale qui a émis un avis favorable pour le projet de recherche ou de l’autorité compétente dans le cas d’une étude interventionnelle avec des médicaments (AFMPS) ou aux participants à l’essai.

Comme nous l’avons déjà mentionné, un projet de texte de la Commission européenne propose de rendre à l’avenir les résultats d’essais cliniques publics via le Registre des essais cliniques (*Clinical Trials Register*) au plus tard douze mois après la fin de l’essai – qu’il ait été achevé ou qu’il ait été prématurément interrompu. Pour les essais pédiatriques, ce délai est ramené à six mois (voir annexe 1, A.2.).

- **publication des résultats de la recherche à des fins scientifiques et soins de santé:**  
(extrait du Guide du Conseil de l’Europe)

“Il est important de rendre publics les résultats de la recherche, que l’hypothèse de recherche ait été confirmée (résultat positif) ou infirmée (résultat négatif) ou bien encore que ces résultats ne permettent pas de parvenir à une conclusion.”  
[...]

Le Protocole additionnel à la Convention d’Oviedo relatif à la recherche biomédicale fait obligation aux chercheurs de soumettre au CER, à la fin de l’étude, un rapport ou un résumé. Dans l’hypothèse où l’étude prend fin de façon prématurée, un rapport qui inclut les raisons de cet arrêt, devrait être également soumis au CER. Le Protocole requiert, par ailleurs, une publication des résultats dans un délai raisonnable, ainsi que la communication des conclusions de la recherche aux participants qui en font la demande. Le CER doit donc disposer d’éléments lui permettant de s’assurer que les chercheurs ont défini une politique de publication, qu’ils ont discuté avec tout promoteur extérieur afin de ne pas être empêchés de publier les résultats, en raison d’obligations contractuelles. Un délai raisonnable pour la publication est acceptable, afin à ne pas porter préjudice à une demande de brevet. Toutefois, cet argument ne devrait pas constituer un prétexte à une rétention illimitée des résultats.

Des inquiétudes particulières se sont exprimées quant à la publication de résultats de recherche relatifs à de nouveaux traitements potentiels, biaisés en raison notamment de la dissimulation de résultats «défavorables». Afin de contrecarrer cette pratique et de veiller à ce que les résultats soient publiés, les chercheurs devraient enregistrer tous les projets de recherche, avant le début de la recherche, dans un registre accessible au public. Les membres des CER peuvent encourager cet effort de transparence en conditionnant leur avis positif sur l'acceptabilité du projet de recherche sur le plan éthique, à cet enregistrement. Si la législation nationale ne permet pas que l'avis soit conditionné à une telle demande, le CER devrait tout de même utiliser sa position pour demander que l'ensemble des résultats soit rendu public."

Ni la directive européenne 2001/20/CE, ni la loi belge du 7 mai 2004 ne mentionnent expressément qu'un comité d'éthique médicale est compétent pour contrôler la politique en matière de publication concernant un projet de recherche. Aux Pays-Bas, cette disposition est toutefois prévue.

## 2.2. Directive de la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, CCMO*)

La Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, CCMO*) a publié le 13 novembre 2008 la directive « Évaluation du contrat de recherche » (*Richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract'*) à l'intention des comités d'évaluation médico-éthique (*Medisch-ethische toetsingscommissies, METC*), qui est entrée en vigueur en 2009. En 2010, cette directive a fait l'objet d'une évaluation qui a été suivie, le 30 août 2011, de la directive « Évaluation du contrat de recherche » révisée<sup>65</sup>. L'article 3 est devenu l'article 4 dans lequel le point c a été remanié et le point d, ajouté.(traduction libre<sup>66</sup>)

---

65 Directive révisée de la CCMO « Évaluation du contrat de recherche » du 30 août 2011: [www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads\\_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF](http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF)

(directive initiale de la CCMO « Évaluation du contrat de recherche » du 13 novembre 2008: [www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads\\_catp/Staatscourant%20CCMO-richtlijn%20onderzoekscontracten.pdf](http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Staatscourant%20CCMO-richtlijn%20onderzoekscontracten.pdf))

66 Version originale :

"Artikel 4

*In de overeenkomst mogen geen onredelijke beperkingen zijn opgenomen ten aanzien van de openbaarmaking van de resultaten van het onderzoek. Als onredelijke beperkingen worden in elk geval opgevat:*

- a. de voorwaarde dat openbaarmaking alleen is toegestaan na goedkeuring door de verrichter of uitvoerder;*
- b. een recht van de verrichter of uitvoerder om openbaarmaking door de ander te verbieden zonder opgaaf van redenen of onder opgaaf van redenen die niet opwegen tegen het belang van openbaarmaking van de gegevens;*
- c. een verbod op openbaarmaking van de gegevens of een deel daarvan onder de voorwaarde dat de voorgenomen openbaarmaking aan de andere partij moet worden voorgelegd, wanneer de termijn waarvoor dit verbod geldt meer dan negentig dagen is, behoudens bijzondere omstandigheden die een langere termijn kunnen rechtvaardigen;*
- d. een verbod op of beperkingen ten aanzien van openbaarmaking van de gegevens of delen daarvan dat voortduurt nadat twaalf maanden zijn verstreken na beëindiging van het onderzoek en publicatie van de resultaten is uitgebleven;*
- e. een alleenrecht op openbaarmaking van de verrichter of uitvoerder, tenzij dat in de gegeven omstandigheden als niet onredelijk moet worden beschouwd."*

La distinction entre « verrichter » et « uitvoerder » est définie à l'article 1er de la loi néerlandaise du 26 février 1998 réglementant la recherche médico-scientifique sur l'homme (*Wet houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, WMO*), telle que revue le 1er mars 2006 :

#### “Article 4

Le contrat ne peut pas reprendre de limitations déraisonnables en matière de publication des résultats de la recherche. Par limitations déraisonnables, le législateur entend dans tous les cas :

- a. la condition selon laquelle la publication n'est autorisée qu'après approbation du promoteur ou de l'investigateur;
- b. un droit du promoteur ou de l'investigateur d'interdire la publication par un autre sans donner de motivation ou en donnant une motivation qui ne compense pas l'importance de la publication des données ;
- c. une interdiction de publication des données ou d'une partie d'entre elles à condition que la publication envisagée soit soumise à l'autre partie quand le délai d'application de cette interdiction excède nonante jours, sous réserve de conditions particulières qui peuvent justifier un délai plus long ;
- d. une interdiction ou des limitations en matière de publication des données ou d'une partie d'entre elles qui se prolongent au-delà de douze mois après la fin de la recherche en l'absence de publication des résultats ;
- e. un droit exclusif de publication du promoteur ou de l'investigateur à moins que cela ne soit pas considéré comme déraisonnable dans une situation donnée.”

Cet article est assorti du commentaire suivant: (traduction libre)

“La directive constate [...] que des limitations déraisonnables en matière de publication sont inacceptables [...]. Les parties au contrat sont évidemment libres de convenir des modalités de publication pour autant qu'il soit postulé, au point de départ, que les données seront rendues publiques et que l'une des parties ne voit pas ses possibilités de publier elle-même les résultats déraisonnablement limitées. Pourra ainsi être considérée comme raisonnable la limitation selon laquelle on attendra, dans le cas d'une recherche multicentrique, la publication centrale de toutes les données avant que des centres individuels de chercheurs ne publient leurs résultats, pour autant que la publication centrale intervienne dans un délai raisonnable. Un délai de plus de 12 mois sera à cet égard considéré comme déraisonnable. Un promoteur peut également stipuler que les publications envisagées des chercheurs soient tout d'abord soumises au promoteur de sorte qu'il puisse y réagir dans un délai raisonnable ou ait par

---

(verrichter) « f. celui qui accomplit la recherche scientifique : personne, entreprise, institution ou organisation qui assume la responsabilité du lancement, de la gestion ou du financement de la recherche scientifique », ce qui correspond avec la définition de 'promoteur' dans la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine ;

(uitvoerder) « g. celui qui exécute la recherche scientifique : médecin ou personne visée à l'article 3, e, responsable de l'exécution de la recherche scientifique sur un site donné. Si l'exécution effective est confiée à un salarié ou un autre auxiliaire, celui qui utilise cette personne est réputé être celui qui exécute la recherche scientifique », ce qui correspond avec la définition de 'investigateur' dans la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine .

Version originale:

*“f. degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek;*

*g. degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert: een arts of een in artikel 3, onder e, bedoelde persoon, die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek op een bepaalde locatie. Indien de feitelijke uitvoering geschiedt door een werknemer of een andere hulppersoon, wordt degene die van deze persoon gebruik maakt aangemerkt als degene die het onderzoek uitvoert.”*

exemple l'occasion d'introduire des demandes de brevet. Il importe que les parties parviennent à résoudre d'éventuelles divergences de vues en concertation et qu'aucune des parties concernées n'ait un droit de veto."

La CCMO néerlandaise confie ainsi expressément aux comités d'évaluation médico-éthique (METC) la tâche de vérifier si les conventions de recherche ne contiennent pas de limitations déraisonnables concernant la publication des résultats de la recherche.

En outre, il est visé dans la même directive de limiter l'interruption prématurée des projets de recherche scientifique (article 3) dans la mesure où, dans le cadre de ces projets, des sujets d'expérience ont déjà été soumis à des interventions expérimentales.

Ou, pour reprendre les termes utilisés par la CCMO dans son rapport annuel 2010 (p. 42):  
(traduction libre)

"La directive vise à contrôler l'intérêt de la publication des résultats de la recherche et à prévenir la cessation prématurée de la recherche pour des raisons non médico-scientifiques. En effet, dans cette éventualité, les sujets d'expérience inclus jusque-là pourraient avoir participé à une recherche clinique pour rien."<sup>67</sup>

On peut conclure que les Pays-Bas sont des pionniers qui sont à l'avance des initiatives et développements européens. Alors que les données essentielles des protocoles de recherche relevant de la loi médico-scientifique (loi 'WMO'- *medisch-wetenschappelijk onderzoek*) pouvaient déjà être consultées par le public dès 2009 (<https://ToetsingOnline.ccmo.nl>), cette possibilité n'existe pour les protocoles de recherche repris dans la base de données EudraCT que depuis le 22 mars 2011. Il convient aussi de remarquer dans ce cadre que le domaine d'application de la loi néerlandaise est plus vaste que celui de la directive européenne 2001/20/CE, ce qui constitue un point de confluence avec la loi belge. Jusqu'à ce jour, aucun résultat n'a été inclus dans le registre public ToetsingOnline, mais à l'avenir, la CCMO entend bien en enregistrer un résumé. (voir annexe 1, C.).

La CCMO vise de la sorte la transparence tant de la recherche médico-scientifique que de son évaluation (éthique).<sup>68</sup>

#### *Quelques conclusions*

Les initiatives prises tant par le Conseil de l'Europe que par la CCMO néerlandaise révèlent une tendance à conférer aux comités d'éthique médicale le pouvoir d'évaluer, lors de l'approbation de protocoles, le caractère raisonnable de la politique de publication concernant les résultats de la recherche. Les CEM devraient également pouvoir assurer le suivi de la publication des résultats de la recherche.

---

67 Version originale:

"De richtlijn beoogt het bewaken van het belang van openbaarmaking van de onderzoeksresultaten en het voorkomen van voortijdige beëindiging van onderzoek om niet-medisch-wetenschappelijke redenen. Dit kan immers tot gevolg hebben dat tot dan toe geïncludeerde proefpersonen voor niets hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek."

68 CCMO Jaarverslag 2010 : résumé p. 6.

### 3. Point de vue général et recommandations

#### 3.1. Contexte

Le biais de publication ou la sous-notification de résultats de la recherche – en particulier, de ceux qui sont négatifs - constitue une problématique complexe dans laquelle interviennent différents acteurs.

Cette dernière décennie a vu se développer plusieurs initiatives visant à promouvoir la transparence et, partant, l'intégrité, de la recherche scientifique.

Les registres publics dans lesquels les protocoles font l'objet d'un enregistrement prospectif offrent la possibilité de suivre l'exécution d'essais cliniques et d'en observer/rechercher les résultats. On constate certes une réticence de la part de l'industrie pharmaceutique à communiquer des informations issues de protocoles concernant les phases précoces de la recherche. Il peut en effet s'agir d'informations sensibles sous l'angle de la concurrence.

Un enregistrement prospectif adéquat dans des registres publics ne suffit pas à lui seul à garantir la transparence de la recherche scientifique. Les résultats de la recherche doivent eux aussi être rendus accessibles. L'industrie pharmaceutique est également partisane de transparence tout en insistant sur l'indispensable protection du droit de propriété intellectuelle, du droit des contrats, etc.

Dans notre pays, il n'existe pas à ce jour de registres publics dans lesquels les protocoles font l'objet d'un enregistrement prospectif. Soulignons cependant que toutes les études cliniques interventionnelles avec médicaments doivent être enregistrées dans la banque de données européenne EudraCT avant leur commencement. Depuis début 2011, une partie des informations de cette banque de données est ouverte à la consultation publique via le Registre des essais cliniques ou <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Les résultats de la recherche proprement dits ne figurent pas encore dans la banque de données européenne mais comme le révèle un projet de texte de la Commission européenne, le but est effectivement d'y enregistrer également les résultats à l'avenir. L'Agence européenne des Médicaments (EMA) suit en cela, avec quelque retard, les initiatives de la FDA américaine qui, depuis 2007, enregistre tous les résultats dans le registre public [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

En ce qui concerne les comités d'éthique médicale, le Guide du Conseil de l'Europe (2010) à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche, formule les recommandations suivantes : une fois leur recherche terminée, les chercheurs doivent (1) transmettre un rapport ou une synthèse de leurs conclusions au comité d'éthique qui a initialement évalué la recherche, et (2) confirmer leurs propositions initiales concernant la publication des résultats dans des journaux scientifiques ou leur communication publique par d'autres moyens. Afin de contrecarrer la publication de résultats de recherche biaisés, il est recommandé de subordonner l'approbation éthique par les comités d'éthique à un enregistrement prospectif du protocole dans un registre public. Ces comités devraient en outre toujours demander que l'ensemble des résultats de la recherche soit rendu public.

Aux Pays-Bas, la directive « Évaluation du contrat de recherche » (*Richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract'*) est en vigueur depuis 2009. Selon cette directive, la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale*

*Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, CCMO*) charge les comités d'évaluation médico-éthique (METC) de vérifier si les protocoles ne contiennent pas de restrictions déraisonnables à l'égard de la publication des résultats de la recherche.

Dans ce contexte, le Comité consultatif de Bioéthique formule ci-après tout d'abord son point de vue général concernant la publication des résultats des recherches. Suivent quelques recommandations en réponse à la demande concrète d'avis qui a été reformulée comme suit :

Un comité d'éthique médicale (CEM) peut-il/doit-il, lors de l'examen éthique d'un protocole relatif à une expérimentation sur l'homme, vérifier de quelle manière les résultats de la recherche – qu'ils soient positifs, négatifs ou non significatifs – seront publiés ou rendus publics?

### 3.2. Point de vue général concernant la publication des résultats des recherches

Le Comité consultatif de Bioéthique estime que la publication dans la mesure du possible de tous les résultats des recherches scientifiques menées sur l'homme – qu'ils soient positifs, négatifs ou non significatifs – relève du devoir éthique.

Par leur participation volontaire à une expérimentation, les sujets qui se soumettent à l'expérience – tant les volontaires sains que les patients – contribuent en effet au développement des connaissances scientifiques, ce qui doit bénéficier à l'ensemble de la communauté. Quelle que soit l'origine (communauté et/ou autres promoteurs) des moyens mis en œuvre pour la recherche scientifique sur l'homme, les résultats des expérimentations sur l'homme doivent être rendus publics, ne serait-ce qu'en raison du fait que les expérimentations sont pratiquées sur l'homme. Par ailleurs, lorsque la communauté met à disposition des moyens de recherche, il va sans dire qu'elle a aussi droit à la publication des résultats de la recherche. Les choix et les décisions en termes d'économie de la santé s'appuient également sur des résultats scientifiques. Une déformation de ces résultats peut conduire à des décisions stratégiques moins opportunes et donc avoir des conséquences, notamment économiques (financement inadéquat, gaspillage, etc.), pour l'ensemble de la société.

Il y a lieu d'observer ici que le terme 'rendre public' ('openbaar maken'/'to make publicly available') a un sens plus large que 'publier' ('publiceren'/'to publish').

### 3.3. Recommandations

#### a. Recommandation relative aux moyens des comités d'éthique médicale : une condition préalable

Dans ce cadre, le Comité renvoie à la remarque qu'il a formulée dans le rapport introductif à l'avis n° 13 du 9 juillet 2001 relatif aux expérimentations sur l'homme, point E, 4, c, fin du

deuxième paragraphe: « des moyens réels (secrétariat, personnel) doivent être attribués aux comités d'éthique existants et un programme de formation doit être développé progressivement ».

Le Comité rappelle ici son plaidoyer. Un développement éventuel des missions des comités d'éthique médicale doit s'accompagner d'un appui professionnel accentué de ces comités afin qu'ils puissent s'acquitter correctement de leurs tâches. C'est également une condition préalable à la recommandation suivante.

#### b. Recommandation relative à l'évaluation éthique et au suivi des protocoles par les comités d'éthique médicale

Le Comité consultatif de Bioéthique recommande aux autorités belges, à l'exemple de la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO), de confier aux comités d'éthique médicale la mission de contrôler les protocoles au regard de la politique prévue pour la publication des résultats de la recherche. Cela implique :

- qu'un protocole devrait contenir des informations claires quant aux modalités selon lesquelles les résultats de la recherche seront publiés ou rendus publics;
- que le promoteur ne devrait pas être en mesure d'imposer des restrictions non raisonnables en matière de publication : les promoteurs ne peuvent pas interdire ou empêcher les publications de résultats négatifs; ils ne peuvent pas rendre leur autorisation obligatoire pour les publications, etc.

Afin de préserver les intérêts du promoteur, le Comité estime acceptable que celui-ci puisse demander le respect d'un délai raisonnable – de l'ordre d'un an - entre le moment où les résultats de la recherche sont disponibles et celui de leur publication.

Le Comité consultatif de Bioéthique recommande de confier expressément aux comités d'éthique médicale la mission de suivre les protocoles pour lesquels ils ont rendu un avis positif jusqu'à la publication des résultats.

#### c. Recommandation dans le cadre de la révision éventuelle de la directive européenne 2001/20/CE

La problématique de la publication de **tous** les résultats de la recherche est complexe et requiert une approche qui dépasse les limites du territoire de la Belgique. Le Comité recommande ainsi aux autorités belges d'aborder cette problématique au niveau européen. Dans le cadre de l'évaluation/révision actuelle de la Directive européenne 2001/20/CE relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, le Comité consultatif de Bioéthique estime qu'il est opportun d'inscrire le débat sur cette problématique à l'ordre du jour.

\*\*\*

L'avis a été préparé en commission restreinte 2010/1 composée de :

Coprésidents	Rapporteur	Membres	Membre du Bureau
Marc Bogaert	Marc Bogaert	Mylène Baum	Paul Schotsmans
André Herchuelz		Paul Cosyns	
		Patrick Cras	
		Yvonne Denier	
		Martin Hiele	
		Guy Lebeer	
		Jean-Marie Maloteaux	
		Marie-Geneviève Pinsart	
		Robert Rubens	

#### Membre du secrétariat

Veerle Weltens

Les documents de travail de la commission restreinte 2010/1 – question, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés – sont conservés sous formes d'Annexes 2010/1 au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.

\*\*\*

Cet avis est disponible sur [www.health.belgium.be/bioeth](http://www.health.belgium.be/bioeth).

# Annexes à l'avis n° 51 du 12 mars 2012 sur la publication des résultats des expérimentations menées sur l'homme

Annexe 1 – Initiatives/Points de vue .....	1
Annexe 2 – UE : aperçu de la réglementation .....	15
Annexe 3 – UE : lignes directrices essais cliniques .....	18
Annexe 4 – UE : lignes directrices essais cliniques pédiatriques .....	21

## Annexe 1 - Initiatives/Points de vue

A.	Union européenne (Clinical Trials Register) .....	2
	A.1 Enregistrement prospectif des essais cliniques .....	2
	A.2 Publication des résultats des études interventionnelles avec des médicaments ....	4
B.	Initiatives / points de vue internationaux .....	5
	B.1 Etats-Unis (FDA – www.clinicaltrials.gov) .....	5
	B.2 Organisation Mondiale de la Santé – OMS ( <i>International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP</i> ) .....	6
	B.3 Conseil de l'Europe .....	8
	B.4 CMJE – International Committee of Medical Journal Editors ('Vancouver Group') ...	9
	B.5 ESF - European Science Foundation .....	10
	B.6 FEAM - Federation of the European Academies of Medicine .....	11
	B.7 IFPMA – International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations	11
C.	La situation aux Pays-Bas .....	13
	C.1 Portail néerlandais <i>ToetsingOnline</i> 13	
	C.1.1 Positionnement de la CCMO et des METC .....	13
	C.1.2 Registre public .....	13
	C.2. Directive CCMO révisée 'Evaluation du contrat de recherche' ( <i>Beoordeling onderzoekscontract</i> ) .....	14

Les pages suivantes présentent un aperçu des mesures prises par l'Union européenne pour enregistrer les études interventionnelles avec des médicaments. Depuis un an, il est possible pour le public de consulter ces informations. On prévoit également d'en reprendre les résultats dans ce registre public à l'avenir.

Ensuite, d'autres initiatives ou points de vue internationaux concernant l'enregistrement des essais cliniques et la publication de leurs résultats seront expliqués. L'Union européenne suit l'exemple des Etats-Unis dans ce cadre – avec un certain décalage. Divers éclairages seront abordés comme les points de vue de l'Organisation mondiale de la Santé, du Conseil de l'Europe, du groupe des éditeurs de périodiques scientifiques ICMJE, de l'organisation internationale des entreprises pharmaceutiques IFPMA, ...

## A. Union européenne (Clinical Trials Register<sup>69</sup>)

### A.1 Enregistrement prospectif des essais cliniques<sup>70</sup>

Le 22 mars 2011, le Registre d'essais cliniques public (*Clinical Trials Register*) a été lancé par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

#### a. De quelles études interventionnelles avec des médicaments reprend-on des informations dans le Registre d'essais cliniques ?

a.1 Études interventionnelles avec des médicaments telles que décrites dans la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 (ci-après dénommée Directive Essais cliniques).

Il s'agit d'informations sur les études interventionnelles avec des médicaments telles que décrite dans la Directive Essais cliniques, pour laquelle une autorisation est accordée au sein de l'Union européenne, quelle que l'étude soit organisée dans un seul ou plusieurs Etats membres ou par une entreprise pharmaceutique ou une institution de recherche (académique).

Une étude interventionnelle avec des médicaments ne peut commencer dans un Etat membre de l'Union européenne qu'à partir du moment où l'autorité nationale compétente (en Belgique, l'autorité compétente est l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de santé ou AFMPS) donne son autorisation et pour autant qu'un comité d'éthique médicale ait émis un avis favorable.

Toutes les études interventionnelles avec des médicaments qui y satisfont et ont démarré dès le 1<sup>er</sup> mai 2004 au sein de l'Union européenne, ont été et sont enregistrées dans la base de données européenne EudraCT<sup>71</sup>. Le promoteur doit communiquer les informations nécessaires à l'autorité nationale compétente qui introduit les données dans la base de données EudraCT. Les données sont complétées avec des informations concernant l'autorisation de l'autorité nationale compétente et l'avis favorable du comité d'éthique médicale.

La base de données EudraCT est seulement accessible aux autorités nationales compétentes et à l'EMA. Une fois que l'autorisation est accordée pour une étude interventionnelle avec des médicaments au sein de l'Union européenne, les informations reprises dans la base de données EudraCT sont rendues publiques **en partie** via le Registre d'essais cliniques (*Clinical Trials Register*) et seulement pour des essais de phases II à IV.

a.2 Études interventionnelles avec des médicaments telles que décrites dans la Directive essais cliniques qui ont reçu une autorisation en Islande, au Liechtenstein et en Norvège<sup>72</sup>.

En résumé, le *Clinical Trials Register* reprend des informations sur les études interventionnelles de phases II à IV avec des médicaments, avec au moins un site de recherche au sein de l'Espace économique européen.

a.3 Études interventionnelles avec des médicaments qui font partie d'un plan d'investigation

---

<sup>69</sup> <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

<sup>70</sup> Comme il est expliqué dans la considération liminaire de cet avis, on part du principe de la définition au sens strict de l'essai clinique dans l'esprit de la directive européenne 2001/20/CE: études interventionnelles avec des médicaments.

<sup>71</sup> Voir article 11 de la Directive européenne 2001/20/CE, voir annexe 2, point 1.

<sup>72</sup> <http://secretariat.efta.int/eea/eea-agreement.aspx> : "The Agreement on the European Economic Area (EEA), which entered into force on 1 January 1994, brings together the 27 EU Member States and the three EFTA [note de la rédaction: European Free Trade Association ou Association européenne de libre échange dont la Suisse est le quatrième Etat membre] countries — Iceland, Liechtenstein and Norway — in a single internal market, referred to as the "Internal Market."

"The EEA Agreement provides for the inclusion of EU legislation covering the four freedoms — the free movement of goods, services, persons and capital — throughout the 30 EEA States. In addition, the Agreement covers cooperation in other important areas such as research and development, education, social policy, the environment, consumer protection, tourism and culture, collectively known as "flanking and horizontal" policies. The Agreement guarantees equal rights and obligations within the Internal Market for citizens and economic operators in the EEA."

pédiatrique approuvé, abrégé ci-après par “essais pédiatriques”.

Les points précédents a.1. et a.2. s'appliquent bien évidemment aussi aux études interventionnelles avec des médicaments sur des populations pédiatriques (0 à 18 ans). Par ailleurs, les essais pédiatriques effectués dans des pays tiers sont également repris dans la base de données EudraCT. De plus, les essais pédiatriques pour lesquels un comité d'éthique médicale a émis un avis négatif, sont également publiés avec le contenu de l'avis négatif<sup>73</sup>.

## **b. Quelles informations sont rendues publiques dans le *Clinical Trials Register* ?**

### **b.1 Documents réglementaires**

Les deux règlements européens suivants avec lignes directrices connexes définissent quels champs d'information de la base de données EudraCT sont rendus publics via le *Clinical Trials Register* :

1. Règlement No 726/2004 du 31 mars 2004, en particulier l'article 57 (voir annexe 2, 2.1.);
2. Ligne directrice relative aux types de données contenus dans la base de données sur les essais cliniques, visée à l'article 11 de la directive 2001/20/CE, et destinés à être inclus dans la base de données sur les médicaments, visée à l'article 57 du règlement (CE) no 726/2004 (texte intégral voir annexe 3);
3. Règlement No 1901/2006 du 12 décembre 2006 relatif à des essais cliniques pédiatriques, en particulier l'article 41 (voir annexe 2, 2.2.);
4. Lignes directrices sur les informations concernant les essais cliniques pédiatriques à introduire dans la base de données de l'UE sur les essais cliniques (EudraCT) et sur les informations à publier par l'Agence européenne des médicaments (EMA) conformément à l'article 41 du règlement (CE) no 1901/2006 (texte intégral voir annexe 4).

Dans ces règlements et lignes directrices, il est fait référence à la base de données EudraPharm<sup>74</sup> pour la publication d'informations. Pour des raisons informatiques, le *Clinical Trials Register* ou le Registre d'essais cliniques y est couplé.

### **b.2 Champs d'information accessibles au public**

#### *Études interventionnelles avec des médicaments (cf. a.1 et a.2)*

Cela concerne des informations sur les études interventionnelles avec des médicaments de phases II, III et IV<sup>75</sup> en cours ou achevées, et ce, que le médicament concerné fasse déjà l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté ou non (pour une information plus détaillée, veuillez consulter le point 4 de l'annexe 3):

- identification de l'essai clinique et du promoteur;
- identification du médicament;
- identification de l'indication faisant l'objet de l'essai clinique et de la désignation comme médicament orphelin
- informations descriptives générales sur l'essai clinique et la population de patients concernés.

Certaines données des essais de phase I ne sont pas publiées (par exemple certains éléments concernant la caractérisation des médicaments expérimentaux, la conception des essais cliniques, les sites où ont lieu les essais cliniques, etc.).<sup>76</sup>

#### *Essais pédiatriques (voir a.3)*

Cela concerne des informations sur des essais pédiatriques prévus, en cours ou achevés qui font

---

<sup>73</sup> Voir annexe 4, point 3.1. information sur le protocole, dernier tiret de l'énumération.

<sup>74</sup> Base de données de l'EMA accessible au public avec des informations sur les médicaments autorisés dans l'Union européenne (c'est-à-dire qui ont reçu une autorisation de mise sur le marché).

<sup>75</sup> Voir annexe 3, point 3. Champ d'application, 3ième et 4ième alinéas.

<sup>76</sup> Voir annexe 3, point 3, 2ième alinéa.

partie d'un plan d'investigation pédiatrique, et avec au moins un site d'investigation dans l'Espace économique européen ou dans des pays tiers, en particulier (du point 3.1. de l'annexe 4):

- identification de l'essai clinique et de son protocole,
- promoteur,
- source de financement,
- point de contact à usage public,
- identification et description des formes de traitement de l'étude à utiliser,
- objectifs thérapeutiques de l'essai (maladie en cours d'investigation),
- principaux objectifs et paramètres,
- conception de l'essai, y compris les pays dans lesquels ils doivent être effectués,
- population soumise à l'essai,
- critères d'inclusion/exclusion,
- statut de l'essai (par pays ou région, selon le cas), et s'il a été refusé pour des raisons éthiques, raisons du refus.

## A.2 Publication des résultats des études interventionnelles avec des médicaments

Bien que pour le moment aucun résultat ne soit encore rendu public via le *Clinical Trials Register* ou le Registre d'essais cliniques<sup>77</sup>, des dispositions à ce propos sont reprises dans les lignes directrices précitées.

### *Études interventionnelles avec des médicaments*

Les lignes directrices européennes pour les essais cliniques en général prévoient l'enregistrement des résultats tant négatifs que positifs des essais cliniques de phases II à IV dans la base de données EudraCT avec publication via le *Clinical Trials Register* (cf. annexe 3, point 4. "Éléments d'information à enregistrer dans Eudrapharm", dernier alinéa):

"Compte tenu de l'évolution permanente de la banque de données EudraCT, consécutive à la convergence internationale et à la mise en oeuvre du règlement (CE) no 1901/2006, les résultats, tant positifs que négatifs, des essais cliniques seront inclus dans la banque de données à mesure qu'ils deviendront disponibles,[...]."

### *Essais pédiatriques*

Les lignes directrices européennes concernant les essais cliniques dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé, semblent déjà avoir prévu des mesures concrètes (voir annexe 4, point 2.2.2. "Information sur les résultats":

"Les informations sur les résultats des essais pédiatriques doivent être transmises à l'EMA pour introduction dans EudraCT au plus tard six mois après la fin de l'essai, qu'il ait été achevé ou qu'il ait été prématurément interrompu."

Ces lignes directrices prévoient une dérogation à ces dispositions dans certaines conditions avec un enregistrement des résultats au plus tard douze mois après la fin de l'essai.

La publication des résultats des essais pédiatriques intervient *automatiquement* dès qu'ils sont introduits par l'EMA dans EudraCT (cf. annexe 4, point 3.3., 2<sup>e</sup> alinéa).

Nous pouvons déduire de ce qui précède qu'à ce jour les résultats des essais de phase I ne seront pas rendus publics.

A l'heure actuelle, **aucun résultat n'est encore publié** via le *Clinical Trials Register*<sup>78</sup>. C'est pourtant bien dans ce sens que va le projet de texte de la Commission européenne du 1<sup>er</sup> juin

---

<sup>77</sup> <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, voir rubrique 'About', 'FAQ', Q4. *What information can I find in the EU Clinical Trials Register?*

<sup>78</sup> Le développement de ce registre se fera progressivement.

2010<sup>79</sup> qui précise les aspects techniques des lignes directrices précitées et qui a été soumis pour consultation publique. En règle générale, on postule, pour les études interventionnelles avec des médicaments, que les résultats doivent être transmis à l'EMA au plus tard dans les douze mois suivant la fin de celles-ci – sans tenir compte du fait qu'un essai est terminé ou a été interrompu prématurément – de sorte que l'EMA puisse en enregistrer les résultats dans la base de données EudraCT. Pour les essais pédiatriques, le délai est raccourci à six mois. Les résultats devraient aussi être accessibles au public via le *Clinical Trials Register* dans les cinq jours ouvrables après que l'ensemble des données a été transmis à l'EMA.<sup>80</sup> Dans le projet de texte, l'on fait également référence à l'importance de la cohérence avec d'autres registres publics. L'annexe du projet de texte reprend une comparaison circonstanciée des champs de données pour les données liées au résultat entre la base de données EudraCT et [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), un portail brièvement commenté dans le point suivant.

## B. Initiatives / points de vue internationaux

### B.1 Etats-Unis (FDA – [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))

Aux États-Unis, il existe déjà depuis février 2000 un registre public semblable où les essais cliniques sont enregistrés avant leur début, voir [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)<sup>81</sup>. Le *Food and Drug Administration Amendments Act of 2007* (27 septembre 2007) a étendu le registre public à l'enregistrement de résultats de ces essais cliniques.<sup>82</sup>

Sur le site web<sup>83</sup>, un essai clinique se décrit comme suit :

*“Although there are many definitions of clinical trials, they are generally considered to be biomedical or health-related research studies in human beings that follow a pre-defined protocol. ClinicalTrials.gov includes both interventional and observational types of studies. Interventional studies are those in which the research subjects are assigned by the investigator to a treatment or other intervention, and their outcomes are measured. Observational studies are those in which individuals are observed and their outcomes are measured by the investigators.”*

Il ressort de l'explication jointe aux quatre phases d'un essai clinique qu'il peut s'agir d'un médicament ou d'un traitement expérimental (*experimental drug or treatment*).

Alors que la directive européenne 2001/20/CE ne régit que des études interventionnelles avec des médicaments, les États-Unis enregistrent non seulement les études interventionnelles mais également les essais cliniques observationnels où des sujets sont soumis à un traitement ou à une autre intervention.<sup>84</sup> Les essais de phase I à IV ont trait non seulement à des médicaments

---

79 Document avec référence SANCO/C/8/SF D(2010) 326416 du 1er juin 2010: *Implementing technical guidance – List of fields for result-related information to be submitted to the 'EudraCT' clinical trials database, and to be made public, in accordance with article 57 (2) of Regulation (EC) No 726/2004 and article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 and their implementing guidelines 2008/C168/02 and 2009/C28/01, Draft – submitted for public consultation.*

Voir page web: [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical\\_guidance\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical_guidance_en.pdf)

80 *“The result-related data to be made public will be accessible in the EU Clinical Trials Register within 5 working days from the submission of a valid data set.”*

81 Voir <http://prsinfo.clinicaltrials.gov/fdama-113.html>

82 Voir

[www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentsstotheFDCA/2007/default.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentsstotheFDCA/2007/default.htm) : Titre VIII *Clinical trial databases, section 801 Expanded clinical trial registry data bank, (j) (3) Expansion of registry data bank to include results of clinical trials.*

83 Voir [www.clinicaltrials.gov/ct2/info/understand](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/info/understand)

84 Voir également Drazen JM (2012), “Transparency for clinical trials – The TEST Act”, *New England Journal of Medicine*, August 30, 2012, vol. 369:9, pp. 863-864, p. 863: *“The TEST Act expands reporting requirements under existing federal law by broadening the scope to include all interventional studies of drugs or devices, regardless of phase (i.e., including phase 1), design (i.e., including single-group trials), or approval status (i.e., making no distinction between trials of approved vs. unapproved products); requiring all foreign trials that are used to support marketing in the United States to*

expérimentaux mais également à des traitements expérimentaux.

## B.2 Organisation Mondiale de la Santé – OMS (*International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP*)<sup>85</sup>

La déclaration de Mexico sur la recherche en santé établie à l'occasion d'un sommet ministériel qui s'est tenu du 16 au 20 novembre 2004 à Mexico-city, comprenait un

*“Call for action by [...] 7. All major stakeholders, facilitated by WHO Secretariat, to establish a platform linking a network of international clinical trials registers to ensure a single point of access and the unambiguous identification of trials.*

L'initiative de l'OMS ne concerne donc pas la mise en place d'un nouveau registre public, mais le développement d'un réseau de registres publics qui satisfont aux critères<sup>86</sup> de l'OMS et sont regroupés sous le nom *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) (plate-forme internationale d'enregistrement des essais cliniques). En mai 2007, l'OMS a lancé le *Clinical Trials Search Portal* (CTSP voir [www.who.int/trialsearch](http://www.who.int/trialsearch)) (portail de recherche d'essais cliniques) comme point d'accès unique au réseau ou à la plate-forme. Au début, il s'agissait des trois registres dont le registre *ClinicalTrials.gov* des Etats-Unis et le registre ISRCTN du Royaume-Uni.<sup>87</sup> Le nombre de fournisseurs de données pour le CTSP s'élève désormais à douze, dont un registre allemand et un néerlandais. Le plus grand fournisseur de données reste toutefois le registre *ClinicalTrials.gov* des Etats-Unis.

L'OMS énumère les raisons suivantes pour expliquer l'importance de l'enregistrement:

*“The registration of all interventional trials is considered to be a scientific, ethical and moral responsibility because:*

- *There is a need to ensure that decisions about health care are informed by all of the available evidence*
- *It is difficult to make informed decisions if publication bias and selective reporting are present*
- *The Declaration of Helsinki states that "Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject"*
- *Improving awareness of similar or identical trials will make it possible for researchers and funding agencies to avoid unnecessary duplication*
- *Describing clinical trials in progress can make it easier to identify gaps in clinical trials research*
- *Making researchers and potential participants aware of recruiting trials may facilitate recruitment*
- *Enabling researchers and health care practitioners to identify trials in which they may have an interest could result in more effective collaboration among researchers. The type of collaboration may include prospective meta-analysis*
- *Registries checking data as part of the registration process may lead to improvements in the quality of clinical trials by making it possible to identify potential problems (such as problematic randomization methods) early in the research process.”*

L'objectif principal poursuivi par l'OMS avec l'ICTRP est *“to facilitate the prospective registration of the WHO Trial Registration Data Set on all clinical trials, and the public accessibility of that*

---

*be registered; mandating results reporting for all trials within 2 years after study completion (including trials of unapproved drugs or devices); and extending results reporting to include the deposition of consent and protocol documents approved by institutional review boards.”*

Voir <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe1209433>

Voir aussi page web concernant ce “TEST Act”: <http://www.govtrack.us/congress/bills/112/hr6272>

85 Voir [www.who.int/ictip/en/](http://www.who.int/ictip/en/)

86 Critères relatifs aux *“content, quality and validity, accessibility, unique identification, technical capacity and administration”* voir site web de l'OMS.

87 Ghersi D, Pang T. (2009), “From Mexico to Mali: four years in the history of clinical trial registration”, *Journal of Evidence-Based Medicine (JEBM)*, 2009 (2), pp. 1-7, voir p. 2.

information.”

Dans ce cadre, l’OMS définit l’essai clinique en ces termes :

*“For the purposes of registration, a clinical trial is any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes. Clinical trials may also be referred to as interventional trials. Interventions include but are not restricted to drugs, cells and other biological products, surgical procedures, radiologic procedures, devices, behavioural treatments, process-of-care changes, preventive care, etc. This definition includes Phase I to Phase IV trials.”*

Dans ce cas aussi, nous pouvons conclure que la définition de l’essai clinique de l’OMS est plus large que la définition de la directive européenne 2001/20/CE.

L’OMS prévoit l’enregistrement des vingt points suivants (i.e. [WHO Trial Registration Data Set](#)):

1. Primary Register and Trial Identifying number
2. Date of Registration in Primary Register
3. Secondary identifying numbers
4. Source(s) of Monetary or Material Support
5. Primary Sponsor
6. Secondary Sponsor(s)
7. Contact for Public Queries
8. Contact for Scientific Queries
9. Public Title
10. Scientific Title
11. Countries of Recruitment
12. Health Condition(s) or Problem(s) studied
13. Intervention(s)
14. Key Inclusion and Exclusion Criteria
15. Study Type
16. Date of First Enrollment
17. Target Sample Size
18. Recruitment Status
19. Primary Outcome(s)
20. Key Secondary Outcomes

L’industrie pharmaceutique émet des réserves pour la publication prospective des informations relatives aux points 10, 13, 17, 19 et 20 (cf. point B.7. pour un complément d’information), mais l’OMS campe sur ses positions et maintient l’enregistrement prospectif et la publication de tous les points.<sup>88</sup>

Dans une étude récente<sup>89</sup>, la qualité des données enregistrées (cf. liste de 20 points) a été examinée. À cet effet, l’on s’est basé sur un échantillon d’essais cliniques enregistrés de juin 2008 à juin 2009 dans un registre public repris dans l’ICTRP de l’OMS. 731 dossiers ont été examinés en regard des points suivants (p.1):

*“the presence of contact information, the presence of intervention specifics in drug trials and the quality of primary and secondary outcome reporting.”*

---

88 Askie L., Ghersi D, Simes J. (2006), “Prospective registration of clinical trials”, *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, pp. 237-239, p. 238: “(…), in November 2005 the WHO International Trials Registry Platform recommended the registration of all interventional clinical trials, including early phase uncontrolled trials in patients or healthy volunteers (...). They also state that all registration data items should be publicly disclosed at the time of registration. Certain groups, in particular the pharmaceutical industry, have argued that in some circumstances revealing information such as details of the intervention to be tested, may put companies at a competitive disadvantage if rivals know about novel new treatments before a product is ready for licensing. However, after extensive public consultation, the WHO has declared it does not support any mechanism for delayed disclosure of data items. Both the ICMJE and WHO have outlined 20 specific data items as being the minimal information that must be provided to satisfy trial registration criteria (...). These are data items that would enable the public to reasonably discern what the trial was about and include information on the trial’s participants, interventions, outcomes, sample size, funder(s), contact persons, and other design features.”

89 Viergever RF, Ghersi D. (2011), “The quality of registration of clinical trials”, *PLoS ONE*, February 2011, 6(2), e14701, pp. 1-8, voir pp.1, 3 et 6. - page web [www.plosone.org](http://www.plosone.org).

Voici quelques résultats (p. 6) :

*“Arguably the two most important pieces of information about a clinical trial that need to be registered are the description of the interventions being compared, and the outcomes upon which any conclusion about the safety and effectiveness of the interventions will be made. As demonstrated by this and previous studies, the quality of this information, [...], has been poor.*

*[...] more information is required about the intervention than the name. There should also be a description that is detailed enough for it to be possible to distinguish between the arms of the study. For trials of drugs, biologicals and vaccines this means information on the dose, frequency, route of administration and duration of treatment. In the current study less than half of the intervention arms where this information was relevant provided it.*

*[...]To be complete the record should contain the name of the outcome, information on the instrument that is being used to measure it (when applicable), and the time points at which it will be measured. [...] Given the critical importance of the primary outcome to the scientific integrity of the study it is of enormous concern that this key information is still not being made public in a way that is meaningful or informative. Since the primary outcome is the one that the study should be designed to evaluate, and hence used to calculate the sample size, it is also concerning that so many trials claim to have multiple primary outcomes with almost one in ten trials claiming four or more. The combined problem of multiple primary outcomes, lack of specification of the instrument being used to measure the outcome, and non-reporting of time frames leaves the door open for fishing expeditions and will not solve the problem of selective reporting bias.”*

Les conditions pour que l'enregistrement prospectif puisse effectivement contribuer à améliorer la transparence des essais cliniques, peuvent être résumées comme suit (p. 3):

*“To be able to fulfill the promise of clinical trials registration, it is of paramount importance that registration is comprehensive, complete and accurate. That is, that all trials in all countries are registered, that meaningful data are registered for every item in the WHO Trial Registration Data Set, and that registered data are correct and up-to-date.”*

La conclusion de l'étude est toutefois la suivante (p.1) :

*“Clinical trials registration has the potential to contribute substantially to improving clinical trial transparency and reducing publication bias and selective reporting. These potential benefits are currently undermined by deficiencies in the provision of information in key areas of registered records.”*

Pour ce qui concerne la publication des résultats de la recherche, voici ce qu'on peut lire sur le site web de l'OMS:

*“As there is no formal consensus on international norms and standards for reporting the findings of clinical trials, a working group was established to advise the ICTRP on this issue. This working group has proposed the following position:*

*The findings of all clinical trials must be made publicly available.*

*An online survey was recently conducted in order to obtain feedback on this proposed position. The results of the survey will be posted to this site once they have been analyzed and the report finalized.”<sup>90</sup>*

## B.3 Conseil de l'Europe

### a. Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine, Oviedo, 4 avril 1997<sup>91</sup> – Protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale du 25 janvier 2005

L'article 28 du Protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale du 25 janvier 2005

---

<sup>90</sup> [www.who.int/ictcp/results/en/](http://www.who.int/ictcp/results/en/)

<sup>91</sup> La Belgique n'a pas ratifié la Convention.

reprend ce qui suit sur l'accès aux résultats de la recherche:

1. Au terme de la recherche, un rapport ou un résumé est soumis au comité d'éthique ou à l'instance compétente.
2. S'ils le demandent, les participants doivent avoir accès aux conclusions de la recherche dans un délai raisonnable.
3. Le chercheur rend publics, par des moyens appropriés, les résultats de la recherche dans un délai raisonnable."

Ces principes sont expliqués dans le guide élaboré par le Conseil de l'Europe pour les membres des comités d'éthique qui évaluent les protocoles de recherche.

#### **b. Guide à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche<sup>92</sup>**

Le Conseil de l'Europe, plus précisément le Comité Directeur pour la Bioéthique (CDBI), a adopté le 3 décembre 2010 la version révisée du guide destiné aux membres des commissions d'éthique de la recherche. Le texte a été publié le 7 février 2011.

Ce guide s'adresse avant tout aux recherches impliquant des interventions, mais on y postule que certains points comme l'accès aux résultats de la recherche sont également pertinents pour tous les projets de recherche où des êtres humains sont impliqués.<sup>93</sup>

Le glossaire accompagnant le guide définit la notion d'intervention comme suit<sup>94</sup>:

"Toute intervention réalisée à des fins de recherche dans le domaine de la prévention, du diagnostic, du traitement ou de la rééducation, y compris les interventions physiques ainsi que toute autre intervention dès lors qu'elle présente un risque pour la santé psychique de la personne concernée. De même que dans la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, le terme «intervention» doit être compris au sens large comme incluant tout acte médical et toute intervention en rapport avec la santé ou le bien-être des personnes dans le cadre des systèmes de santé ou tout autre cadre à des fins de recherche scientifique."

Dans ce cas aussi, nous pouvons conclure que les recherches impliquant des interventions sont interprétées plus largement que dans le cadre de la directive européenne 2001/20/CE qui ne concerne que des études interventionnelles avec des médicaments.

Le texte principal examine de plus près les commentaires du guide au sujet de la mise à disposition des résultats de la recherche, en particulier le point 6.C.20 du guide.

## **B.4 ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors ('Vancouver Group')**

Certains éditeurs de périodiques médico-scientifiques ont également élaboré des directives auxquelles les manuscrits doivent satisfaire pour entrer en considération pour une éventuelle publication: cf. *Uniform Requirements for Manuscripts* de l'ICMJE.<sup>95</sup>

Une de leurs conditions est le fait que les résultats de la recherche ne peuvent entrer en considération pour être publiés que pour autant que l'étude ait été enregistrée dans un registre public avant qu'elle ne débute. Ils ne prévoient pas de registre bien précis au préalable, mais

---

92 [www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF\(2011\)\\_fr.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF(2011)_fr.pdf)

93 Idem, p. 5: 1. *The guide: a tool for research ethics committee (REC)*, deuxième alinéa.

94 Voir également le Protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale (art. 2) qui "s'applique à l'ensemble des activités de recherche dans le domaine de la santé impliquant une intervention sur l'être humain" et dont le terme "intervention" comprend "i. les interventions physiques, et ii. toute autre intervention, dans la mesure où elle implique un risque pour la santé psychique de la personne concernée".

95 [www.icmje.org/urm\\_main.html](http://www.icmje.org/urm_main.html): page web Uniform Requirements for Manuscripts.

imposent toutefois des conditions auxquelles le registre doit satisfaire.<sup>96</sup>

S'agissant de la publication même des résultats de la recherche dans un registre public, l'ICMJE fait remarquer que des problèmes peuvent survenir lorsque les résultats sont rendus publics sans les soumettre au préalable à une révision par les pairs (contrôle de qualité?).<sup>97</sup>

Quant à la règle d'Ingelfinger<sup>98</sup>, l'ICMJE déclare que tant que les résultats de la recherche sont repris dans le registre primaire (p. ex. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) où le protocole a été également initialement enregistré, ceci n'est pas considéré comme une *prior publication*.

L'ICMJE reconnaît que le 'climat' pour l'enregistrement des résultats de la recherche changera encore considérablement dans les années à venir et qu'elle devra sans doute adapter ses recommandations.

## B.5 ESF - European Science Foundation<sup>99</sup>

Cette fondation scientifique européenne se décrit comme une organisation non gouvernementale indépendante avec quatre-vingts membres de trente pays dont des "*national funding agencies, research performing agencies, academies and learned societies*" (agences de financement nationales, agences de recherche, universités et sociétés savantes).

Dans une publication de mars 2009 concernant des essais cliniques pilotés par les investigateurs (*investigator-driven clinical trials*), la fondation formule les recommandations suivantes<sup>100</sup>:

*"There is a need to promote the publication of clinical trial results.*

*[...]*

*We recommend that:*

- *Negative results as well as positive results are published;*
- *Sponsors, funders and all responsible organizations be obliged to register and publish all clinical trial data regardless of the type of trial or the phase;*
- *The WHO recommendations and the WHO clinical trial platform should be*

---

96 Exemples de registres qui satisfont aux conditions de l'ICMJE : [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (FDA, Etats-Unis) ainsi que les registres primaires reconnus par l'OMS ([www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html](http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html)). Selon les renseignements de l'AFMPS, les pourparlers [NL : gesprekken] avec l'ICMJE pour la reconnaissance d'EudraCT comme registre principal sont bien avancés.

97 [www.icmje.org/publishing\\_10register.html](http://www.icmje.org/publishing_10register.html):

*"It is important to note that the ICMJE requires registration of trial methodology but does not require registration of trial results; it recognizes the potential problems that could arise from the posting of research results that have not been subjected to an independent peer-review process. However, the ICMJE understands that the U.S. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA) does require researchers to register results. The ICMJE will not consider results to be previous publication if they are posted in the same primary clinical trial registry as the initial registration and if the results are posted in the tabular form dictated by the FDAAA. Researchers should be aware that editors of journals that follow the ICMJE recommendations may consider more detailed description of trial results and results published in registries other than the primary registry (in the case of FDAAA, ClinicalTrials.gov) to be prior publication. The ICMJE anticipates that the climate for results registration will change dramatically over coming years and the ICMJE may need to amend these recommendations as additional agencies institute other mandates related to results registration."*

98 "The Ingelfinger rule revisited", *New England Journal of Medicine*, Nov. 7 1991, vol. 325, n° 19, pp. 1371-1373.

La règle d'Ingelfinger ou *Ingelfinger rule* prévoit que les éditeurs de périodiques biomédicaux n'acceptent pas de publier des manuscrits dès lors que le contenu a déjà été publié ou soumis pour publication ailleurs.

Certains critiquent cette règle en indiquant qu'elle ralentit la publication de résultats d'enquête. D'autres défendent la règle d'Ingelfinger parce :

1. qu'on évite ainsi que le même article ne soit publié dans plusieurs périodiques scientifiques, ce qui ne débouche que sur des publications superflues ;
2. qu'un manuscrit est d'abord soumis à une révision par des pairs indépendants et qu'un contrôle de qualité intervient avant que la publication n'intervienne.

99 *"The European Science Foundation (ESF) is an independent, non-governmental organisation, the members of which are 80 national funding agencies, research-performing agencies, academies and learned societies from 30 countries. (...) Since its establishment in 1974, ESF, which has its headquarters in Strasbourg with offices in Brussels and Ostend, has assembled a host of organizations that span all disciplines of sciences, to create a common platform for cross-border cooperation in Europe."*

100 [www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL\\_IDCT.pdf](http://www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL_IDCT.pdf) (voir p. 11)

*implemented through national governments quickly and registration should be free of charge and done rapidly;*

- *The quality of data deposited in clinical trials registries be improved;*
- *The transfer of results into clinical practice be facilitated."*

## B.6 FEAM - Federation of the European Academies of Medicine

La Fédération des Académies européennes de médecine a publié une déclaration en août 2010 sur "*Opportunities and Challenges for Reforming the EU Clinical Trials Directive: an Academic Perspective*", dans laquelle est écrit le suivant:

*"Creating a strategy for improving the EU clinical research environment requires much more than reform of the CTD (Directive Essais cliniques). FEAM recommends that policy-makers also prioritise action to: (a) Increase funding for academic clinical research and its infrastructure; (b) Identify and implement new approaches to multi-disciplinary research and to partnership between academia and industry; (c) Support clinical research training, career pathways and mobility between the sectors; (d) **Develop integrated clinical research databases to register all research and, in due course, document research outputs** (mis en gras par la rédaction); (e) Ensure that the clinical academic community has early awareness of impending EU policy developments."*

## B.7 IFPMA – International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations

Dans son avis commun du 10 novembre 2009, cette fédération déclarait ce qui suit<sup>101</sup> :

*"The innovative pharmaceutical industry is committed to the transparency of clinical trials that are sponsored by our member companies.*

*We recognize that there are important public health benefits associated with making clinical trial information more widely available to healthcare practitioners, patients and others. **Such disclosure, however, must maintain protections for individual privacy, intellectual property and contract rights** (mis en gras par la rédaction), as well as conform to legislation and current national practices in patent law."*

Ci-dessous quelques extraits concernant la **nature des études** qui doivent être enregistrées selon la fédération et le moment de leur enregistrement:

*"All clinical trials in patients conducted on a medicinal product at a minimum should be submitted for listing."*

(note de la rédaction: "clinical trial" est décrit comme "an interventional trial involving human subjects from Phase 1 and beyond")

*"No later than 21 days after the initiation of patient enrollment, without prejudice to national requirements."*

Pour les **données d'enregistrement minimales**, la fédération renvoie aux 20 éléments minimums des données d'essais enregistrées de l'OMS ("*Minimum 20 items trial registration data set*") du 19 mai 2006, mais émet une réserve pour cinq de ces éléments et demande leur publication retardée en raison d'informations sensibles en matière de concurrence (10. *scientific title*, 13. *intervention(s)*, 17. *target sample size*, 19. *primary outcome(s)*, 20. *key secondary outcomes*).

Pour ce qui concerne la **publication** des résultats de la recherche, la fédération déclare dans ce même avis ce qui suit:

---

<sup>101</sup> *Joint position on the disclosure of clinical trial information via clinical trial registries and databases, updated november, 10, 2009 :*

[http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/EN/November\\_10\\_2009\\_Updated\\_Joint\\_Position\\_on\\_the\\_Disclosure\\_of\\_Clinical\\_Trial\\_Information\\_via\\_Clinical\\_Trial\\_Registries\\_and\\_Databases.pdf](http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/EN/November_10_2009_Updated_Joint_Position_on_the_Disclosure_of_Clinical_Trial_Information_via_Clinical_Trial_Registries_and_Databases.pdf)

*“a. The results of all clinical trials in patients at a minimum, conducted on a medicinal product that has been approved for marketing and is commercially available in at least one country should be publicly disclosed, regardless of outcome.  
(note de la rédaction: donc, des essais de phase IV au minimum)*

*b. This disclosure policy applies to medicinal products that have been approved for marketing and are commercially available in at least one country. However, if trial results for an investigational product that has failed in development have significant medical importance, study sponsors are encouraged to post the results if possible.*

[...]

*The results should be posted no later than one year after the medicinal product is first approved and commercially available in any country.*

*For trials completed after this initial approval, results should be posted no later than one year after trial completion.”*

Dans un avis commun ultérieur sur la publication des résultats d'essais cliniques dans la littérature scientifique du 10 juin 2010<sup>102</sup>, la fédération déclare ce qui suit (extrait):

*“We recognize the importance of seeking to publish results of clinical trials in the peer-reviewed scientific literature [...].”*

*“All industry-sponsored clinical trials should be considered for publication in the scientific literature irrespective of whether the results of the sponsors’ medicine(s) are positive or negative. At a minimum, results from **all phase 3 clinical trials and any clinical trial results of significant medical importance should be submitted for publication. This includes investigational clinical products whose development programs are discontinued.**”* (mis en gras par la rédaction)

*“Primary publication(s) (i.e. the results from all centers) should be published before, or in parallel with, any secondary publications (such as sub-group analyses or results from individual centers). For a multi-site clinical trial, analyses based on single-site data usually have significant statistical limitations, and frequently do not provide meaningful information for health care professionals or patients.”*

*“The primary publication for the study should provide an accurate report of the clinical trial findings, including adverse events. This should include primary efficacy analyses, safety results with relevance for patient care and, when informative (and within the space constraints for abstracts), secondary and exploratory analyses. Post-hoc analyses should be clearly described as such. Journal articles should include sufficient details of methods so that readers may judge the validity and generalizability of the results. There should be a discussion of the strengths and limitations of the study.”*

La fédération se range sous la demande de transparence en matière d'essais cliniques. Lors de la divulgation des informations sur les essais cliniques, la protection de la propriété intellectuelle<sup>103</sup> et les droits de contrats restent déterminants. Le ‘devoir’ de publier les résultats de la recherche semble avant tout concerner les résultats de la recherche des essais de phases III

---

102 page web

[http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/20100610\\_Joint\\_Position\\_Publication\\_10Jun2010.pdf](http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/20100610_Joint_Position_Publication_10Jun2010.pdf)

103 Voir également [www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=8056](http://www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=8056) : brochure “EFPIA, The voice of the pharmaceutical industry in Europe”, p. 2 “EFPIA priorities”: “Innovation focuses on efforts towards creating a strong science base in Europe and making Europe an attractive location for the best researchers - ensuring a fair reward for innovation, including incremental innovation and ensuring a high level of protection for Intellectual Property Rights.”(mis en gras par la rédaction).

Lors de la finalisation de l'avis, il apparaît que ce lien n'existe plus, mais il est fait référence à cette phrase sur deux autres sites (consultés le 10-9-2012):

(1) <http://www.shwebizonline.com/c/eucall/profiles/124-efpia-european-federation-of-pharmaceutical-industry-associations.htm?Itemid=58>;

(2) [http://en.wikipedia.org/wiki/European\\_Federation\\_of\\_Pharmaceutical\\_Industries\\_and\\_Associations](http://en.wikipedia.org/wiki/European_Federation_of_Pharmaceutical_Industries_and_Associations)

et IV.

## C. La situation aux Pays-Bas

Les Pays-Bas disposaient déjà de la loi du 28 février 1998 qui régissait la recherche médico-scientifique avec intervention sur des êtres humains avant la directive européenne 2001/20/CE (*Clinical Trials Directive*). Cette Directive Essais cliniques a été déployée moyennant un amendement du 24 novembre 2005 qui est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> mars 2006.

En Belgique, il n'existait aucune loi préalable à la transposition de la directive européenne. Cependant, l'Arrête royal du 12 août 1994<sup>104</sup> prévoyait une "fonction d'avis sur tout protocole d'expérimentation sur l'homme" attribuée au comité d'éthique médicale qui devait être créé dans tous les hôpitaux.

Comme c'est le cas en Belgique, la législation nationale néerlandaise propose un domaine d'application plus large que celui de la Directive Essais cliniques.

L'art. 1, b de la loi néerlandaise définit 'la recherche scientifique' en ces termes (traduction libre) :

"recherche médico-scientifique comprenant des interventions sur des êtres humains ou le fait d'imposer certains comportements aux êtres humains" soumise à la recherche."<sup>105</sup>

À l'instar de la loi belge qui consacre un chapitre séparé sur les essais cliniques dans le sens plutôt étroit d'études interventionnelles avec des médicaments, la loi néerlandaise prévoit également des règles complémentaires pour la recherche médico-scientifique avec des médicaments.

Tant la différence que les points communs avec les Pays-Bas nous invitent à découvrir comment les Pays-Bas gèrent l'enregistrement et la publication des résultats de l'enquête médico-scientifique.<sup>106</sup>

### C.1 Portail néerlandais *ToetsingOnline*<sup>107</sup>

#### C.1.1 Positionnement de la CCMO et des METC

La fonction de la Commission centrale néerlandaise pour les recherches avec interventions sur les êtres humains (*Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) peut être comparée à la fonction de l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de santé en Belgique, en tout cas dans le sens d'une autorité nationale compétente dans l'esprit de la Directive Essais cliniques.

Les comités d'évaluation médico-éthique néerlandais ou METC (*medisch-ethische toetsingscommissies*) sont plus ou moins comparables aux comités d'éthique médicale belges habilités à rendre l'avis unique (pour la période du 1<sup>er</sup> avril 2012 jusqu'au 31 mars 2015 inclus, il s'agit de 37 comités d'éthique médicale ou CEM).

#### C.1.2 Registre public

---

<sup>104</sup> Arrêté royal du 12 août 1994 modifiant l'arrêté royal du 23 octobre 1964 fixant les normes auxquelles les hôpitaux et leurs services doivent répondre.

<sup>105</sup> Version originale: "*medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze*".

<sup>106</sup> Pour tout complément d'information, voir également l'article de Kenter Marcel JH (2009), "Regulating Human Participants Protection in Medical Research and the Accreditation of Medical Research Ethics Committees in the Netherlands", *J. Acad Ethics*, DOI 10.1007/s10805-009-9091-2.

<sup>107</sup> <https://ToetsingOnline.ccmo.nl>

La CCMO collecte les données des protocoles de recherche via le portail <https://ToetsingOnline.ccmo.nl><sup>108</sup>, lesquels protocoles sont examinés par des comités d'évaluation médico-éthique reconnus (METC), ainsi que leurs décisions. À cet effet, les METC complètent le formulaire d'enregistrement et d'évaluation général ou formulaire ABR (*Algemeen Beoordeling- en Registratieformulier*).

La CCMO a lancé en décembre 2008 une version d'essai de son registre public<sup>109</sup> avec des données essentielles sur la recherche avec des interventions sur les êtres humains. L'enregistrement de ces données de base a été opéré à l'époque sur base volontaire, mais depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2009, cet enregistrement est obligatoire pour toutes les nouvelles études.

Depuis novembre 2009, les données de base 'ABR' de nouvelles études sont automatiquement rendues publiques une fois l'évaluation terminée et enregistrée dans ToetsingOnline. Début 2010, la CCMO s'est entretenue avec plusieurs *Contract Research Organizations* (CRO) qui estimaient que cette publication risquait de nuire à leur position concurrentielle vis-à-vis de l'étranger. Bien que toutes les CRO actives ne souscrivaient pas à cette position, la CCMO a fait preuve de compréhension et a décidé en 2010 d'ajuster sa politique pour les études de phase 1, en ce sens que la communication des données de base 'ABR' d'études de phase 1 conduites avec des volontaires en bonne santé n'interviendra pas directement après l'enregistrement de la décision du METC appelé à se prononcer, mais six mois après.<sup>110</sup>

## C.2. Directive CCMO révisée 'Evaluation du contrat de recherche' (*Beoordeling onderzoekscontract*)<sup>111</sup>

Il est référé au texte principal qui examine de plus près cette directive révisée de la CCMO.

---

<sup>108</sup> En plus de ce site web, il existe aussi le *Nederlands Trial Register* (NTR) qui est reconnu par l'OMS comme *Primary Registry*. Il s'agit en l'occurrence d'un registre où des données sont enregistrées sur une base volontaire.

<sup>109</sup> Pour tout complément d'information voir [www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=70](http://www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=70)

<sup>110</sup> CCMO Jaarverslag 2010: la transparence de la recherche, voir p. 32 - page web: [www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads\\_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF](http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF)

<sup>111</sup> Directive CCMO révisée 'Evaluation du contrat de recherche' du 30 août 2011: [www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads\\_catp/Staatscourant%20herziene%20CCMO-richtlijn%20Beoordeling%20onderzoekscontracten%2030aug11.pdf](http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Staatscourant%20herziene%20CCMO-richtlijn%20Beoordeling%20onderzoekscontracten%2030aug11.pdf)

(Directive CCMO originale 'Evaluation du contrat de recherche' du 13 novembre 2008: [www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads\\_catp/Staatscourant%20CCMO-richtlijn%20onderzoekscontracten.pdf](http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Staatscourant%20CCMO-richtlijn%20onderzoekscontracten.pdf))

## Annexe 2 – UE : aperçu de la réglementation

Les documents pertinents pour l'enregistrement et la publication des résultats des essais cliniques dans l'Union européenne/EEE.

### 1. Banque de données EudraCT

Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain:

<b>Artikel 11</b>	<b>Article 11</b>
<p data-bbox="129 584 778 622">Uitwisseling van informatie</p> <p data-bbox="129 645 778 846">1. De lidstaten op het grondgebied waarvan de klinische proef plaatsheeft, voeren de volgende gegevens in in een Europese database die uitsluitend toegankelijk is voor de bevoegde instanties van de lidstaten, voor het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en voor de Commissie:</p> <ul data-bbox="129 869 778 1272" style="list-style-type: none"><li>a) de gegevens uit het in artikel 9, lid 2, bedoelde verzoek om toelating;</li><li>b) eventuele wijzigingen van dat verzoek overeenkomstig artikel 9, lid 3;</li><li>c) eventuele wijzigingen van het protocol overeenkomstig artikel 10, onder a);</li><li>d) het gunstige oordeel van de ethische commissie;</li><li>e) de verklaring dat de klinische proef is beëindigd;</li><li>f) de inspecties die hebben plaatsgevonden naar de naleving van de goede klinische praktijken.</li></ul> <p data-bbox="129 1294 778 1518">2. Op een met redenen omkleed verzoek van een lidstaat, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling of de Commissie verstrekt de bevoegde instantie waaraan het verzoek om toelating is toegestuurd, alle aanvullende inlichtingen betreffende de klinische proef in kwestie die nog niet in de Europese database zijn ingevoerd.</p> <p data-bbox="129 1541 778 1854">3. De Commissie formuleert en publiceert na overleg met de lidstaten gedetailleerde richtsnoeren aangaande welke gegevens in deze tezamen met het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling beheerde Europese database moeten worden ingevoerd en aangaande de methoden van elektronische gegevensuitwisseling. Bij de opstelling van deze gedetailleerde richtsnoeren wordt rekening gehouden met de vertrouwelijkheid van de gegevens.</p>	<p data-bbox="783 584 1481 622">Échange d'informations</p> <p data-bbox="783 645 1481 801">1. Les États membres, sur le territoire desquels l'essai clinique a lieu, introduisent dans une base européenne de données accessible uniquement aux autorités compétentes des États membres, à l'Agence et à la Commission:</p> <ul data-bbox="783 869 1481 1272" style="list-style-type: none"><li>a) des données extraites de la demande d'autorisation visée à l'article 9, paragraphe 2;</li><li>b) d'éventuelles modifications apportées à cette demande, conformément à l'article 9, paragraphe 3;</li><li>c) d'éventuelles modifications apportées au protocole, conformément à l'article 10, point a);</li><li>d) l'avis favorable du comité d'éthique;</li><li>e) la déclaration de fin de l'essai clinique;</li><li>f) la mention des inspections réalisées sur la conformité aux bonnes pratiques cliniques.</li></ul> <p data-bbox="783 1294 1481 1496">2. À la demande justifiée d'un État membre, de l'Agence ou de la Commission, l'autorité compétente à laquelle a été adressée la demande d'autorisation fournit tous les renseignements complémentaires autres que ceux déjà introduits dans la base européenne de données concernant l'essai clinique en question.</p> <p data-bbox="783 1541 1481 1854">3. En consultation avec les États membres, la Commission formule et publie des indications détaillées concernant les données à introduire dans cette base européenne de données dont elle assure le fonctionnement avec le concours de l'agence, ainsi que les méthodes à utiliser pour l'échange, par voie électronique, de ces données. Ces indications détaillées sont élaborées dans le strict respect de la confidentialité des données.</p>

## 2. Banque de données EudraPharm/*Clinical Trials Register* (4 documents)

2.1. Règlement (CE) No 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE):

### Artikel 57

1. Het bureau verstrekt de lidstaten en de instellingen van de Gemeenschap het best mogelijke wetenschappelijk advies over alle vraagstukken in verband met de beoordeling van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik, die in overeenstemming met de bepalingen van het Gemeenschapsrecht inzake geneesmiddelen aan dit bureau worden voorgelegd.

Hiertoe verricht het bureau, met name door middel van zijn comités, de volgende taken:  
[a)...s)]

l) het opzetten van een voor het publiek toegankelijke databank over geneesmiddelen en het waarborgen dat deze los van farmaceutische bedrijven wordt bijgewerkt en beheerd; met behulp van de databank kan worden gezocht naar informatie waarvoor reeds toestemming is verleend om deze op de bijsluiter te vermelden; de databank bevat een sectie over geneesmiddelen die voor de behandeling van kinderen zijn toegelaten; de informatie voor het publiek moet op passende en begrijpelijke wijze worden geformuleerd;

2. De in lid 1, onder l) bedoelde databank bevat met name de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter voor de patiënt of de gebruiker en de op het etiket vermelde gegevens. De databank wordt stapsgewijze ontwikkeld en betreft in de eerste plaats de geneesmiddelen waarvoor krachtens deze verordening een vergunning is verleend, alsmede de geneesmiddelen waarvoor krachtens titel III, hoofdstuk 4, van Richtlijn 2001/83/EG en titel III, hoofdstuk 4, van Richtlijn 2001/82/EG een vergunning is verleend. De databank wordt naderhand tot alle in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen uitgebreid.

Eventueel bevat de databank tevens verwijzingen naar gegevens over lopende resp. reeds afgeronde klinische proeven die zijn vervat in de databank voor klinische proeven als bedoeld in artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG. De Commissie stelt in overleg met de lidstaten richtsnoeren vast inzake de informatievelden die zouden kunnen worden opgenomen en die voor het publiek toegankelijk kunnen worden gemaakt.

### Article 57

1. L'Agence donne aux États membres et aux institutions de la Communauté les meilleurs avis scientifiques possibles sur toute question relative à l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments à usage humain ou vétérinaire qui lui est soumise conformément aux dispositions de la législation communautaire relative aux médicaments.

À cette fin, l'Agence assure, notamment par ses comités, les fonctions suivantes:  
[a)...s)]

l) établir une banque de données sur les médicaments accessible au public et assurer son actualisation et sa gestion de manière indépendante vis-à-vis des firmes pharmaceutiques; la banque de données permet la recherche d'informations qui sont déjà autorisées pour les notices; elle comprend une section sur les médicaments qui sont autorisés pour le traitement des enfants; les informations destinées au public doivent être formulées de façon appropriée et compréhensible;

2. La banque de données prévue au paragraphe 1, point l), contient notamment le résumé des caractéristiques du produit, la notice destinée au patient ou à l'utilisateur et les informations contenues dans l'étiquetage. Elle est développée par étapes et concerne en priorité les médicaments autorisés en vertu du présent règlement ainsi que les médicaments autorisés respectivement en vertu du titre III, chapitre 4, de la directive 2001/83/CE et du titre III, chapitre 4, de la directive 2001/82/CE. Cette banque de données est étendue par la suite à tout médicament mis sur le marché dans la Communauté.

Le cas échéant, la banque de données contient également des références aux données relatives aux essais cliniques en cours ou déjà réalisés, contenues dans la banque de données sur les essais cliniques prévue par l'article 11 de la directive 2001/20/CE. La Commission détermine, en concertation avec les États membres, des lignes directrices sur les types de données qui pourraient être incluses et qui peuvent être rendues accessibles au public.

**2.2. Règlement (CE) No 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

<p>TITEL VI COMMUNICATIE EN COÖRDINATIE</p> <p><b>Artikel 41</b></p> <p>1. De bij artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG opgerichte Europese databank omvat, naast de in de artikelen 1 en 2 van die richtlijn bedoelde klinische proeven, ook de in derde landen uitgevoerde klinische proeven die deel uitmaken van een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek. In het geval van in derde landen uitgevoerde klinische proeven worden de in artikel 11 van die richtlijn opgesomde gegevens door de adressaat van het besluit van het bureau betreffende het plan voor pediatrisch onderzoek in de databank opgenomen.</p> <p>In afwijking van artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG maakt het bureau de in de databank opgenomen informatie over klinische proeven ten dele openbaar.</p> <p>2. Nadere gegevens over de resultaten van alle in lid 1 bedoelde proeven en van eventuele andere proeven die overeenkomstig de artikelen 45 en 46 bij bevoegde autoriteiten zijn ingediend, worden door het bureau openbaar gemaakt ongeacht of de proef al dan niet voortijdig is beëindigd. De sponsor van de klinische proeven, de adressaat van het besluit van het bureau betreffende het plan voor pediatrisch onderzoek of de vergunninghouder, naargelang het geval, dient die resultaten onverwijld in bij het bureau.</p> <p>3. De Commissie stelt in overleg met het bureau, de lidstaten en belanghebbende partijen, richtsnoeren op over de aard van de in lid 1 bedoelde informatie die in de bij artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG opgerichte Europese databank moet worden opgenomen, over de vraag welke informatie overeenkomstig lid 1 voor het publiek toegankelijk moet worden gemaakt, over de wijze waarop de resultaten van klinische proeven moeten worden ingediend en overeenkomstig lid 2 moeten worden bekendgemaakt, en over de taken en verantwoordelijkheden die in dit verband bij het Bureau berusten.</p>	<p>TITRE VI COMMUNICATION ET COORDINATION</p> <p><b>Article 41</b></p> <p>1. La base européenne de données créée par l'article 11 de la directive 2001/20/CE comprend les essais cliniques réalisés dans des pays tiers figurant dans un plan d'investigation pédiatrique approuvé, en plus des essais cliniques visés aux articles 1er et 2 de ladite directive. Dans le cas de tels essais cliniques réalisés dans des pays tiers, les informations énumérées à l'article 11 de ladite directive sont introduites dans la base de données par le destinataire de la décision de l'Agence concernant le plan d'investigation pédiatrique.</p> <p>Par dérogation aux dispositions de l'article 11 de la directive 2001/20/CE, l'Agence rend accessible au public une partie des informations sur les essais cliniques pédiatriques introduites dans la base européenne de données.</p> <p>2. Les détails des résultats de l'ensemble des essais visés au paragraphe 1 et de tout autre essai soumis aux autorités compétentes conformément aux articles 45 et 46 sont rendus publics par l'Agence, qu'ils aient été ou non achevés prématurément. Ces résultats sont communiqués sans délai à l'Agence par le promoteur de l'essai clinique, le destinataire de la décision de l'Agence concernant le plan d'investigation pédiatrique ou le titulaire de l'autorisation de mettre le produit sur le marché, selon les cas.</p> <p>3. En concertation avec l'Agence, les États membres et les parties intéressées, la Commission établit des lignes directrices concernant la nature des informations visées au paragraphe 1 qu'il y a lieu d'introduire dans la base européenne de données créée par l'article 11 de la directive 2001/20/CE, les informations à rendre accessibles au public en application du paragraphe 1, la façon dont les résultats des essais cliniques sont présentés et rendus accessibles au public en application du paragraphe 2 ainsi que les responsabilités et les tâches qui incombent à l'Agence à cet égard.</p>
--	---

**2.3. Communication de la Commission concernant la ligne directrice relative aux types de données contenus dans la base de données sur les essais cliniques, visée à l'article 11 de la directive 2001/20/CE, et destinés à être inclus dans la base de données sur les médicaments, visée à l'article 57 du règlement (CE) no 726/2004 (2008/C 168/02) - voir annexe 3.**

**2.4. Communication de la Commission — Lignes directrices sur les informations concernant les essais cliniques pédiatriques à introduire dans la base de données de l'UE sur les essais cliniques (EudraCT) et sur les informations à publier par l'Agence européenne des médicaments (EMA) conformément à l'article 41 du règlement (CE) no 1901/2006 (2009/C 28/01) - voir annexe 4.**

## Annexe 3 – UE : lignes directrices essais cliniques

**Communication de la Commission concernant la ligne directrice relative aux types de données contenus dans la base de données sur les essais cliniques, visée à l'article 11 de la directive 2001/20/CE, et destinés à être inclus dans la base de données sur les médicaments, visée à l'article 57 du règlement (CE) no 726/2004**

(2008/C 168/02)

### 1. INTRODUCTION

L'article 57 du règlement (CE) no 726/2004 (1) dispose que l'Agence européenne des médicaments établit une banque de données sur les médicaments autorisés dans la Communauté, qui devra être accessible au public — la banque de données dite «EudraPharm» (2). Le même article prévoit que, le cas échéant, la banque de données contient également des références aux données relatives aux essais cliniques en cours ou déjà réalisés, répertoriés dans la banque de données sur les essais cliniques prévue par l'article 11 de la directive 2001/20/CE (3) — la banque de données dite «EudraCT» (4).

(1) JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

(2) <http://eudrapharm.eu>

(3) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

(4) <http://eudract.emea.europa.eu>

L'article précité dispose également que la Commission détermine des lignes directrices sur les types de données relatives aux essais cliniques qui pourraient être incluses et qui peuvent être rendues accessibles au public, en identifiant les types de données de la banque de données sur les essais cliniques qui correspondent aux informations susceptibles d'être incluses dans EudraPharm. Ces informations présentent une utilité potentielle pour les patients, le personnel de soins et les professionnels de la santé, qui peuvent être intéressés par les essais en cours et les essais déjà réalisés. En outre, une information plus transparente peut contribuer au développement de la recherche et garantir ainsi la conception d'essais de meilleure qualité, exigeant la participation d'un nombre moindre de patients et évitant tout double emploi inutile. L'industrie pharmaceutique, les milieux universitaires et scientifiques, ainsi que les instances de réglementation sont d'autres utilisateurs potentiels de ce type d'informations.

La banque de données EudraCT inclut les essais cliniques de médicaments à usage humain, réalisés sur au moins un site situé dans la Communauté et ayant commencé dans au moins un État membre après la transposition de la directive 2001/20/CE. Les essais cliniques qui ont commencé avant cette transposition et ceux qui n'ont pas lieu sur un site situé dans la Communauté ne sont pas inclus dans EudraCT et ne peuvent donc être référencés par EudraPharm (à l'exception des essais cliniques pédiatriques qui ont été réalisés dans des pays tiers et qui font partie d'un plan d'investigation pédiatrique conformément au règlement (CE) no 1901/2006. La publication d'informations sur les essais cliniques pédiatriques doit faire l'objet d'une ligne directrice distincte).

La présente ligne directrice a pour objet de désigner les éléments d'information de la banque de données EudraCT qui correspondent aux informations à inclure dans EudraPharm, d'identifier les essais qui seront inclus et de fixer les critères de mise à jour de ces données. L'objectif global est de fournir au public des informations pertinentes dans l'intérêt de la santé publique.

À la date de publication de la présente ligne directrice, la plupart des types de données d'EudraCT sont conformes à des initiatives internationales en matière de registres d'essais cliniques, tels que le système d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP) de l'OMS et le Comité international des rédacteurs de revues médicales (ICMJE). Bien qu'EudraCT puisse contenir des types de données supplémentaires, la convergence des informations à rendre publiques et de celles contenues dans l'ICTRP de l'OMS facilite le travail des promoteurs et des chercheurs communiquant des informations à divers registres à des fins différentes, de même qu'elle facilite l'accès des patients, des professionnels de la santé et de l'ensemble des citoyens à ces informations.

## 2. DÉFINITIONS

Les définitions applicables sont celles énoncées dans la directive 2001/83/CE et la directive 2001/20/CE.

## 3. CHAMP D'APPLICATION

Étant donné que l'accès à la banque de données EudraCT est réservé aux autorités compétentes des États membres et à l'Agence européenne des médicaments afin d'assurer que la confidentialité des données soit rigoureusement préservée et en vue de protéger les intérêts légitimes des promoteurs, les informations à rendre publiques respectent un équilibre entre ce principe et la nécessité d'informer le public dans l'intérêt de la santé publique et de la transparence.

Compte tenu de ces objectifs, les informations à rendre accessibles doivent être utiles au public, notamment en respectant les normes reconnues au niveau international. En outre, les essais de phase I, certains éléments de la caractérisation des médicaments expérimentaux, certains éléments de la conception des essais cliniques, certaines informations sur des aspects relatifs à la libération des lots, le statut juridique du promoteur, les sites où ont lieu les essais cliniques, ainsi que d'éventuelles informations à caractère personnel sont exclues de la publication.

Les informations dont la section 4 prévoit l'inclusion dans la banque de données EudraPharm couvrent les essais cliniques des phases II, III et IV, et ce, que le médicament concerné fasse déjà l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté ou non.

Chaque essai clinique sera répertorié comme «en cours» ou «terminé». Cette information sera donnée pour chaque État membre avec les dates pertinentes.

Les essais cliniques qui ont fait l'objet d'une décision de l'autorité compétente et/ou d'un avis favorable du comité d'éthique, dans l'État membre en question, seront identifiés dans la base de données EudraPharm. Une fois que l'essai clinique aura été approuvé, il sera répertorié comme «en cours». Son statut sera modifié en «terminé» lorsque l'essai clinique aura été répertorié comme «terminé» dans EudraCT.

## 4. ÉLÉMENTS D'INFORMATION À INCLURE DANS LA BANQUE DE DONNÉES EUDRAPHARM

Les informations à publier dans la banque de données Eudra-Pharm consisteront dans les types de données relatifs aux essais cliniques, et notamment dans les éléments suivants:

a) Identification de l'essai clinique et du promoteur:

- Numéro de l'essai clinique dans EudraCT.
- Désignation du promoteur et numéro de code du protocole.
- Intitulé complet de l'essai.
- Le numéro international standard d'essai clinique randomisé (IRISCTN) lorsqu'il est disponible dans EudraCT.
- Un ou plusieurs autres identifiants internationaux à définir.
- Point(s) de contact pour l'obtention d'informations supplémentaires.

b) Identification du médicament:

Le médicament sera identifié par le plus grand nombre des informations suivantes, disponibles dans EudraCT (en raison de la nature d'un essai clinique, certains de ces éléments pourront ne pas figurer dans EudraCT):

- Nom du médicament.
- Principe(s) actif(s).
- Voie d'administration.
- Code de classification thérapeutique.

- Identifiants internationaux appropriés.

c) Identification de l'indication faisant l'objet de l'essai clinique et de la désignation comme médicament orphelin:

La ou les indications seront décrites conformément à la terminologie internationale convenue, au niveau utilisé dans la demande d'autorisation d'un essai clinique.

Lorsqu'un produit a été désigné comme médicament orphelin aux fins de l'indication faisant l'objet de l'essai, il y a lieu de l'indiquer et de préciser le numéro de la désignation.

d) Informations descriptives générales sur l'essai clinique et la population de patients concernés:

- Objectif principal.
- Principaux critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai clinique.
- Phase de l'essai clinique.
- Nature de l'essai (par exemple: randomisé, contrôlé).
- Éléments de comparaison (médicaments/autres traitements) si des comparaisons sont prévues dans le cadre de l'essai clinique.
- Nombre prévu de patients participant à l'essai clinique.
- Tranche(s) d'âge.
- Sexe.

Compte tenu de l'évolution permanente de la banque de données EudraCT, consécutive à la convergence internationale et à la mise en œuvre du règlement (CE) no 1901/2006, les résultats, tant positifs que négatifs, des essais cliniques seront inclus dans la banque de données à mesure qu'ils deviendront disponibles, et devront être communiqués conformément aux instructions figurant sur le formulaire de demande d'autorisation d'un essai clinique et à la déclaration figurant à la fin du formulaire d'essai clinique, tel qu'il a été publié par la DG ENTR dans le volume 10 d'EudraLex (1).

(1) <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>

## **5. ORIENTATIONS RELATIVES À LA MISE EN OEUVRE**

Un glossaire, qui définira les termes techniques et réglementaires pertinents et expliquera les acronymes à l'intention du grand public, sera placé à un endroit approprié du site de la banque de données.

La DG Entreprises et industrie publiera des données détaillées correspondant aux informations à inclure dans EudraPharm.

Les modèles des données physiques et logiques à utiliser lors de la mise en œuvre de la présente ligne directrice seront définis par la modélisation d'objets. D'autres fonctionnalités devront être définies par des spécifications techniques à élaborer lorsque la présente ligne directrice sera mise en œuvre.

## Annexe 4 – UE : lignes directrices essais cliniques pédiatriques

Communication de la Commission — Lignes directrices sur les informations concernant les essais cliniques pédiatriques à introduire dans la base de données de l'UE sur les essais cliniques (EudraCT) et sur les informations à publier par l'Agence européenne des médicaments (EMA) conformément à l'article 41 du règlement (CE) no 1901/2006

(2009/C 28/01)

### 1. INTRODUCTION ET PORTÉE

Le règlement (CE) no 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique (1) (ci-après «le règlement pédiatrique») est entré en vigueur le 26 janvier 2007. L'article 41, paragraphe 3, de ce règlement demande que la Commission établisse des lignes directrices concernant la nature des informations sur les essais cliniques pédiatriques à introduire dans la base de données des essais cliniques [EudraCT (2)], sur les informations à rendre accessibles au public, sur la façon dont les résultats cliniques sont présentés et rendus accessibles au public et sur les responsabilités et les tâches qui incombent à l'EMA à cet égard.

Cette obligation vise à accroître la disponibilité de l'information sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique et à éviter de répéter inutilement des études. Les informations sont destinées à un public incluant des non-professionnels, des patients et leurs familles, des professionnels de la santé, des chercheurs ainsi que des représentants de l'industrie et des autorités de réglementation.

Les présentes lignes directrices définissent la nature des informations à introduire dans la base de données EudraCT, les informations à rendre accessibles au public et les résultats des essais pédiatriques à soumettre et à publier ainsi que les responsabilités de l'EMA et les tâches associées dans ce contexte.

Les informations concernées par les présentes lignes directrices sont les informations protocolaires sur les essais cliniques pédiatriques et les résultats des essais pédiatriques. Elles doivent être introduites dans EudraCT lorsque les essais pédiatriques correspondants ont été effectués sur au moins un site d'investigation dans l'Espace économique européen (EEE) et/ou font partie d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) (3) agréé. Elles concernent les essais pédiatriques prévus, en cours ou achevés au sein de l'EEE et dans tout autre pays («pays tiers»), pourvu que ceux-ci soient inclus dans un PIP. Le statut de chaque essai pédiatrique sera identifié (*par exemple* en cours d'évaluation, autorisé, refusé, en cours, prématurément interrompu ou achevé). Ce statut sera indiqué pour chaque État membre.

Les types de données EudraCT sont pour la plupart conformes à des initiatives internationales liées à des registres d'essais cliniques tels que le système d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP) de l'OMS et le comité international des rédacteurs de revues médicales (ICMJE). Bien qu'EudraCT puisse contenir des types de données supplémentaires, la convergence des informations à publier avec celles contenues dans l'ICTRP de l'OMS facilite le travail des promoteurs et des chercheurs qui soumettent des informations aux divers registres à des fins différentes ainsi que l'accès à ces informations.

La direction générale Entreprises et industrie de la Commission (DG ENTR) (4) rendra accessible la liste des types de données spécifiques à introduire dans EudraCT et de ceux à publier.

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

(2) <http://eudract.emea.europa.eu/>

(3) Voir point 2, article 2 du règlement pédiatrique.

(4) [http://ec.europa.eu/entreprise/pharmaceuticals/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/entreprise/pharmaceuticals/index_en.htm)

### 2. NATURE DES INFORMATIONS À INTRODUIRE DANS EUDRACT ET CALENDRIER

## 2.1. Nature des informations

La nature des informations à introduire dans EudraCT est fondée sur leur importance dans les essais cliniques inclus dans un PIP approuvé. Deux séries d'informations sont requises:

- les informations protocolaires relatives à l'essai pédiatrique - elles sont fournies avant le commencement de l'essai et actualisées si nécessaire pendant l'essai et décrivent le protocole d'essai, les médicaments expérimentaux, l'indication thérapeutique, la population faisant l'objet de l'essai, l'autorisation de l'essai et le statut actuel de l'essai,
- les informations relatives aux résultats des essais pédiatriques - elles sont fournies après l'achèvement de l'essai et contiennent un résumé des résultats et des conclusions.

## 2.2. Calendrier d'introduction des informations dans EudraCT

### 2.2.1. Informations protocolaires

Tous les essais cliniques pédiatriques interventionnels effectués sur au moins un site de l'EEE doivent être introduits dans EudraCT au plus tard au moment où l'autorisation d'un essai clinique est demandée aux autorités nationales compétentes.

Tous les essais cliniques figurant dans un PIP approuvé doivent également être inclus, qu'ils soient prévus, en cours ou achevés.

En particulier, tous les essais pédiatriques réalisés sur au moins un site dans un pays tiers et figurant dans un PIP approuvé doivent être introduits dans EudraCT dans un délai d'un mois après que l'EMA a approuvé un PIP et qu'une autorité compétente d'un pays tiers et/ou un comité d'éthique d'un pays tiers a donné la première approbation/le premier avis positif de l'essai.

### 2.2.2. Informations sur les résultats

Les informations sur les résultats des essais pédiatriques doivent être transmises à l'EMA pour introduction dans EudraCT au plus tard six mois après la fin de l'essai, qu'il ait été achevé ou qu'il ait été prématurément interrompu.

Cependant, nonobstant ce qui précède,

- si l'essai clinique n'entre pas dans le cadre de l'article 46, paragraphe 1, du règlement pédiatrique et,
- s'il n'est pas possible pour des raisons scientifiques objectives de soumettre les informations sur les résultats dans un délai de six mois, ces raisons ayant été établies par la partie présentant le mémoire,

les informations sur les résultats des essais pédiatriques peuvent être soumises à l'EMA pour introduction dans EudraCT douze mois au plus tard après la fin de l'essai, qu'il ait été achevé ou qu'il ait été prématurément interrompu.

Aux fins de la transmission d'informations sur les résultats, l'essai est considéré comme achevé lorsque le patient a effectué sa dernière visite comme prévu dans la dernière version du protocole. Cela signifie que, pour la transmission d'informations sur les résultats à inclure dans EudraCT, les prolongations ouvertes de l'essai, par exemple pour un traitement d'entretien, ne sont pas considérées comme faisant partie de l'essai.

### 2.2.3. Transmission des informations à EudraCT

Le promoteur, le titulaire du PIP ou<sup>112</sup> le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet les informations électroniquement à la zone de transfert d'EudraCT, à partir du moment où celle-ci est opérationnelle.

Entretemps, les informations sont soumises sous format électronique.

### **3. INFORMATIONS À RENDRE ACCESSIBLES AU PUBLIC**

#### **3.1. Informations protocolaires**

Les informations à introduire dans EudraCT et à rendre accessibles incluent les éléments suivants:

- identification de l'essai clinique et de son protocole,
- promoteur,
- source de financement,
- point de contact à usage public,
- identification et description des formes de traitement de l'étude à utiliser,
- objectifs thérapeutiques de l'essai (maladie en cours d'investigation),
- principaux objectifs et paramètres,
- conception de l'essai, y compris les pays dans lesquels ils doivent être effectués,
- population soumise à l'essai,
- critères d'inclusion/exclusion,
- statut de l'essai (par pays ou région, selon le cas), et s'il a été refusé pour des raisons éthiques, raisons du refus.

#### **3.2. Informations sur les résultats**

Les informations à inclure dans EudraCT et à rendre accessibles au public doivent prendre en considération le format de résumé des résultats inclus dans les lignes directrices ICE E3 (1).

(1) <http://www.ich.org/>

Elles couvrent les éléments suivants:

- informations administratives et identification de l'essai,
- conception de l'essai,
- contexte scientifique et explication de la logique de l'essai,
- participation à l'essai — informations sur la population soumise à l'essai, y compris critères d'inclusion/exclusion et informations démographiques,
- interventions — traitements utilisés,
- objectif(s) de l'essai,
- mesures des résultats,
- application de la randomisation,
- essai à l'aveugle,
- méthodes statistiques,
- disposition du patient,
- écarts par rapport au protocole,
- recrutement,
- données de départ,
- interruption de l'essai,
- résultats et estimation,
- analyse secondaire,
- incidents,
- achèvement de l'essai,
- discussion et interprétation des résultats de l'étude (interprétation des résultats de l'essai par le promoteur, si disponible et par l'autorité compétente, si disponible);
- déclaration de la partie présentant le mémoire sur la responsabilité de l'exactitude

---

<sup>112</sup> Il y a une divergence entre le texte néerlandais où il est mis 'of' et le texte français où il est mis 'et'. Puisque dans d'autres versions (anglais -> 'or', allemand -> 'oder', néerlandais -> 'of') il est mis 'ou', cela est également repris ici.

des informations soumises.

### 3.3. Calendrier de mise à disposition des informations au public

Les informations protocolaires sont publiées automatiquement dès que les données ont été introduites dans EudraCT et que l'essai a été approuvé par les autorités nationales compétentes. Lorsqu'un avis négatif a été exprimé par le comité d'éthique, les informations sur l'essai sont néanmoins publiées, accompagnées d'une notice indiquant les raisons de l'avis négatif.

La publication des informations sur les résultats a lieu automatiquement, une fois que ces informations sont incluses par l'EMA dans EudraCT.

### 3.4. Méthode de publication des informations

Les informations sont rendues accessibles par l'intermédiaire d'un site web public spécialisé, contenant un sous-ensemble d'informations régulièrement actualisées extraites d'EudraCT. Des clauses de non-responsabilité appropriées seront incluses pour refléter le stade de l'évaluation réglementaire de l'essai.

Les études non enregistrées dans EudraCT et pour lesquelles on ne dispose pas d'informations protocolaires parce que, *par exemple*, la réalisation des études est antérieure aux exigences d'inclusion dans EudraCT, doivent être spécifiquement identifiées.

Les informations sur les résultats ne sont pas validées avant leur inclusion dans EudraCT. La responsabilité des informations sur les résultats appartient au promoteur, au titulaire du PIP ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui soumet les résultats.

EudraCT contient une clause de non-responsabilité à cet effet.

Si et quand les résultats sont soumis pour évaluation (par exemple, en cas de demande d'autorisation de mise sur le marché), il est inséré un lien avec le rapport public d'évaluation.

## 4. RESPONSABILITÉS DE L'EMA<sup>113</sup> ET TÂCHES ASSOCIÉES

### 4.1. Responsabilités de l'EMA

L'EMA doit:

- publier les informations protocolaires relatives aux essais cliniques pédiatriques conformément aux présentes lignes directrices et les listes de types de données publiées par la DG ENTR,
- publier les informations sur les résultats des essais introduites dans EudraCT et sur toute étude pédiatrique soumise conformément aux articles 45 et 46 du règlement pédiatrique,
- coordonner l'échange d'informations,
- gérer la base de données EudraCT.

---

<sup>113</sup> Remarque de la rédaction : l'EMA est devenu entretemps l'EMA.

## 4.2. Tâches associées

La responsabilité de l'initiation du processus, de la soumission électronique du protocole et des données relatives aux résultats et la maintenance des données relèvent:

- du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, dans le cas de fourniture des résultats relatifs à un médicament autorisé conformément aux obligations découlant des articles 45 et 46 du règlement pédiatrique,
- du promoteur des essais indiqués à l'article 41, qu'il soit ou non le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché,
- du destinataire du PIP.

L'EMA doit:

- introduire dans EudraCT les informations protocolaires reçues électroniquement au sujet des essais de pays tiers, y compris leur statut d'autorisation et les informations concernant la fin du statut d'essai,
- introduire les informations sur les résultats reçues électroniquement dans EudraCT,
- publier les informations protocolaires et les résultats conformément à la section 3.4.

Les autorités nationales compétentes doivent:

- introduire les informations protocolaires reçues électroniquement dans EudraCT,
- introduire les informations concernant l'examen et l'aperçu global de l'essai pédiatrique,
- échanger des informations avec l'EMA sur les études soumises,
- introduire des données supplémentaires relatives à l'examen et à l'autorisation, à la modification et à la fin de l'essai qui doivent être directement enregistrées dans EudraCT par les autorités nationales compétentes ou par transmission des informations provenant des bases de données d'essai clinique nationales.

## 5. APPLICATION

Les lignes directrices énoncées dans la présente communication s'appliquent:

- en ce qui concerne les informations protocolaires, dès que les travaux de programmation d'EudraCT ont été achevés,
- en ce qui concerne les informations sur les résultats, dès que les lignes directrices détaillées relatives au format de notification ont été publiées et que les travaux de programmation associés ont été achevés.

La fin des travaux de programmation est annoncée publiquement.

----