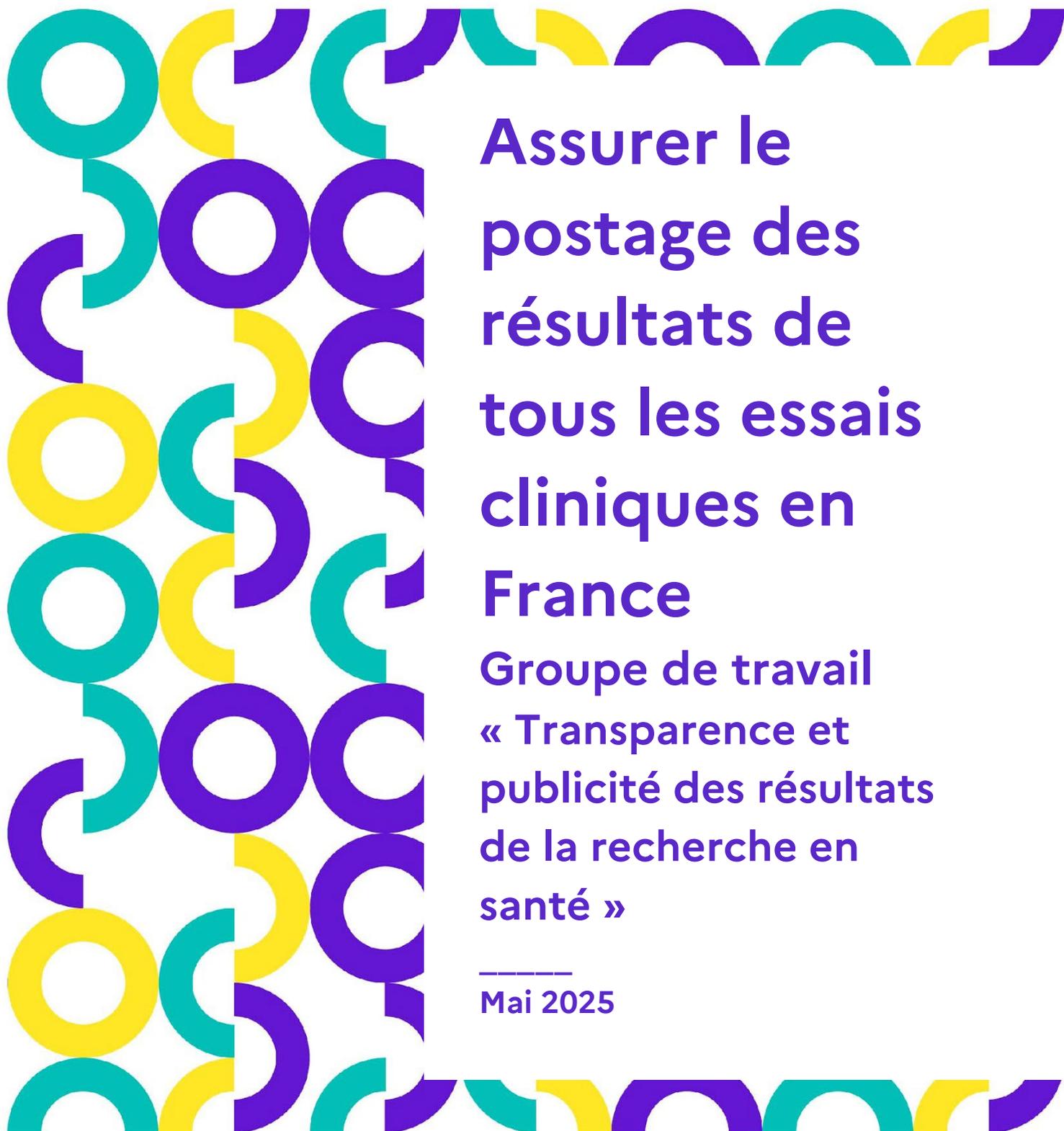




GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*



Assurer le postage des résultats de tous les essais cliniques en France

Groupe de travail
« Transparence et
publicité des résultats
de la recherche en
santé »

Mai 2025

Assurer le postage des résultats de tous les essais cliniques en France

Rapport soumis au Comité de pilotage de la science ouverte le 16 mai 2024

Groupe de travail « Transparence et publicité des résultats de la recherche en santé »

Eric BELLISSANT

Conférence des doyens

Isabelle BOUTRON

Université Paris-Cité

Carole CHAPIN

Office français de l'intégrité scientifique

Christine CLERICI

France universités

Thierry CONROY

Unicancer

Jean-Christophe CORVOL

Assistance publique – Hôpitaux de Paris, AP-HP

Marin DACOS

Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

Dominique DEPLANQUE

CHU de Lille

Michel DUCREUX

Unicancer

Carole DUFOUIL

Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

Hélène ESPEROU

INSERM

Emilie GARIDO-PRADALIE

Conférence des DG de CHU

Elisabeth HULIER-AMMAR

Hôpital Foch

Marc HUMBERT

Conférence des doyens

Marie LANG

Comité National de Coordination de la Recherche, CNCR

Milan LAZAREVIC

Assistance publique – Hôpitaux de Paris, AP-HP

Anne LE LOUARN

Comité National de Coordination de la Recherche, CNCR

Philippe MORLAT

Ministère de la Santé et de la Prévention

Florian NAUDET

Université de Rennes

Alexandre PACHOT

Hospices Civils de Lyon

Philippe RAVAUD – Président du groupe de travail

Université Paris Cité, AP-HP

Stéphanie RUPHY

Office français de l'intégrité scientifique

Rémy SLAMA

INSERM

Amélie YAVCHITZ

Hôpital Fondation Rotschild et GIRCI Ile de France

Macha WORONOFF

France universités

Mai 2025 – DOI : 10.52949/55

Conception graphique : opixido



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Lettre de mission du groupe de travail



La Directrice générale de la recherche et de l'innovation
La Directrice générale de l'offre de soins

Paris, le 10 octobre 2023

Monsieur le Professeur,

Comme vous le savez, la France se distingue en Europe par le faible taux de publications des essais cliniques, même lorsque les promoteurs sont institutionnels (structures publiques).

Les biais de publication ainsi induits sont une perte de chance pour la connaissance basée sur les preuves (les résultats positifs étant plus volontiers publiés), pour la société (engagement non justifié de dépenses publiques) et *in fine* pour les patients dans la prise en charge ou la prévention des maladies.

Pour limiter ce biais de publication, différentes dispositions sont déjà mises en œuvre mais restent insuffisantes. Ainsi en France dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), une des tranches de versement est conditionnelle à la publication des résultats de l'étude. À l'étranger, des amendes peuvent être appliquées aux chercheurs/institutions qui ne publieraient pas les résultats.

Nous vous confions la mission de présider le groupe de travail du Comité pour la science ouverte ayant pour intitulé "*Transparence et publicité des résultats de la recherche en santé*". Les missions de ce groupe de travail seront de formuler des propositions afin de réduire le biais de publications en France. En particulier, des propositions d'actions à court, moyen et long terme pour les ministères et opérateurs concernés devront être formulées et un dispositif de suivi de la situation devra être proposé.

La composition de ce groupe permet de regrouper les expertises dans ce domaine, afin de proposer des conclusions opérationnelles applicables dans les établissements et dans la communauté scientifique. Vous auditionnez également des experts français et étrangers. Vous vous appuyerez sur les services de nos deux ministères pour mener à bien cette mission.

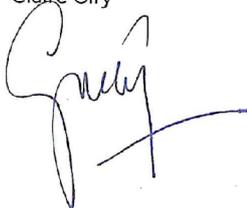
.../...

Professeur Philippe RAVAUD
Hôpital Hôtel-Dieu (AP-HP),
1 place du Parvis Notre-Dame
75004 Paris

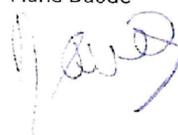
Nous souhaitons recevoir les conclusions du groupe de travail à la fin du mois d'avril 2024. Ces conclusions seront ensuite soumises au Comité de pilotage de la science ouverte, qui se tiendra sous notre présidence en mai 2024.

Sachant pouvoir compter sur votre expérience et votre engagement pour la réussite de cette mission, nous vous prions d'agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de notre considération distinguée.

Claire Giry

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Giry', with a long horizontal stroke extending to the right.

Marie Daudé

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Daudé', with a long horizontal stroke extending to the right.

Résumé

Poster les résultats rapidement, pour tous les essais cliniques, une responsabilité collective.

Le groupe de travail sur la transparence et la publicité des résultats de la recherche en santé, missionné par le ministère en charge de la Recherche et par le ministère en charge de la Santé, cherche à traiter le problème du biais de publication, qui est la tendance à favoriser la publication de résultats positifs. Or, ce biais peut entraîner des décisions erronées sur les politiques de santé si elles s'appuient sur une connaissance incomplète et orientée des résultats de la recherche.

Ce rapport formule des recommandations qui s'adressent à l'ensemble des acteurs de la recherche clinique, couvrant l'ensemble du processus scientifique et son financement. Il insiste en particulier sur l'importance de poster les résultats des essais cliniques au plus tard un an après leur fin sur le registre utilisé pour les déclarer. Cette évolution sera cruciale pour réduire les biais de publication. Ce postage de résultats (en anglais, "posting") consiste à rendre publiques des données agrégées des principaux résultats de l'essai (descriptions des participants à l'essai et de leurs caractéristiques, des résultats primaires et secondaires et des événements indésirables). Ce postage n'est pas considéré comme une publication scientifique évaluée par les pairs et est indépendant de la possible publication dans une revue scientifique. Le postage des résultats est une obligation éthique comme l'ont indiqué l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE) et l'Association médicale mondiale. C'est également une obligation légale qui fait l'objet d'une réglementation européenne précise (comme aux États-Unis d'Amérique). En France, en application du règlement européen, l'article l1128-12 du code de la santé publique prévoit des sanctions en cas de non-communication des résultats dans les délais prévus au règlement.

Le groupe de travail recommande avant tout à l'ensemble des acteurs de mieux faire connaître les enjeux de postage des résultats des essais cliniques et d'accompagner la mise en place d'une organisation claire pour réaliser ce postage dans des délais raisonnables. Il souligne l'intérêt de disposer d'indicateurs nationaux produits par le Baromètre de la science ouverte, qui devraient être déclinés à l'échelle de chaque promoteur pour les inciter à corriger leurs manques éventuels. **La publication d'un guide devra permettre d'opérationnaliser les bonnes pratiques dans le domaine.**

Le groupe recommande l'intégration du postage des résultats dans les **formations à la recherche clinique**, dans les **mécanismes de financement des essais cliniques** en France, dans les **modalités d'évaluation** collective et individuelle de la recherche clinique, et leur prise en compte dans les stratégies des établissements **en matière d'intégrité scientifique**.

Afin de faciliter le postage et d'améliorer sa qualité, le groupe propose le développement d'un outil *open source* de génération de postage de résultats. Cet outil pourra être mis en œuvre en s'inspirant à la fois de la réglementation européenne et du

dispositif mis en place sur le registre américain d'essais cliniques ClinicalTrials.gov, de façon à ne pas introduire de complexité et de divergences inutiles dans le travail des promoteurs.

Le groupe **propose que les promoteurs soient mobilisés** et fassent œuvre de pédagogie en trois temps : **sensibiliser** avant le lancement de l'essai, **alerter** dès la fin de l'essai, et, le cas échéant, **relancer** à partir de douze mois après la fin de l'essai, afin de s'assurer que les résultats soient postés.

Le groupe propose également que le Comité National de Coordination de la Recherche (CNCR) soit chargé, pendant une période de transition de 12 à 24 mois, d'**un accompagnement des promoteurs** à la mise en œuvre des recommandations du groupe de travail.

De même, le groupe de travail propose que l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)** rappelle les obligations de postage lors de ses missions d'inspection et à l'occasion de communications sur les essais cliniques.

Le groupe propose également l'extension des réglementations nationale et européenne à l'ensemble des essais cliniques. En effet, aucune raison éthique, scientifique ou de santé publique ne justifie de considérer que les essais cliniques évaluant des interventions autres que le médicament devraient être exemptés de l'obligation de poster leurs résultats.

Enfin, il est nécessaire que **les fonctionnalités du registre européen CTIS** évoluent pour répondre aux attentes des communautés scientifique et éditoriale internationales en ce qui concerne le postage des résultats. **Par ailleurs, le CTIS ne couvrant pas tous les essais cliniques, se posera la question du lieu de postage des essais concernés.**

Avertissement

Les indicateurs présentés dans ce rapport correspondent aux valeurs du Baromètre de la science ouverte en mai 2024. Des variations peuvent par conséquent apparaître entre ce rapport et les indicateurs actuels du Baromètre, celui-ci faisant l'objet d'un processus d'amélioration continue et de mise à jour annuelle.

Introduction

Le biais de publication relatif aux essais cliniques, une problématique d'ordre scientifique, de santé publique, de financement gâché et d'intégrité scientifique.

Le Baromètre de la science ouverte¹ indique que, sur la période 2012-2022, seuls 57 % des essais cliniques français donnent lieu au postage de leurs résultats dans les registres d'essais cliniques (registre américain [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) et/ou registre européen²) ou à une publication scientifique. Ce pourcentage baisse lorsqu'on mesure ce taux de communication conformément au cadre réglementaire européen, c'est-à-dire au plus tard douze mois après la fin de l'essai. Dans ce cadre, pour l'année 2022, la communication des résultats n'est observée que pour 36 % des essais³. La situation est plus inquiétante encore lorsqu'on restreint le calcul de cet indicateur aux essais à promotion académique, puisque seuls 15 % des essais ont leurs résultats communiqués.

Ce faible taux de communication des résultats des essais cliniques est une source de biais de publication. Le biais de publication est la tendance à favoriser la publication de résultats positifs, c'est-à-dire en faveur d'un traitement vs. un autre ou vs. placebo. Il s'agit d'un problème connu de longue date et largement documenté dans la littérature scientifique⁴. Dans le domaine de la recherche en santé, ce biais entraîne des prises de décisions sur la base d'informations partielles, et il contribue aussi au gaspillage des fonds alloués à la recherche (« *research waste* »). Ce biais constitue aussi une entrave aux principes d'intégrité scientifique selon lesquels les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains⁵. Pourtant, un règlement européen voté en 2014⁶, progressivement mis en application depuis, rend obligatoire la communication, au moins sommaire, des résultats des essais cliniques médicamenteux. Le Plan national pour la science ouverte⁷, ainsi que la stratégie d'accélération en santé numérique, se sont par ailleurs engagés dans la voie d'une extension de cette obligation de transparence des résultats de la recherche en santé aux essais cliniques non médicamenteux.

Le groupe de travail "Transparence et publicité des résultats de la recherche en santé" créé à la demande du ministère en charge de la Recherche et du ministère en charge de la Santé, a été chargé de travailler sur des propositions susceptibles d'améliorer la situation en terme de communication des résultats des essais cliniques en France, et en particulier de postage des résultats ("*results posting*" en anglais) dans les registres d'essais cliniques.

¹ <https://barometredelascienceouverte.esr.gouv.fr/>

² EUDRACT : <https://eudract.ema.europa.eu/>. Depuis, ce registre a été remplacé par [Clinical Trials Information System - CTIS](https://clinicaltrials.eu).

³ Ce taux monte à 52 % lorsqu'on observe la situation jusqu'à trois ans après la fin de l'essai.

⁴ Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics*. 2012;90(3):891-904. doi:[10.1007/s11192-011-0494-7](https://doi.org/10.1007/s11192-011-0494-7)

⁵ ALLEA, Code de conduite européen pour l'intégrité de la recherche, 2023. <https://allea.org/wp-content/uploads/2023/06/European-Code-of-Conduct-Revised-Edition-2023.pdf>

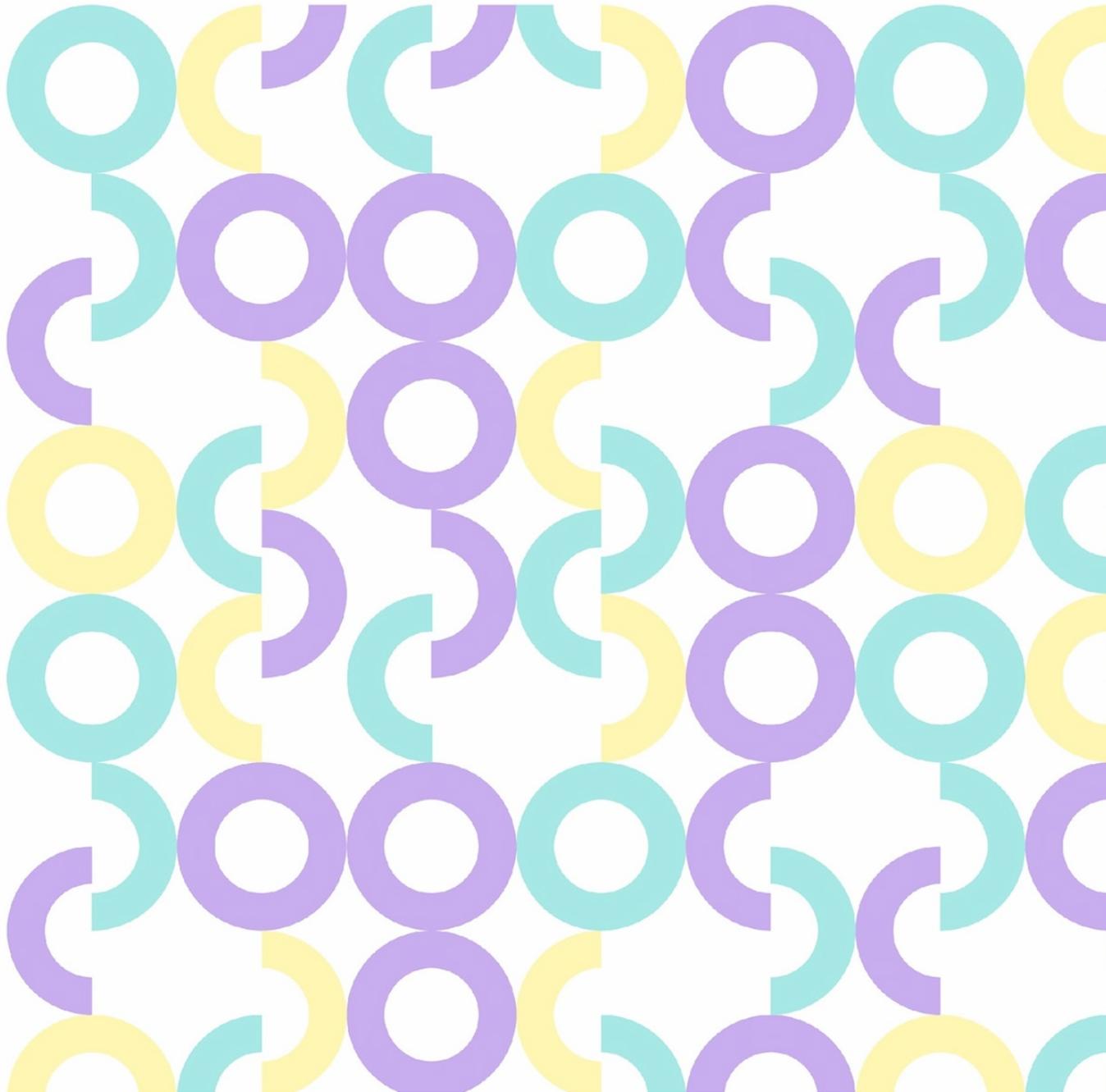
⁶ Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as 21 July 2014. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/posting-clinical-trial-summary-results-european-clinical-trials-database-eudract-become-mandatory>

⁷ <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/le-plan-national-pour-la-science-ouverte-2021-2024-vers-une-generalisation-de-la-science-ouverte-en-48525>

Table des matières

Lettre de mission du groupe de travail	4
Résumé	6
Avertissement	8
Introduction	9
Table des matières	10
Etat des lieux	13
<i>Enregistrer les essais cliniques, une idée ancienne devenue irrésistible</i>	13
<i>Au-delà de l'enregistrement des essais, la nécessité du postage des résultats</i>	16
<i>Malgré les registres, les règlements et les lois, la situation en termes de biais de publication ou de postage sélectif reste préoccupante</i>	19
<i>Postage des résultats : un enjeu d'intégrité scientifique pour l'ensemble des acteurs</i>	21
<i>Diminuer le biais de publication et accroître le postage des résultats</i>	23
Recommandations relatives aux essais cliniques	26
1. <i>Pour les ministères en charge de la Recherche et de la Santé : définir un cap clair en faveur du postage systématique des résultats de tous les essais cliniques</i>	27
2. <i>Pour les promoteurs des essais cliniques : organiser, sensibiliser, alerter, relancer</i>	30
3. <i>Pour les financeurs d'essais cliniques : intégrer le postage des résultats en amont et en aval du processus de financement</i>	32
4. <i>Pour les instances européennes</i>	34
5. <i>Pour les régulateurs des essais cliniques : intégrer la question du postage en amont et en aval du processus</i>	35
6. <i>Pour les universités : former les acteurs et intervenir auprès de leurs agents</i>	36
7. <i>Pour les instances d'évaluation des établissements, des structures de recherche et des chercheurs : intégrer le postage des résultats dans leurs critères d'évaluation</i>	37
8. <i>Pour les politiques d'intégrité scientifique des établissements et l'Office français de l'intégrité scientifique (Ofis) : intégrer le postage des résultats comme un critère d'intégrité</i>	38
Annexes	39
<i>Annexe 1. Principaux indicateurs sur la communication des résultats des essais cliniques</i>	40
<i>Annexe 2. Vade-mecum pour recenser les résultats des essais cliniques terminés</i>	45

<i>Annexe 3. Cadre fixé par l’OMS en matière de registres d’essais cliniques</i>	46
<i>Annexe 4. Déclaration d’Ottawa</i>	47
<i>Annexe 5. Déclaration d’Helsinki (64^e Assemblée générale de l’Association médicale mondiale, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013)</i>	51
<i>Annexe 6. Recommandations de l’ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors)</i>	52
<i>Annexe 7. WHO Joint statement on public disclosure of results from clinical trials</i>	54
<i>Annexe 8. Règlements européens sur les essais cliniques et sur les dispositifs médicaux</i>	58
<i>Annexe 9. Cadre relatif à l’intégrité scientifique</i>	62
<i>Annexe 10. Lexique relatif aux essais cliniques et à leur postage dans les registres</i>	65
<i>Annexe 11. Modèles de postage des résultats</i>	68
<i>Annexe 12. European Commission Guideline</i>	72
<i>Annexe 13. Sites de référence</i>	76
<i>Annexe 14. Bibliographie</i>	77
<i>Annexe 15. Article L1128-12 du code de la santé publique</i>	81
<i>Annexe 16. Liste des sigles et acronymes</i>	82



Etat des lieux

L'enregistrement des essais cliniques est devenu progressivement obligatoire pour limiter l'impact du biais de publication, sous l'impulsion de nombreux acteurs parmi lesquels les éditeurs de revues médicales et l'organisation mondiale de la santé.

Enregistrer les essais cliniques, une idée ancienne devenue irrésistible

Aux États-Unis d'Amérique, dès 1997, la loi sur la modernisation de l'administration des denrées alimentaires et des médicaments (FDAMA 113) a établi des exigences fédérales pour les promoteurs d'essais cliniques portant sur des maladies graves et leur a imposé d'enregistrer les informations des protocoles d'essais cliniques avant le recrutement des malades. En 2000, un registre d'essais cliniques, ClinicalTrials.gov, a été mis en place aux États-Unis pour favoriser l'application de la loi de 1997 qui était jusqu'alors peu respectée et le nombre d'essais enregistrés restait très limité. Ce registre est géré par la National Library of Medicine américaine (NLM).

L'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) exige comme condition de publication un enregistrement des essais cliniques (2004)

En 2004, après plusieurs scandales sanitaires liés à des défauts de publication, cette idée ancienne et négligée de l'enregistrement des essais cliniques est devenue brutalement irrésistible⁸. Le Comité international des éditeurs de revues médicales (International Committee of Medical Journal Editors ou ICMJE) a décidé que ses revues membres exigeraient, comme condition de publication des résultats d'un essai clinique son enregistrement préalable dans un registre public d'essais. L'ICMJE précisait que les essais devaient être enregistrés au plus tard au début du recrutement des patients pour tout essai clinique dont le recrutement débuterait après le 1er juillet 2005. Pour les essais dont le recrutement avait commencé avant cette date, les revues membres de l'ICMJE exigeraient un enregistrement avant septembre 2005, avant d'envisager la publication d'un essai⁹ (DeAngelis JAMA 2004).

La déclaration d'Ottawa : Un groupe de chercheurs propose des grands principes pour l'enregistrement des essais cliniques : enregistrement de tous les essais, avant le recrutement des participants, enregistrement des résultats que les études soient publiées ou non (2004)

En 2004 également, un groupe de chercheurs canadiens a édicté les trois grands principes suivants pour l'enregistrement des essais cliniques (Ottawa Statement) :

⁸ Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. JAMA. 2003 Jul 23;290(4):516-23. doi: 10.1001/jama.290.4.516. PMID: 12876095 et Rennie D. Trial Registration: A Great Idea Switches From Ignored to Irresistible. JAMA. 2004;292(11):1359-1362.

⁹ DeAngelis, Catherine D., Jeffrey M. Drazen, Frank A. Frizelle, Charlotte Haug, John Hoey, Richard Horton, Sheldon Kotzin, et al. « Clinical Trial Registration. A Statement From the International Committee of Medical Journal Editors ». JAMA 292, n° 11 (15 septembre 2004): 1363-64. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1363>.

1. Enregistrement de tous les types d'essais : « Les informations sur les protocoles et les résultats de tous les essais liés à la santé ou aux soins de santé, quels que soient le sujet, la conception, les résultats ou le statut commercial des interventions examinées, doivent être enregistrés et mis à la disposition du public »
2. Calendrier de la diffusion publique des informations sur les protocoles : « Le public doit pouvoir accéder gratuitement à l'identifiant unique, aux éléments minimaux du protocole et aux formulaires de consentement avant le recrutement des participants. Les modifications enregistrées doivent être rendues publiques au fur et à mesure. »
3. Enregistrement des résultats non publiés : « Au minimum, les résultats pour les effets et les analyses spécifiés dans le protocole (tels qu'approuvés par les comités d'examen institutionnels/comités d'éthique indépendants), ainsi que les données sur les préjudices, doivent être enregistrés, qu'ils soient publiés ou non. »

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) appelle à l'enregistrement de tous les essais (2005)

La cinquante-huitième Assemblée mondiale de la santé appelle, en 2005, la communauté scientifique mondiale, les partenaires internationaux, le secteur privé, la société civile et les autres parties prenantes concernées à mettre en place une plateforme pour relier les registres d'essais cliniques afin de garantir un point d'accès unique et l'identification sans ambiguïté des essais en vue d'améliorer l'accès à l'information pour les patients, les familles, les groupes de patients et d'autres personnes.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) crée l'International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (2007)

Le seul moyen d'assurer la disponibilité d'informations complètes et précises sur les essais cliniques consiste à enregistrer tous les essais avant le recrutement de tout participant. L'OMS considère que l'enregistrement des essais cliniques est une question de responsabilité scientifique, éthique et morale. Elle décide de créer une plateforme qui fonctionne comme un méta-registre, recueillant les données des registres acceptés par l'OMS. Cette plateforme assure un point d'accès unique et l'identification sans ambiguïté des essais grâce à l'utilisation d'un numéro universel d'essai. Connue sous le nom International Clinical Trials Registry Platform ([WHO-ICTRP](#)), elle a été officiellement lancée en 2007. Elle s'appuie sur des registres primaires répondant à des critères précis : accessibles au public gratuitement, ouverts à tous ceux qui veulent enregistrer un essai prospectivement, gérés par un organisme à but non lucratif, disposant d'un mécanisme pour s'assurer de la validité des données enregistrées, et consultables électroniquement. Ces registres doivent inclure, au minimum, 24 *items* considérés comme indispensables et disposer d'une version en langue anglaise.

Une obligation d'enregistrement qui devient légale aux États-Unis (2007)

En 2007, le « Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 » (FDAAA), section 801, aux États-Unis, a imposé l'enregistrement de tous les essais cliniques¹⁰ (à l'exception des essais de médicaments de phase I).

Une obligation intégrée aux principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains - déclaration d'Helsinki (2008 puis 2013)

En 2008, l'Association Médicale Mondiale est à l'origine de la déclaration d'Helsinki, qui formalise un énoncé des principes éthiques applicables à la recherche médicale sur l'être humain. Elle indique dans son principe 19 : « *Chaque essai clinique doit être enregistré dans une base de données accessible au public avant le recrutement du premier sujet* ».

En 2013, cette déclaration a été révisée pour intégrer une section "Enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats" dont le principe 35 est le suivant :

« Toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche ».

Le principe 36 est le suivant :

« Les chercheurs, auteurs, promoteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication et la dissémination des résultats de la recherche. Les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. Toutes les parties 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 doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication doit 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 ».

L'enregistrement, une obligation légale en Europe (2014)

En 2014, le règlement numéro 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE indique que l'enregistrement d'un essai est une obligation légale.

¹⁰ <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>

Au-delà de l'enregistrement des essais, la nécessité du postage des résultats

La seconde phase importante dans le développement des registres d'essais cliniques a concerné le postage des résultats à la fois aux États-Unis et en Europe. Ce postage a pour objectif de donner accès à tous (grand public, chercheurs, spécialistes des synthèses d'évidence) aux résultats agrégés de tous les essais cliniques enregistrés même si ces essais cliniques sont publiés tardivement dans une revue scientifique, voire ne font jamais l'objet d'une publication scientifique évaluée par les pairs.

En 2007 aux États-Unis, la loi impose le postage des résultats de tous les essais cliniques

Le "Food and Drug Administration Amendments Act of 2007" (FDAAA 801) ajoute une nouvelle section qui impose de poster les résultats de tous les essais cliniques dans un délai d'un an après leur fin, en suivant un modèle très précis. L'absence de postage des résultats pouvait entraîner des sanctions financières pouvant aller jusqu'à 10 000 dollars par jour de retard et le retrait des financements fédéraux. Le FDAAA a également élargi le champ d'application de Clinicaltrials.gov en le dotant d'une nouvelle section dans laquelle les résultats doivent être postés.

En 2012, la Commission européenne recommande explicitement le postage des résultats

En 2012, la Commission européenne publie des lignes directrices intitulées "*Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006*"¹¹. Ce document traite de la mise en œuvre de la réglementation de l'Union Européenne visant à rendre les résultats des essais cliniques accessibles au public et précise les modalités de ce postage : les résultats doivent être rendus publics via la "*EU Database on clinical trials (EudraCT)*", dans un délai de 6 mois après la fin des essais en pédiatrie et de 12 mois après la fin des essais chez l'adulte, et les États membres doivent vérifier que les résultats des essais qu'ils ont autorisés sont bien postés.

En 2012, la campagne AllTrials a un retentissement important

AllTrials est une initiative internationale portée par des revues scientifiques (BMJ, PLOS), le Centre for Evidence-Based Medicine d'Oxford, la Collaboration Cochrane, l'Initiative James Lind, et "Sense about Science" aux USA plaidant pour que tous les essais cliniques passés et présents soient enregistrés et que leurs méthodes complètes et leurs résultats sommaires soient rapportés. Cette pétition a été signée par 747 organisations. Cf. <https://www.alltrials.net/>

¹¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52012XC1006%2801%29>

En 2014, un nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques rend le postage obligatoire

Le Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE met en place une obligation de poster les résultats : *“Irrespective of the outcome of a clinical trial, within one year from the end of a clinical trial in all Member States concerned, the sponsor shall submit to the EU database a summary of the results of the clinical trial. The content of that summary is set out in Annex IV”*.

Le règlement précise les informations à poster, le calendrier du posting (délai d'1 an après la fin de l'essai), sa date de mise en œuvre, le site de postage (base de données européenne des essais cliniques, EudraCT) et donne des indications sur la manière de traiter les cas de non-conformité et d'inexactitude factuelle. L'annexe IV détaille le contenu du résumé des résultats de l'essai clinique : il doit comprendre les caractéristiques de base des participants, les critères d'évaluation, les événements indésirables, les modifications substantielles apportées au protocole et enfin une déclaration du promoteur assurant l'exactitude de ces informations.

En 2017, une nouvelle déclaration de l'OMS sur la divulgation des résultats d'essais cliniques

La déclaration *Joint statement on public disclosure of results from clinical trials*¹², signée en 2017 par l'OMS et de nombreux organismes de recherches et organisations non gouvernementales, définit de nouveaux standards pour plus de transparence des essais cliniques.

Elle demande que les caractéristiques de tout essai soient enregistrées dans un registre d'essais cliniques accessible au public, libre d'accès et consultable, conforme aux normes internationales approuvées par l'OMS (www.who.int/ictrp). L'inscription au registre des essais cliniques doit être effectuée avant que le premier sujet ne reçoive la première intervention dans le cadre de l'essai (ou dès que possible par la suite). Les dossiers du registre des essais cliniques doivent être mis à jour si nécessaire pour inclure le nombre final de participants et la date de fin de l'étude primaire (définie comme le dernier point de collecte de données pour le dernier sujet en ce qui concerne le critère de jugement principal).

Les résultats résumés des essais cliniques doivent être rendus publics en temps utile après l'achèvement de l'étude primaire. Il existe deux modalités principales pour ce faire : le postage dans la section des résultats du registre des essais cliniques et la publication dans une revue. Le délai de 12 mois à compter de la fin de l'étude primaire (définie comme la dernière visite du dernier sujet pour la collecte de données sur le résultat primaire) devrait devenir la norme mondiale pour la divulgation des résultats sommaires. Comme les délais de publication dans une revue ne sont pas entièrement sous le contrôle du promoteur ou de l'investigateur, cette déclaration commune se concentre sur l'utilisation des registres - tels que clinicaltrials.gov et EU-CTR - pour répondre à cette attente en matière de divulgation des résultats. La publication dans une revue est également attendue, avec un délai indicatif de 24 mois à compter de la fin de l'étude pour permettre l'examen par les pairs.

¹² <https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>

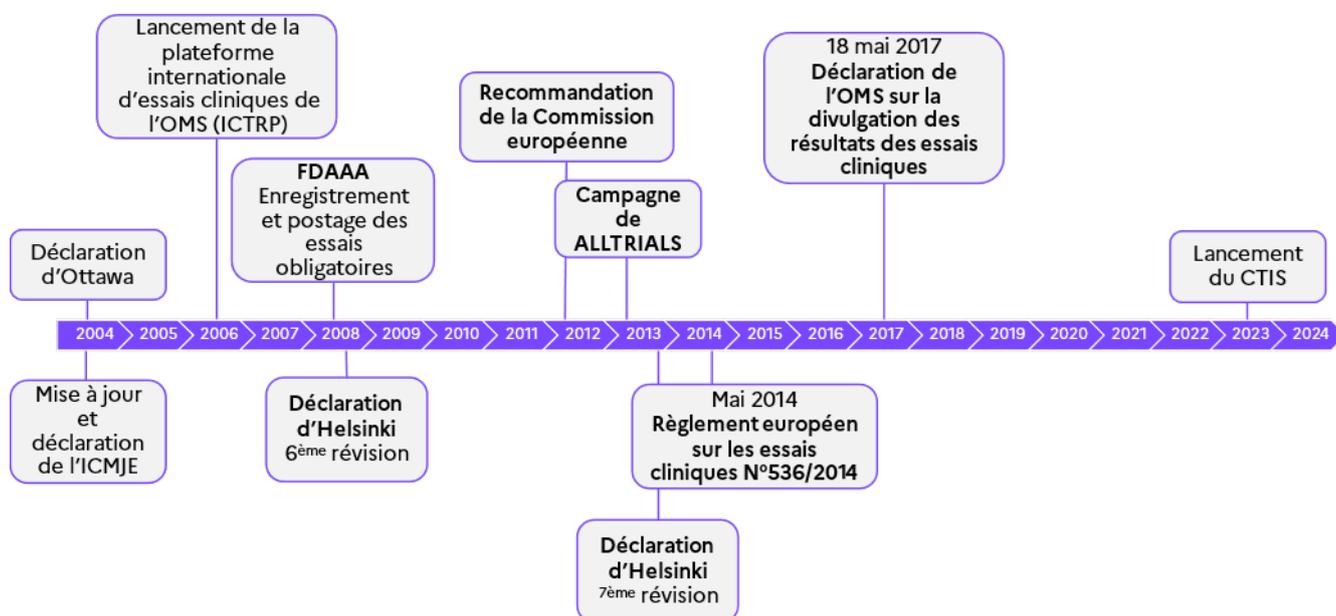
Par ailleurs, les signataires de cette déclaration, s'engagent tous, dans un délai de 12 mois, à élaborer et à mettre en œuvre une politique prévoyant des délais obligatoires pour l'enregistrement prospectif et la divulgation publique des résultats des essais cliniques qu'ils financent, cofinancent, promeuvent ou soutiennent. Ils conviennent d'assurer un suivi de l'enregistrement des essais et de rendre public les résultats de ce suivi.

Le registre Européen évolue : d'EudraCT à Clinical Trials Information System (CTIS)

Les articles 80 et 81 du règlement européen n°536/2014 ont confié à l'EMA la tâche de créer un portail et une base de données de l'Union européenne. Le premier registre développé a été EudraCT, sur lequel plus de 40 000 essais cliniques ont été enregistrés. Il a été décidé qu'un nouveau portail nommé Clinical Trials Information System - CTIS deviendrait, le 31 janvier 2023, le point d'entrée unique pour la transmission des données et informations relatives aux essais cliniques exigées par le Règlement Européen. CTIS doit remplacer le portail EudraCT. Tout essai clinique interventionnel impliquant au moins un site de recrutement dans l'UE et dont la dernière visite du dernier patient inclus est prévue après le 30 janvier 2025 doit être transféré sur CTIS. Les essais dont l'achèvement est prévu avant le 30 janvier 2025 restent dans la base de données EudraCT et n'ont pas besoin d'être transférés vers CTIS.

Il faut noter que, selon ses responsables, ce registre est réservé aux seuls essais portant sur des médicaments.

Chronologie du développement des registres et du postage des résultats



L'évolution de la législation française depuis juillet 2022

Selon l'article L1128-12 du code de la santé publique le non-respect notamment de l'article 37 (cf. annexe 8 du présent rapport) du règlement européen (UE) n° 536/2014 du

Parlement européen du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments sur la communication d'informations destinées à être mise à la disposition du public dans la base de données de l'union est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende¹³.

Malgré les registres, les règlements et les lois, la situation en termes de biais de publication ou de postage sélectif reste préoccupante

La situation en Europe et dans le monde

Des travaux multiples confirment la persistance de biais de publications massifs et d'un "selective reporting"¹⁴ des résultats importants, en particulier pour les essais à promotion académique.

En Europe, une analyse publiée en 2018 montre que parmi les 7274 premiers essais enregistrés dans EudraCT dont les résultats étaient attendus, 49,5 % (intervalle de confiance à 95 % : 48,4 % à 50,7 %) seulement avaient des résultats postés. Les essais menés par un promoteur privé étaient nettement plus susceptibles de voir leurs résultats postés que ceux menés par un promoteur non commercial (68,1 % contre 11,0 %, rapport de cotes ajusté de 23,2, intervalle de confiance à 95 % : 19,2 à 28,2). De plus, la qualité du postage était souvent médiocre, comportant des erreurs, omissions et données contradictoires (Goldacre, BMJ 2018).

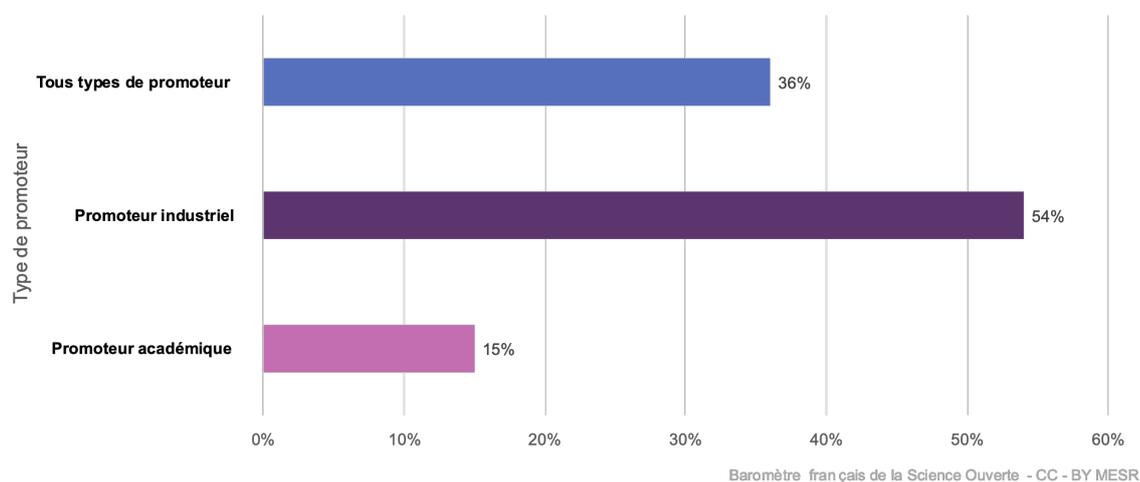
Dans un échantillon aléatoire plus récent de 500 essais enregistrés sur EUCTR avec une date de fin de plus de deux ans, la disponibilité des résultats postés dans EUCTR était de 53,2 %, (intervalle de confiance (IC) à 95 % de 48,8 % à 57,6 %) et le délai médian d'obtention des résultats était de 1142 jours (IC à 95 % de 812 à 1492). Parmi les 383 essais dont les résultats étaient disponibles, 55 (14,4 %, IC 95 % = 10,9 % à 17,9 %) n'étaient disponibles que dans EUCTR. Enfin, pour 117 essais (23,4 %, IC 95 % = 19,7 % à 27,1 %), les résultats n'étaient disponibles ni dans les registres ni sous forme de publication (DeVito BMJ Med 2024).

¹³ https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046122248

¹⁴ On parle de "selective reporting" lorsqu'on fait le choix de rapporter certains critères de jugement seulement, ou bien lorsqu'on substitue au critère de jugement principal un critère de jugement secondaire.

% pour les essais à promoteurs industriels à 28 % pour les essais à promoteurs académiques. Toutefois, même en considérant ce délai de 3 ans après la fin de l'essai, près de la moitié des essais cliniques français ne fait pas l'objet d'une communication de résultats.

Part d'essais cliniques enregistrés, terminés en 2022, ayant posté un résultat et/ou déclaré une publication scientifique dans l'année après la fin de l'essai clinique



Postage des résultats : un enjeu d'intégrité scientifique pour l'ensemble des acteurs

Le biais de publication et de postage sélectif des résultats constitue un enjeu important d'intégrité scientifique comme l'a souligné en particulier la déclaration d'Helsinki selon laquelle les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. Ce devoir d'intégrité s'applique, selon cette déclaration, aux chercheurs, auteurs, promoteurs, rédacteurs et éditeurs qui ont tous des obligations éthiques concernant la publication et la dissémination des résultats de la recherche.

Selon la déclaration commune de l'OMS en 2017, l'enregistrement prospectif et la divulgation publique en temps utile des résultats de tous les essais cliniques revêtent une importance capitale sur les plans scientifique et éthique. Cette déclaration souligne que la communication en temps utile des résultats réduit le gaspillage des ressources, augmente la valeur et l'efficacité de l'utilisation des fonds et réduit les biais de publication, ce qui devrait conduire à une meilleure prise de décision dans le domaine de la santé.

Elle rappelle que si le biais actuel dans la communication des résultats se réduit, cela permettra de prendre des décisions plus éclairées en particulier dans les domaines suivants :

1. l'octroi de licences et les autorisations de mise sur le marché des traitements (y compris l'évaluation des risques et des avantages),

2. les recommandations de politique de santé sur l'utilisation des traitements (y compris le rapport coût-efficacité) et les décisions de financement par les organismes de marchés publics et les agences multilatérales,
3. le choix de traitements individuels par les médecins et les patients.

Enfin, le code européen de conduite pour l'intégrité en recherche ne mentionne pas explicitement le postage des résultats mais rappelle que les auteurs doivent veiller à ce que leurs travaux soient mis à la disposition de leurs pairs dans les meilleurs délais, d'une manière ouverte, transparente et précise et que les auteurs et les éditeurs doivent considérer tout aussi valables les résultats négatifs que positifs à des fins de publication et de diffusion (cf. annexe 9).

Diminuer le biais de publication et accroître le postage des résultats

Au-delà des règlements, l'impact de diverses expérimentations pour améliorer le postage et réduire le biais de publication a été évalué

Actions réalisées auprès des investigateurs

Différentes actions ont été testées pour améliorer le postage. Dans l'essai randomisé de Maruani *et al*, les investigateurs d'essais randomisés enregistrés dans clinicaltrials.gov du "groupe intervention" recevaient un courriel leur rappelant que leur essai relevait du FDA Amendments Act 801 et les interrogeant sur leur connaissance de la nécessité de poster les résultats de leurs essais et des risques de pénalités auxquels ils s'exposaient en l'absence de postage. Six mois après l'intervention, on observait une augmentation significative du pourcentage d'essais postant leurs résultats : 24 % dans le groupe intervention versus 14 % dans le groupe contrôle. Une intervention simple (envoi d'un courriel) permettait donc d'augmenter le nombre d'essais avec résultats postés, chaque envoi de 10 courriels s'accompagnant du postage des résultats d'un essai supplémentaire.

Actions réalisées auprès des promoteurs

Plusieurs groupes européens, en particulier TranspariMED, publient des rapports montrant par pays les résultats des principaux promoteurs et en particulier des universités et des hôpitaux universitaires. Cette approche consistant à rendre publiques les informations s'accompagne parfois aussi de messages directs sur les réseaux sociaux nommant les « mauvais élèves » et les appelant à prendre des mesures pour améliorer leurs indicateurs.

Le Bennett Institute for Applied Data Science de l'université d'Oxford a développé un outil appelé TrialsTracker mis à jour tous les mois (<https://eu.trialstracker.net/>) pour les essais enregistrés en Europe. Cet outil permet de connaître le nombre d'essais pour lesquels un résultat devrait être posté sur le registre Européen et le nombre d'essais présentant des enregistrements incohérents, en particulier quand la date de fin de l'essai diffère entre les enregistrements des différents pays participant à un même essai ou quand une date d'achèvement globale est manquante (Goldacre B *et al*, BMJ 2018). Il établit également des classements des promoteurs ayant le plus grand nombre d'essais déclarés et non déclarés. Enfin une fiche est consultable par promoteur indiquant le nombre d'essais pour lesquels des résultats devraient être postés et la liste de ces essais, permettant à ces promoteurs d'identifier facilement et de corriger cette absence de postage.

En Allemagne, une approche semi-automatique a été mise en œuvre pour évaluer l'adhésion aux pratiques de transparence de postage des résultats d'essais interventionnels ayant pour promoteur un centre hospitalo-universitaire (University Medical Center - UMC). Les essais cliniques pris en compte étaient ceux enregistrés dans [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), dans le registre allemand des essais cliniques (DRKS) ou dans le registre des essais cliniques de l'UE (EUCTR) en utilisant EU Trials Tracker. Un tableau de bord

interactif¹⁷ permet d'afficher les taux de postage des résultats des hôpitaux universitaires allemands (UMC), globalement et individuellement.

Au-delà du partage des résultats agrégés, la nécessité d'améliorer plus largement la transparence des essais cliniques et de leurs publications

Améliorer la transparence des essais cliniques ne se limite pas, bien sûr, à réduire le biais de publication et au seul postage des résultats.

Dans la taxonomie du mauvais rapport de publication ("*poor reporting*"), on distingue :

1. *La non-publication* : absence de publication d'un rapport sur une étude achevée, même s'il a été présenté lors d'une conférence,
2. *Le reporting sélectif* : rapport biaisé des données rapportées, par exemple critère de jugement principal non rapporté et remplacé par un critère de jugement secondaire,
3. *Le reporting incomplet* : absence d'informations clés, par exemple intervention insuffisamment décrite pour être reproduite,
4. *La présentation trompeuse* : par exemple en affirmant que l'étude est un essai contrôlé randomisé alors qu'elle ne l'est pas ; changement d'orientation a posteriori ("*spin*") ; etc.,
5. *Les incohérences entre les sources* : par exemple contradiction entre la publication et le protocole.

La nécessité de rapporter les essais randomisés en suivant des lignes directrices précises (ou *reporting guidelines*) est un élément important. En 2010, **EQUATOR** a proposé une définition pratique d'une ligne directrice pour la rédaction de rapports : « *une liste de contrôle, un organigramme ou un texte explicite pour guider les auteurs dans la rédaction d'un rapport sur un type spécifique de recherche, élaboré à l'aide d'une méthodologie explicite* ». Pour les essais randomisés, la recommandation à suivre est le **CONSORT Statement** avec à la fois une version principale (*main CONSORT*) et des extensions de ces recommandations selon le type de plan expérimental ou le type d'intervention. Tous ces documents peuvent être retrouvés sur le site du réseau EQUATOR (Enhancing the Quality and Transparency of Research)¹⁸.

Donner l'accès aux protocoles des essais cliniques augmente également la valeur générale de ces essais. Document de base des essais cliniques, le protocole permet de connaître avec une grande précision les méthodes utilisées dans un essai clinique et son partage est un élément important de transparence.

Le partage des données des essais cliniques est considéré comme indispensable pour l'intégrité de la recherche et est de plus en plus encouragé, voire exigé, par les revues scientifiques, les financeurs, les organismes de recherche et les autres acteurs de la recherche. À titre d'exemple on peut citer l'Office of Science and Technology Policy (OSTP) américain qui a annoncé en 2022, qu'au plus tard en janvier 2026, les publications résultant de recherches financées par le gouvernement fédéral américain devront être immédiatement et gratuitement accessibles au public¹⁹. Cette politique s'applique aussi aux données sous-jacentes des articles : "*Scientific data underlying peer-reviewed*

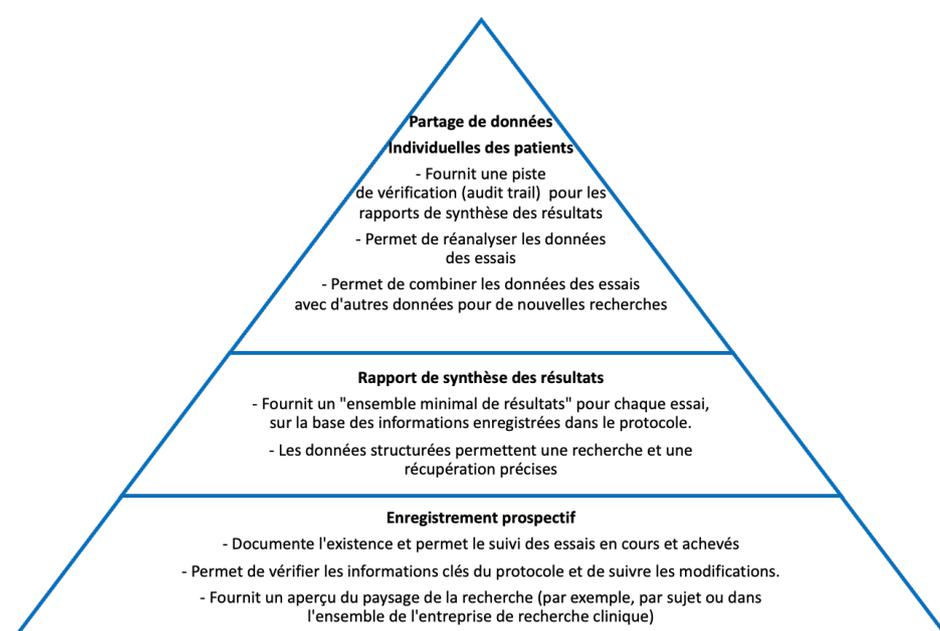
¹⁷ Franzen DL, Carlisle BG, Salholz-Hillel M, Riedel N, Strech D. Institutional dashboards on clinical trial transparency for University Medical Centers: A case study. PLoS Med. 2023 Mar 21;20(3):e1004175.

¹⁸ <https://www.equator-network.org/>

¹⁹ <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2022/08/08-2022-OSTP-Public-Access-Memo.pdf>

scholarly publications resulting from federally funded research should be made freely available and publicly accessible by default at the time of publication, unless subject to limitations". Cela s'inscrit dans un effort important aux Etats-Unis, notamment des National Institute of Health (NIH), pour partager les données de la recherche en santé²⁰. Le partage des données des essais cliniques est en effet un élément crucial pour la transparence de la recherche et pour maximiser l'utilité de ces essais. Ce partage permet la réanalyse des essais, la réalisation d'autres analyses initialement non prévues et la réalisation de méta-analyses sur données individuelles. Il fait référence à la pratique consistant à mettre à disposition les données individuelles sous-jacentes, le code analytique et d'autres éléments d'une étude achevée. Il faut cependant reconnaître que le partage des données individuelles qui sont sensibles est plus complexe que le partage des données agrégées et peut poser des problèmes liés aux normes juridiques de protection des données de santé.

Schéma décrivant les fonctions des trois composants clés du système de reporting des essais²¹.

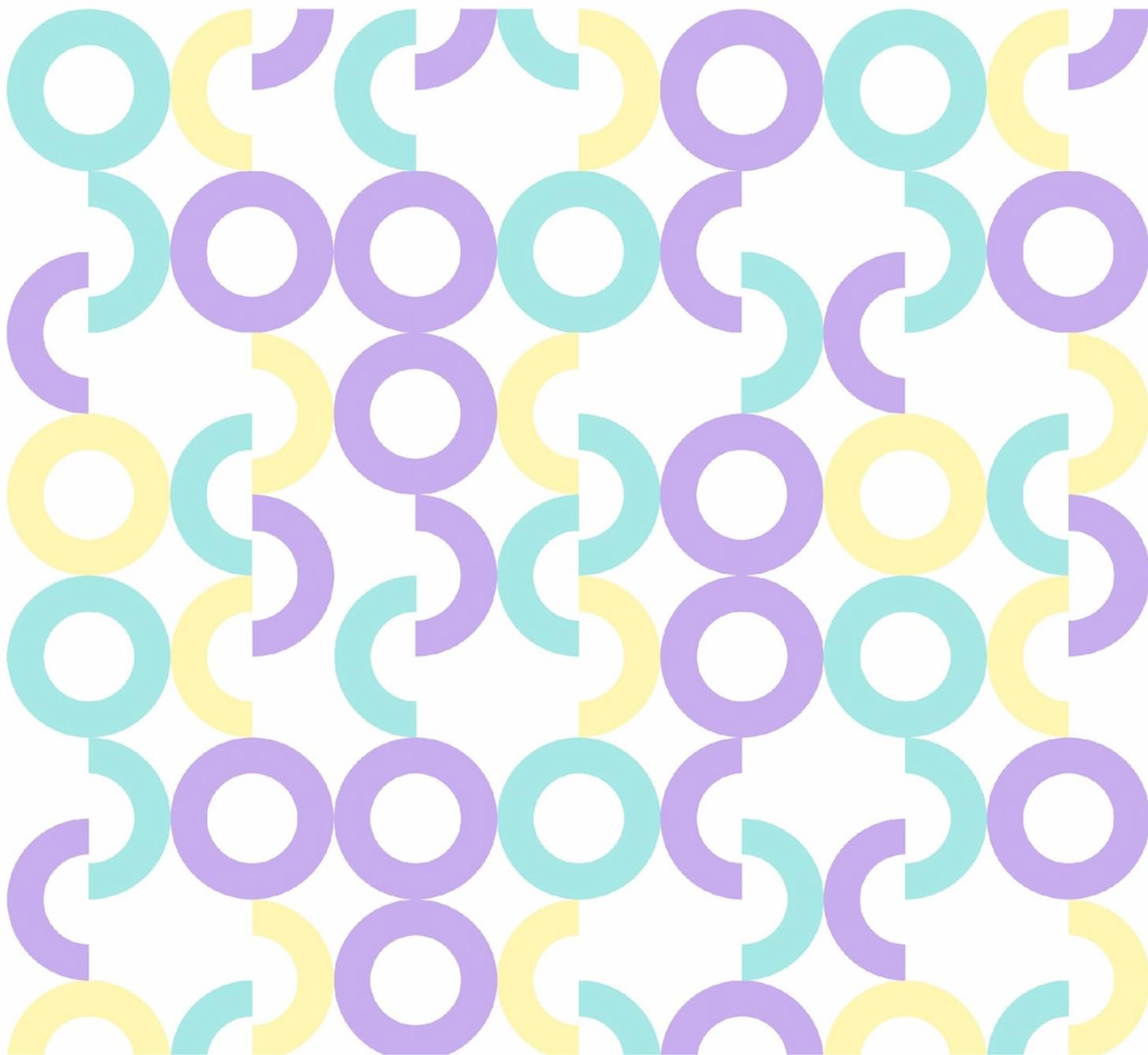


²⁰ Ross Joseph S., Waldstreicher Joanne, et Krumholz Harlan M. « Data Sharing — A New Era for Research Funded by the U.S. Government ». *New England Journal of Medicine* 389, n° 26 (27 décembre 2023): 2408-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2308792>.

²¹ Zarin, Deborah A., et Tony Tse. « Sharing Individual Participant Data (IPD) within the Context of the Trial Reporting System (TRS) ». *PLOS Medicine* 13, n° 1 (19 janvier 2016): e1001946. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001946>.

Recommandations relatives aux essais cliniques

Ces recommandations couvrent l'ensemble des essais cliniques, médicamenteux et non médicamenteux. Elles ont vocation à permettre une bonne prise en compte des enjeux de communication des résultats des essais cliniques par l'ensemble de la chaîne des acteurs de la recherche clinique, des ministères aux investigateurs principaux, en passant par les autorités de régulation, les promoteurs, les registres et les acteurs de l'intégrité scientifique. L'objectif est notamment de permettre une bonne adhérence aux principes de transparence afin de garantir leur respect à chaque étape du processus, sans faire reposer la responsabilité sur un seul acteur.



1. Pour les ministères en charge de la Recherche et de la Santé : définir un cap clair en faveur du postage systématique des résultats de tous les essais cliniques

1.1 Publier un guide destiné aux acteurs de la recherche clinique

- Publier un guide pour informer la communauté scientifique sur la **nécessité de transparence des résultats de l'ensemble des essais cliniques**.
- Informer la communauté scientifique sur le fait que **poster les résultats dans un registre d'essais cliniques n'a aucune conséquence sur la publication de cet essai dans une revue scientifique** de qualité évaluée par les pairs.
- Informer les Comités de Protection des Personnes, les promoteurs et les financeurs d'essais cliniques que **la date de la dernière visite pour le critère de jugement principal du dernier patient inclus** doit être définie dans chaque protocole et intégrée dans les modèles de protocoles.

1.2 Améliorer la transparence de tous les types d'essais cliniques par le postage systématique des résultats

- Mettre en œuvre les règlements européens sur les essais cliniques et les investigations cliniques qui rendent obligatoire le postage des résultats des essais cliniques au plus tard 12 mois après la fin de l'essai.
- Faire évoluer les critères d'évaluation des promoteurs pour prendre en compte le postage des résultats dans les indicateurs de financement, en particulier via les indicateurs SIGREC (Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques) lorsque le promoteur est un établissement de santé.

1.3 Étendre l'obligation de poster des résultats à tous les types d'essais cliniques

- Dès 2025, par voie réglementaire, établir le caractère obligatoire du postage des résultats de tous les essais cliniques, tels que définis par l'OMS, au-delà des seuls essais médicamenteux.
- Dès que possible, par voie législative, établir le caractère obligatoire du postage des résultats de tous les essais cliniques, tels que définis par l'OMS, au-delà des seuls essais médicamenteux.

1.4 Assurer une transition douce et simple entre l'usage généralisé actuel de ClinicalTrials.gov et l'adoption voulue par le législateur du registre européen Clinical Trials Information System (CTIS)

Recommander aux promoteurs :

- Pour les essais cliniques déclarés se terminant avant 2025, de poster leurs résultats sur le registre où l'essai est enregistré.
- Pour les nouveaux essais cliniques :
 - Utiliser CTIS pour les essais médicamenteux
 - Utiliser ClinicalTrials.gov pour les autres essais. Lors de l'ouverture du registre Eudamed sur les dispositifs médicaux, ce dernier devra être utilisé (cf. annexe 8).

1.5 Etudier la faisabilité du développement d'un assistant en ligne de postage des résultats d'un format identique à ClinicalTrials.gov et compatible avec l'annexe IV du règlement européen sur les essais cliniques

Afin de simplifier et standardiser le travail de postage dans CTIS, étudier la faisabilité du développement d'un assistant *open source* de postage des résultats s'appuyant sur le même format que ClinicalTrials.gov. et compatible avec l'annexe IV du règlement européen sur les essais cliniques. Ce générateur devra au moins disposer d'une version en ligne.

1.6 Poursuivre le développement et la mise en œuvre du Baromètre de la science ouverte sur les essais cliniques : informer les promoteurs puis rendre publics les indicateurs

- Assurer un monitoring chiffré régulier des taux de postage et de publication, en s'appuyant à la fois sur les données des registres européens (EudraCT et CTIS) et sur celles du registre américain ClinicalTrials.gov.
- Adresser aux promoteurs leurs indicateurs et les données utilisées pour les calculer afin de les inciter à améliorer leur taux de postage.

1.7 Assurer un accompagnement méthodologique des promoteurs pour les aider à améliorer la qualité des indicateurs de transparence les concernant

- Confier au CNCR le rôle d'accompagner méthodologiquement les promoteurs pendant une période de transition de 12 à 18 mois.
- Adresser la liste de leurs essais avec résultats non postés à chaque promoteur afin de les inciter à corriger les absences de postage identifiées.
- Rendre publics les indicateurs de chaque promoteur, après une période de transition d'un an après la remise de ce rapport.
- Ouvrir la possibilité d'interroger par investigateur la base de données du baromètre.

- Encourager les promoteurs à mettre en œuvre localement un tableau de bord de leurs essais présentant les indicateurs qui leur semblent pertinents (sur le modèle des baromètres locaux de la science ouverte).

1.8 Influencer les politiques européennes en matière de transparence des essais cliniques

- Influencer les politiques européennes pour étendre la réglementation sur le postage des résultats dans les registres à l'ensemble des essais cliniques, au-delà des Règlements européens en vigueur.

1.9 Influencer les responsables du registre européen

Influencer en particulier en passant par le Point de contact national de l'ANSM participant au groupe "Clinical Trials Coordination and Advisory Group" (CTAG) pour :

- Faire en sorte que le CTIS puisse devenir un registre de bon niveau fonctionnel et un outil de travail reconnu par la communauté scientifique et éditoriale.
- Développer un gabarit de postage dans CTIS.

1.10 Poursuivre le travail sur la transparence des essais cliniques en créant un groupe de travail sur le partage des données de recherche dans le cadre des essais cliniques

Le groupe de travail a, à de nombreuses reprises, échangé sur le besoin de proposer des orientations relatives au partage des données et de la documentation de la recherche dans le cadre des essais cliniques. Au vu de la complexité de la question, le groupe propose qu'un nouveau travail dédié soit mis en place une fois remises les recommandations du groupe sur le postage des résultats.

2. Pour les promoteurs des essais cliniques : organiser, sensibiliser, alerter, relancer

2.1 Définir une organisation claire des rôles de chacun dans le postage des résultats et son calendrier

- Avoir un correspondant "science ouverte" en charge de la mise en œuvre de la politique de science ouverte et point de contact pour les sujets de transparence des essais cliniques promus.
- Se doter d'un tableau de bord sur la transparence des essais et le rendre public. Ce tableau de bord devra comporter : la liste et le nombre d'essais promus financés, commencés, terminés, avec résultats postés, publiés.
- Prévoir une discussion institutionnelle annuelle des résultats observés (taux d'essais avec résultats postés, délai entre date attendue de postage et date réelle de postage) et des actions correctrices si nécessaire.
- Assumer pleinement la responsabilité de poster les résultats.
- Pour tout essai promu, mettre en place une procédure claire d'organisation du postage des résultats en lien avec l'investigateur-coordonnateur et les équipes de soutien à la recherche clinique.
- Mettre en place une procédure permettant de gérer le postage des résultats en cas de départ ou d'absence prolongée de l'investigateur-coordonnateur.
- Promouvoir l'usage du générateur de postage qui sera développé.
- En cas de manquements répétés d'un investigateur à la procédure d'organisation du postage, informer son employeur principal qui pourra lui rappeler le nécessaire respect de ses engagements en termes d'intégrité scientifique.
- Mettre en place des actions permettant le recensement efficace des résultats d'essais cliniques par les registres et la Baromètre de la Science Ouverte, à l'instar du *vade-mecum* fourni en annexe 2.

2.2 Faire œuvre de pédagogie auprès des investigateurs : sensibiliser, alerter, relancer

- **Sensibiliser** les investigateurs aux enjeux de communication des résultats des essais cliniques terminés.
- **Alerter** les investigateurs dès la fin de l'essai sur la nécessité de poster les résultats dans un délai d'un an.
- **Relancer** les investigateurs n'ayant pas transmis dans les délais au promoteur les informations nécessaires au postage des résultats des essais terminés.

2.3 Intégrer le postage des résultats dans les modèles de protocoles et dans les notes d'information

- Dans les modèles de protocoles, introduire une mention sur l'engagement à poster les résultats en précisant la définition de la date de fin d'essai (la dernière visite du dernier patient pour le critère de jugement principal).
- Prévoir dans les notes d'information à destination des personnes se prêtant à la recherche une mention précisant que les résultats seront postés dans le registre adapté.

3. Pour les financeurs d'essais cliniques : intégrer le postage des résultats en amont et en aval du processus de financement

3.1 Faire œuvre de pédagogie auprès des investigateurs et des promoteurs

- Informer systématiquement, dès la soumission des demandes de financement d'essais cliniques, les investigateurs et les promoteurs sur le fait que poster les résultats (quels qu'ils soient) dans un registre d'essais cliniques est obligatoire au plus tard 12 mois après la fin de l'essai.
- Rappeler aux investigateurs et aux promoteurs lauréats des appels à projets le fait que poster les résultats (quels qu'ils soient) dans un registre d'essais cliniques n'a aucune conséquence sur la publication scientifique des résultats de cet essai dans une revue évaluée par les pairs.

3.2 Intégrer le postage des résultats des essais cliniques dans les procédures d'évaluation des projets et de leur financement : engagement, prise en compte de l'historique, dernière tranche de financement

- Faire signer, dès le dépôt du projet pour l'obtention d'un financement, un engagement écrit à poster systématiquement les résultats de l'essai clinique dans les douze mois suivant la fin de l'essai, indépendamment de toute publication scientifique (*preprint*, revue évaluée par les pairs), qui sera également recommandée.
- Mettre à jour les règlements financiers en indiquant que les investigateurs et promoteurs devront avoir satisfait à l'obligation de poster leurs résultats dans le cadre des recherches précédentes.
- En cas de financement séquentiel, conditionner le versement de la dernière tranche de financement au postage des résultats dans les 12 mois qui suivent la fin de l'essai.

3.3 Assumer sa responsabilité, en tant que financeur, en matière d'intégrité scientifique

- Rappeler aux financeurs qu'ils sont également responsables du respect des bonnes pratiques en matière d'intégrité scientifique et en particulier la nécessité de diffusion des résultats y compris quand ceux-ci sont négatifs (cf. [Code de conduite européen pour l'intégrité de la recherche](#), 2.7, p.9).

- Rappeler, lorsqu'une clause d'intégrité scientifique existe dans le financement, que le conditionnement du financement à la diffusion des résultats (postage et/ou publication scientifique) peut en faire partie.

3.4 Se doter d'un tableau de bord

Chaque financeur doit publier annuellement des indicateurs sur le postage et les publications scientifiques des essais qu'il aura financés qui pourront l'éclairer sur la pertinence de mise en œuvre de mesures correctrices pour améliorer les résultats.

4. Pour les instances européennes

Pour la Commission européenne, le registre européen d'essais cliniques (CTIS), l'EMA (European Medicines Agency) et le groupe "Clinical Trials Coordination and Advisory Group" (CTAG).

4.1 S'assurer que tous les types d'essais cliniques puissent disposer d'un registre permettant de poster leurs résultats

- Prendre en compte le rôle systémique du registre d'essais cliniques pour l'ensemble de la communauté scientifique et pour la santé publique, au-delà des seuls besoins de régulation du médicament.
- S'assurer que tous les types d'essais cliniques puissent disposer d'un registre permettant de poster leurs résultats sur un registre reconnu par l'OMS.

4.2 Améliorer l'interface de postage des résultats des essais cliniques dans le registre européen CTIS

- Mettre en place un gabarit permettant de poster les résultats de façon structurée dans le registre européen.
- Assurer une validation éditoriale de la qualité des postages effectués.

4.3 Faire en sorte que le CTIS devienne un registre de bon niveau fonctionnel qui puisse devenir un outil de travail reconnu par les communautés scientifique et éditoriale internationales

- Ouvrir structurellement et régulièrement des consultations larges avec des utilisateurs (promoteurs, chercheurs, tutelles, spécialistes de synthèses d'évidence, spécialistes de recherche sur la recherche, spécialistes de la transparence des essais cliniques...) pour la construction et l'évolution du gabarit de postage des essais cliniques.
- S'assurer de la conformité aux principes de l'open data : 1) rendre facile la navigation et la recherche dans l'interface web, 2) ouvrir une API puissante, documentée et non limitée, 3) permettre un téléchargement des données (bulk download).
- Coopérer avec Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) pour améliorer les possibilités d'utilisation du registre européen - <https://ctti-clinicaltrials.org/>.

5. Pour les régulateurs des essais cliniques : intégrer la question du postage en amont et en aval du processus

5.1 Intégrer le postage dans les formulaires types à destination des promoteurs/investigateurs

Pour les CPP (Comités de protection des personnes)

- Intégrer la notion de postage des résultats dans les formulaires d'information et intégrer cette notion dans le formulaire type à destination des promoteurs disponible sur la page de la [CNRIPH](#).
- Intégrer la recommandation générale de postage des résultats dans les avis éthiques des CPP (recommandation par la CNRIPH).

5.2 Rappeler les enjeux de postage des résultats pour l'ensemble des essais cliniques

Pour l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

- Rappeler les obligations de postage des résultats
 - Lors des inspections de promoteurs d'essais cliniques
 - Lors des réunions du sous-groupe « essais cliniques » du Comité d'interface de l'ANSM
 - A l'occasion des communications de l'ANSM sur les essais cliniques
- Prendre en compte les indicateurs les plus récents publiés du Baromètre de la Science ouverte dans le cadre des activités de suivi de l'ANSM.

6. Pour les universités : former les acteurs et intervenir auprès de leurs agents

6.1 Intégrer le postage des résultats dans les formations et cursus dédiés à la recherche clinique, qu'ils concernent la formation initiale ou la formation des professionnels en activité

S'assurer que dans toutes les formations dédiées à la recherche clinique, un volet consacré au postage des résultats fasse partie du contenu de l'enseignement.

6.2 Intervenir en cas de difficulté du promoteur pour obtenir les données nécessaires de l'investigateur

En cas de difficultés rencontrées par le promoteur pour obtenir d'un investigateur les données nécessaires au postage, l'employeur principal, par exemple l'université dans le cas des Professeurs des universités-praticien hospitalier (PU-PH), peut être mobilisé pour rappeler à l'investigateur ses devoirs en matière d'intégrité scientifique.

7. Pour les instances d'évaluation des établissements, des structures de recherche et des chercheurs : intégrer le postage des résultats dans leurs critères d'évaluation

7.1 Évaluation des établissements promoteurs d'essais cliniques : évaluer la politique en matière de postage des résultats

Dans le cadre des évaluations, par le HCERES, des établissements promoteurs d'essais cliniques : intégrer les stratégies, organisations, démarches et résultats des établissements promoteurs d'essais cliniques concernant le postage des résultats de ces essais, en s'appuyant notamment sur les indicateurs fournis par le Baromètre de la science ouverte.

7.2 Évaluation des structures de recherche : examiner les stratégies concernant le postage des résultats des essais cliniques

Dans le cadre des évaluations, par le HCERES et l'INSERM, des unités/centres de recherche et des centres d'investigations cliniques (CIC) impliqués dans des essais cliniques : examiner les stratégies, organisations, démarches et résultats concernant le postage des résultats de leurs essais, en s'appuyant notamment sur les indicateurs fournis par le Baromètre de la science ouverte.

7.3 Évaluation des chercheurs : prévoir un volet dédié au postage des résultats des essais cliniques

Dans le cadre des évaluations, par le Conseil National des Universités (CNU) et les Commissions Scientifiques Spécialisées (CSS) de l'INSERM, des promotions et de l'activité : demander les éléments relatifs au postage des résultats des essais dans le volet dédié aux essais cliniques.

8. Pour les politiques d'intégrité scientifique des établissements et l'Office français de l'intégrité scientifique (Ofis) : intégrer le postage des résultats comme un critère d'intégrité

8.1 Intégrer explicitement l'objectif de postage des résultats des essais cliniques dans la politique d'intégrité scientifique des établissements promoteurs d'essais cliniques

Intégrer explicitement l'objectif de communication des résultats dans la politique d'intégrité scientifique des établissements promoteurs d'essais cliniques - qu'il s'agisse d'un établissement de santé ou d'un établissement de recherche.

8.2 Faire œuvre de pédagogie sur les enjeux d'intégrité scientifique liés au postage des résultats auprès des chercheurs, promoteurs et référents intégrité scientifique

- Sensibiliser les chercheurs et promoteurs au fait que la non-publication ou la non-diffusion intentionnelle de résultats, y compris négatifs, constitue un manquement à l'intégrité scientifique.
- Sensibiliser les référents intégrité scientifique au traitement de signalements de potentiels manquements en ce sens, en particulier s'agissant du non-respect de l'obligation de postage des résultats des essais.

Annexes

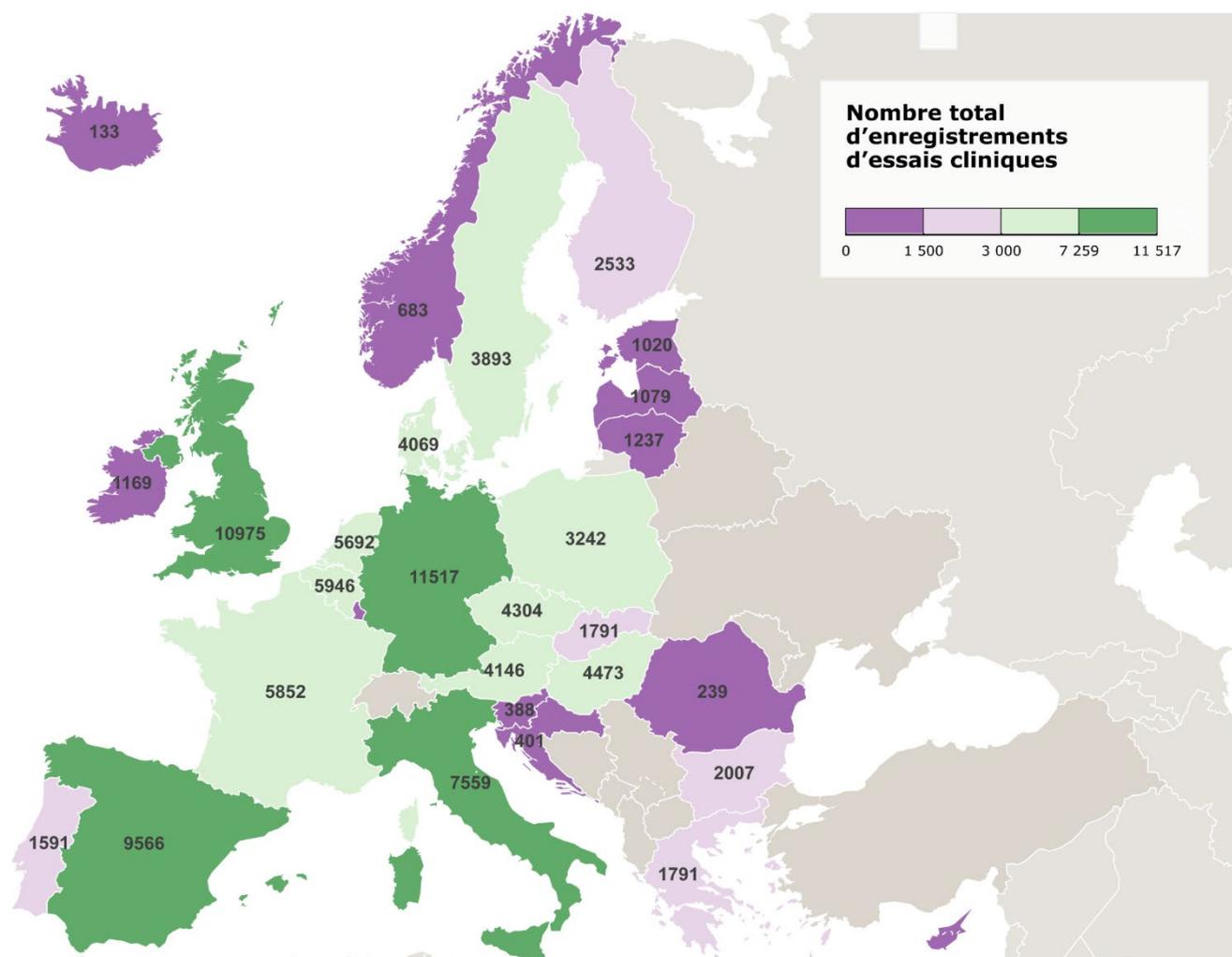


Annexe 1. Principaux indicateurs sur la communication des résultats des essais cliniques

Annexe 1.1. Indicateurs européens issus de TranspariMED (essais médicamenteux sur EUDRACT)

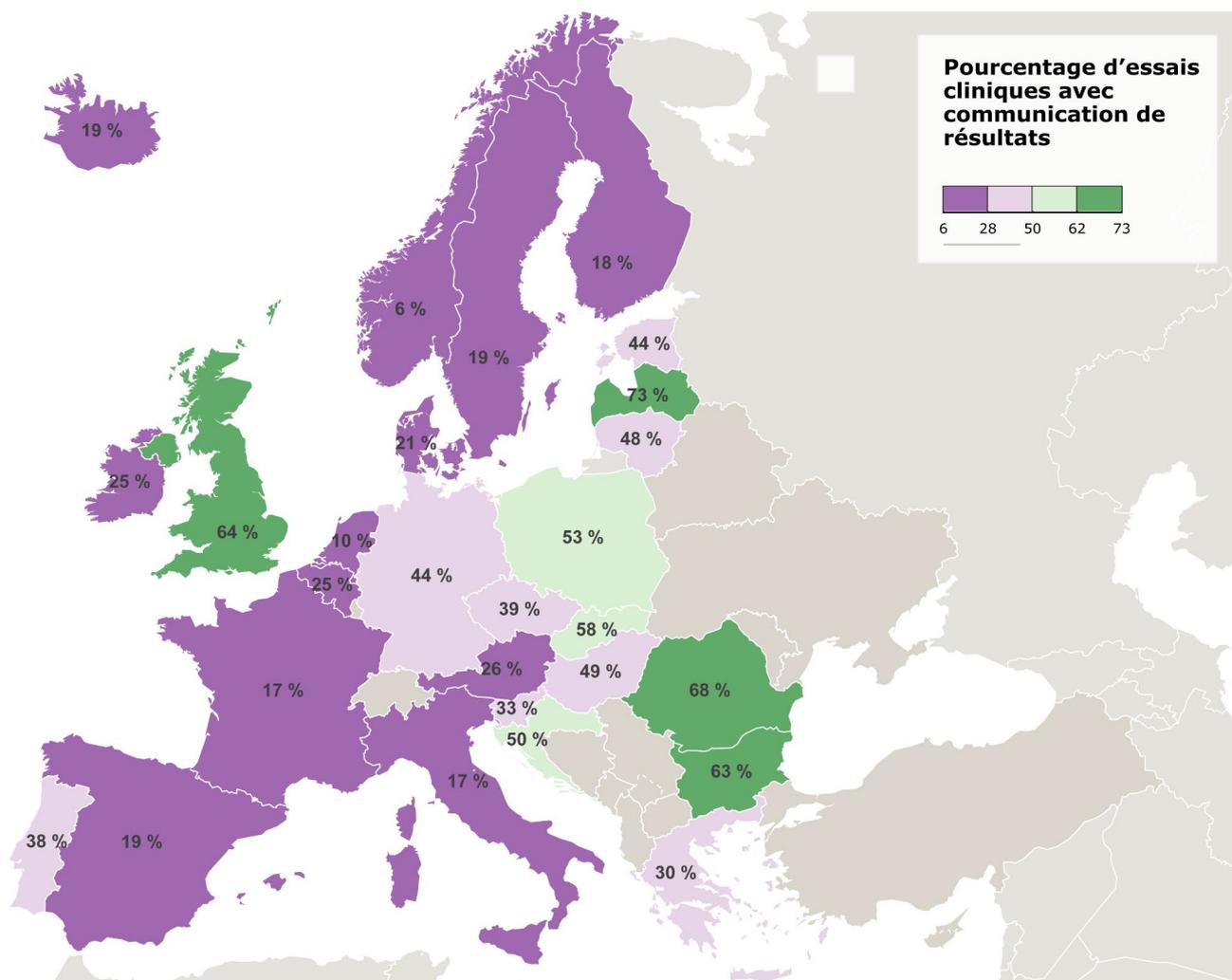
Source : Missing clinical trial data in Europe. Assessing and comparing the performance of national medicines agencies Paris (France), Amsterdam (NL), and Bristol (UK), 5 July 2021. https://transparency-france.org/wp-content/uploads/2021/07/TranspariMED-NCA-report_final_20210705.pdf

Nombre d'essais cliniques par pays



Données : TranspariMED. Crédits cartographiques : Comité pour la science ouverte. Licence CC BY.

Pourcentage d'essais cliniques ayant communiqué des résultats par pays²²



Données : TranspariMED. Crédits cartographiques : Comité pour la science ouverte. Licence CC BY.

²² Source des données : Missing clinical trial data in Europe. Assessing and comparing the performance of national medicines agencies Paris (France), Amsterdam (NL), and Bristol (UK), 5 July 2021. https://transparency-france.org/wp-content/uploads/2021/07/TranspariMED-NCA-report_final_20210705.pdf

Tableau d'indicateurs par pays relatifs aux essais cliniques en Europe (Source : TranspariMed)

Pays	Total CTAs (#)	Registration (%)	Results rep. (%)	Results missing (#)
Austria	4146	99%	26%	308
Belgium	5946	97%	25%	327
Bulgaria	2007	92%	63%	1
Croatia	401	100%	50%	1
Cyprus	5	0%	N/A	N/A
Czech Republic	4304	99%	39%	64
Denmark	4069	98%	21%	444
Estonia	1020	93%	44%	9
Finland	2533	99%	18%	240
France	5852	49%	17%	698
Germany	11517	93%	44%	554
Greece	1791	98%	30%	38
Hungary	4473	98%	49%	35
Iceland	133	97%	19%	17
Ireland	1169	94%	25%	61
Italy	7559	86%	17%	1221
Latvia	1079	99%	73%	0
Liechtenstein	0	N/A	N/A	N/A
Lithuania	1237	98%	48%	8
Luxembourg	8	33%	N/A	N/A
Malta	18	71%	N/A	N/A
Netherlands	5692	95%	10%	839
Norway	683	45%	6%	76
Poland	3242	61%	53%	11
Portugal	1591	98%	38%	13
Romania	239	17%	68%	0
Slovakia	1791	97%	58%	4
Slovenia	388	96%	33%	12
Spain	9566	96%	19%	884
Sweden	3893	97%	19%	351
UK	10975	96%	64%	0

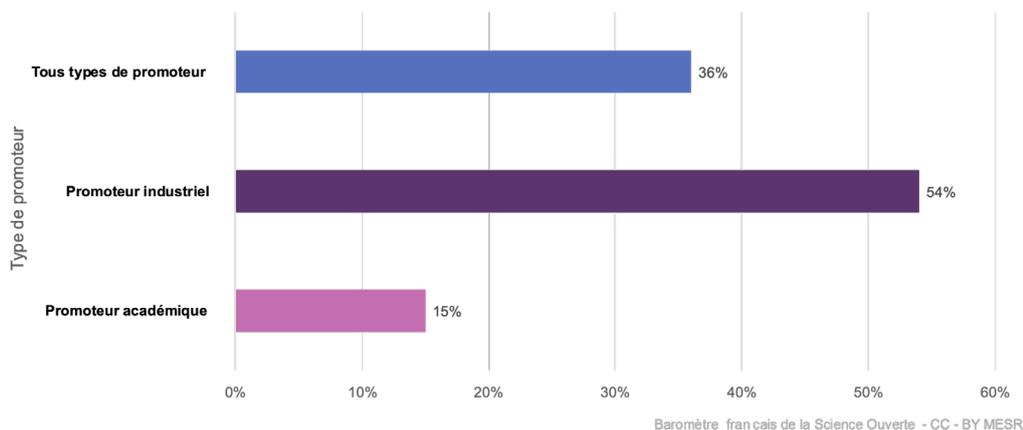
Légende de la table :

- Total CTAs (#) : Nombre total d'enregistrements d'essais cliniques (CTA = Clinical Trial Applications)
- Registration (%) : Pourcentage d'enregistrements d'essais cliniques enregistrés publiquement dans un registre
- Results rep. (%) : Pourcentage d'essais cliniques avec des résultats rendus publics
- Results missing (#) : Nombre de résultats d'essais cliniques manquants

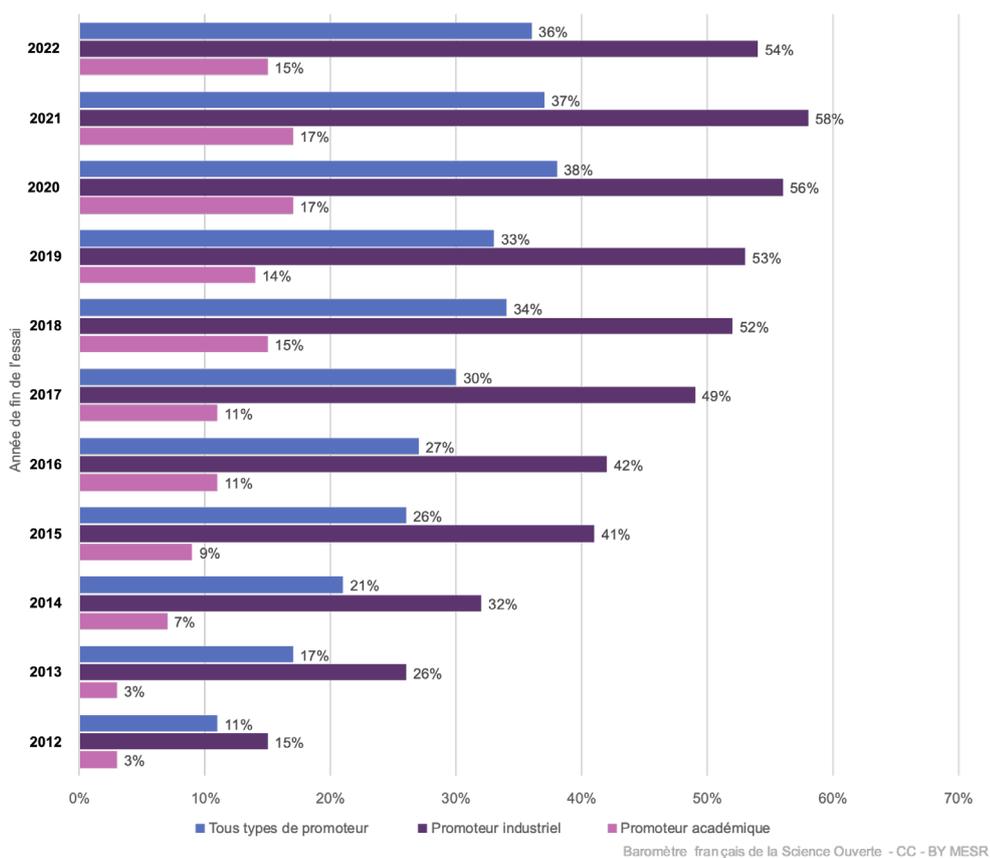
Annexe 1.2. Indicateurs nationaux issus du Baromètre de la science ouverte (en mai 2024)

Indicateurs 12 mois après la déclaration de fin de l'essai

Part d'essais cliniques enregistrés, terminés en 2022, ayant posté un résultat et/ou déclaré une publication scientifique dans l'année après la fin de l'essai clinique

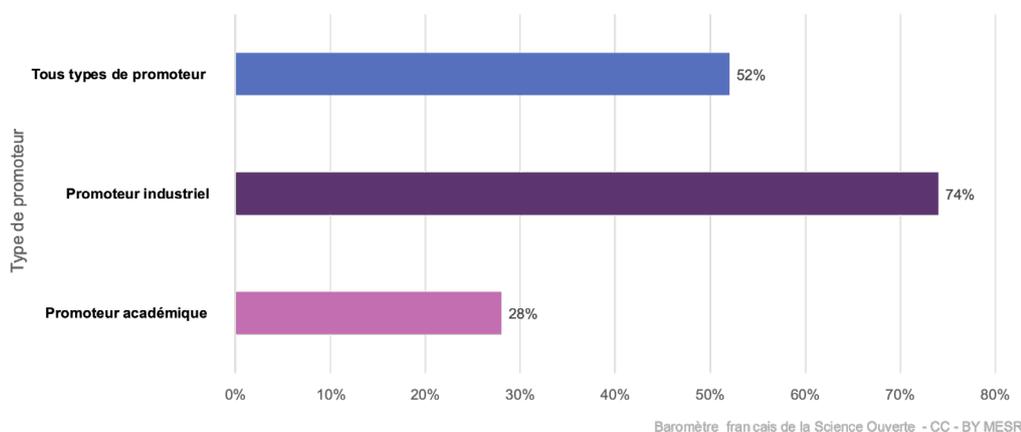


Part d'essais cliniques enregistrés et terminés ayant posté un résultat et/ou déclaré une publication scientifique dans l'année après la fin de l'essai clinique par année de fin

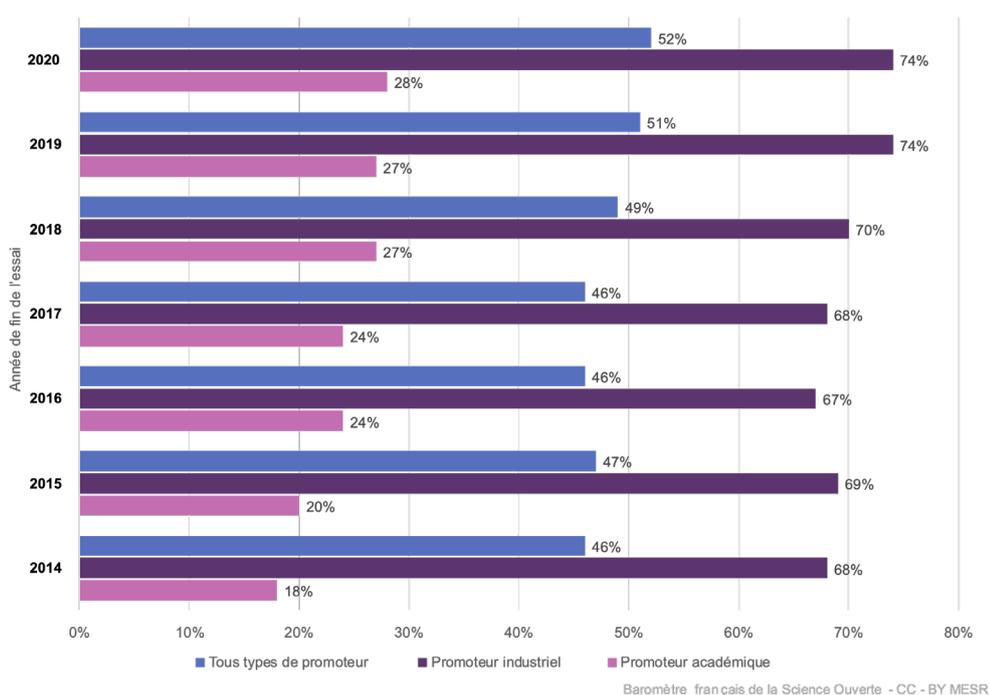


Indicateurs 36 mois après la déclaration de fin de l'essai

Part d'essais cliniques enregistrés, terminés en 2020, ayant posté un résultat et/ou déclaré une publication scientifique dans les 3 ans après la fin de l'essai clinique



Part d'essais cliniques enregistrés et terminés ayant posté un résultat et/ou déclaré une publication scientifique dans les 3 ans après la fin de l'essai clinique par année de fin



Annexe 2. *Vade-mecum* pour recenser les résultats des essais cliniques terminés

La communication des résultats des essais cliniques est un enjeu important d'intégrité scientifique, de santé publique et de bonne utilisation des financements de la recherche. Les résultats peuvent notamment être publiés dans une revue scientifique évaluée par les pairs, ou sous forme de pre-print, ou être postés dans un registre d'essais cliniques. Le Baromètre de la Science Ouverte (BSO) recense de façon automatique les résultats publiés ou postés. Ce vade-mecum donne une série de recommandations à destination des promoteurs pour améliorer la qualité du recensement des résultats des essais cliniques.

A/ Anticiper le recensement automatique

Afin de rendre les résultats faciles à trouver par le BSO, ils doivent apparaître dans les registres d'essais cliniques, par exemple grâce aux actions suivantes :

1^{ère} étape : poster systématiquement

Pour toute étude terminée, il faut poster les résultats sur le registre d'essai dans l'année qui suit la fin de l'essai.

2^e étape : inscrire le numéro d'enregistrement dans les résumés/abstracts

Pour toute publication des résultats d'une étude, faire figurer le numéro d'enregistrement (ex : NCT) dans le résumé/abstract pour que celui-ci soit détecté automatiquement et qu'un lien soit établi entre le registre et la publication.

B/ Recenser manuellement si besoin

Lorsqu'une publication n'a pas été détectée automatiquement par le registre, ce dernier doit être mis à jour manuellement par le promoteur, par exemple grâce aux actions suivantes :

1^{ère} étape : utiliser les numéros d'enregistrement dans votre base

Indiquer le numéro d'enregistrement (ex : NCT) de chaque étude dans les bases de données internes à votre établissement.

2^e étape : identifier toute publication des résultats

Identifier toute publication des résultats en différenciant la publication principale (analyse du critère de jugement principal sur l'effectif total de l'étude) de toute publication secondaire¹ (autre publication, parfois avant l'étude ou après l'étude) :

- Dans votre base de données interne
- Dans SIGAPS
- Dans Google Scholar en utilisant le numéro d'enregistrement (ex : NCT)
- En recherchant sur PubMed
- En contactant l'investigateur-coordonnateur ou le chef de projet

3^e étape : mettre le registre à jour

Dès lors qu'une publication est trouvée, la renseigner sur le registre, en mentionnant si possible la différence entre publication principale et publication secondaire.

Remarque

Si aucune publication principale n'est retrouvée, il est d'autant plus important de poster les résultats sur le registre. Le postage est obligatoire même en cas de publication dans une revue scientifique évaluée par les pairs ; le postage n'empêchant en aucun cas la publication (Cf. recommandations de l'ICJME²).

Pour aller plus loin

Cette procédure est inspirée de l'étude suivante : <https://www.researchsquare.com/article/rs-3782467/v1>. Vous pouvez la consulter pour obtenir les détails de la démarche.

¹ Les publications sous forme de pre-print sont prises en compte. En revanche, les productions scientifiques de type protocole et méthodologie, ainsi que les communications et abstracts dans le contexte de congrès scientifiques ne sont pas considérées comme des publications.

² <https://www.icmje.org/recommendations/>

Annexe 3. Cadre fixé par l'OMS en matière de registres d'essais cliniques

FIFTY-EIGHTH WORLD HEALTH ASSEMBLY (18 April 2005)²³

The Fifty-eighth World Health Assembly, Having considered the Mexico Statement on Health Research resulting from the Ministerial Summit on Health Research (Mexico City, 16-20 November 2004);

CALLS UPON the global scientific community, international partners, the private sector, civil society, and other relevant stakeholders to establish a voluntary platform to link clinical trials registers in order to ensure a single point of access and the unambiguous identification of trials with a view to enhancing access to information by patients, families, patient groups and others;

²³ https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58-REC1/english/A58_2005_REC1-en.pdf

Annexe 4. Déclaration d'Ottawa

Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health-related interventions: Ottawa statement

Référence : Krleza-Jerić K, Chan AW, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ*. 2005 Apr 23;330(7497):956-8.

A. Objective

The Ottawa Statement aims to establish internationally recognised principles for trial registration (Part 1) as well as their proposed operationalisation (Part 2).

B. Definitions

'Trial' refers to a prospective controlled or uncontrolled research study evaluating the effects of one or more health-related interventions assigned to human participants. For example, a trial may investigate interventions related to one or more of the following: prevention, health promotion, screening, diagnosis, treatment, rehabilitation, or organisation and financing of care. 'Intervention' refers to a deliberate act applied to an individual or group of individuals. Health-related interventions include but are not limited to the use of pharmaceuticals, biological products, surgery, procedures, radiation, devices, education, counselling, behaviour change, complementary health modalities, and management or economic policies.

'Registration' of a trial involves the assignment of a unique identification number; the recording and public release of protocol information; as well as the recording and public release of trial results. 'Protocol' refers to a document written before participant enrolment to describe the objectives, methodology, statistical analyses, organisation, and administrative details of a trial. 'International' refers to the applicability of the principles presented in this document to trials conducted in any country or countries worldwide. 'Sponsor' is defined as an individual, company, institution, or organisation that takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a trial. The sponsor does not actually conduct the investigation unless the sponsor is an investigator-sponsor. 'Principal investigator' is defined as the person responsible for the overall conduct of the trial

C. Rationale for international trial registration

C.1. Ethical rationale

C.1.1. Above all, international trial registration is necessary to fulfill ethical obligations to research participants. When members of the public agree to participate in trials, it is on the understanding that they are contributing to the global body of health-related knowledge. It is thus unethical to conduct human research without ensuring that valid descriptions of the study and its findings are publicly available.

C.1.2. Potential trial participants, care providers, researchers, institutional review boards/independent ethics committees (IRBs/IECs), and sponsors should have access to valid information about trials that have been previously performed.

C.1.3. Potential trial participants, care providers, researchers, IRBs/IECs, and sponsors should have access to valid information about trials that are currently open for enrolment. C.1.4. The availability of unbiased information about all initiated trials contributes to global open access to knowledge, which constitutes a public good.

C.2. Scientific rationale Public access to trial protocol information (as approved by the IRB/IEC) and results will help to:

C.2.1. Minimise known risks and potential harm arising from unnecessary exposure to previously tested interventions;

C.2.2. Accelerate research by making knowledge available about prior experiences with interventions;

C.2.3. Identify and deter unnecessary duplication of research and publications;

C.2.4. Identify and deter selective reporting of research (reporting biases);

C.2.5. Provide a means of comparing the original protocol upon which ethics approval was based with the study as it was carried out;

C.2.6. Enhance collaboration among researchers by informing them of ongoing trials.

D. Principles regarding the scope and nature of international trial registration

D.1. Types of trials to be registered Protocol information (D.4) and results (D.5) from all trials related to health or healthcare – regardless of topic, design, outcomes, or market status of interventions examined – should be registered and publicly available.

D.2. Elements of registration Registration of each trial comprises three distinct parts: obtaining an internationally unique identification number (D.3), registering the original protocol approved by the IRB/IEC along with subsequent amendments (D.4), and registering the trial results (D.5). A general time-line for registration is shown in the Figure.

D.3. Principles relating to unique identification number (Unique ID)

D.3.1. Assignment of Unique ID Every trial should have a Unique ID assigned by a single international source prior to participant enrolment. The Unique ID should be verifiable and have builtin error-detecting logic.

D.3.2. Application of Unique ID The Unique ID should appear on all trial documentation, including the consent form given to participants as well as subsequent presentations and publications.

D.4. Principles relating to protocol registration

D.4.1. Definition of protocol information to be registered Protocol information in the register should consist of (1) a minimum set of standardised, structured, key items from the protocol approved by the IRB/IEC (“minimum protocol items”); (2) the consent forms approved by the IRB/IEC; and (3) any subsequent protocol amendments. Protocol information from each of these components should be irreversibly recorded and dated at the time of submission to the register (D.4.2). The minimum protocol items registered should be sufficient to enable critical appraisal of trial methodology and statistical

analyses. Furthermore, the full protocol as approved by the IRB/IEC, and the data collection forms, should be available in the public domain to enable the interpretation of trial findings.

D.4.2. Timing of protocol registration Registration of the minimum protocol items and the consent forms should occur prior to enrolment of trial participants. Amendments to the registered protocol information should be dated and registered as they occur.

D.4.3. Timing of public access to registered protocol information The public should have cost-free access to the Unique ID, minimum protocol items, and consent forms prior to participant enrolment. Registered amendments should be made publicly available as they occur. The full protocol as approved by the IRB/IEC, and the data collection forms, should be made publicly available as soon as possible and no later than the date of completion of data analysis.

D.5. Principles relating to registration of trial results

D.5.1. Definition of trial results to be registered At a minimum, results for outcomes and analyses specified in the protocol (as approved by the IRB/IEC), as well as data on harms, should be registered regardless of whether or not they are published. If a trial is terminated prematurely, any available results should be registered along with the reason for termination. The summary results recorded for each outcome should be sufficient for valid interpretation, and should not enable identification of any individual trial participant to the public.

Full citations to trial publications should be registered as they become available. However, listing of study publications alone does not constitute adequate registration of results.

D.5.2. Timing of registration of trial results Trial results should be registered once the analyses are completed and verified.

D.5.3. Timing of public access to registered results Investigators should have sufficient time to publish their findings in a peerreviewed electronic or print forum before the registered results are released for public, free-of-charge access. Timely public access to results should ultimately be assured regardless of their publication status.

D.6. Organisation and language of registries

The source assigning the Unique ID can exist separately from the register or registers that contain protocol information and trial results. However, all three components (Unique ID, protocol information, trial results) must be crossreferenced. To facilitate efficient searching, multiple national or regional registers should be linked. Furthermore, registered information must be presented at least in English and also preferably in the major language(s) of the region where the main study site is located.

E. Responsibilities of involved parties

E.1. Sponsors The sponsor(s) of the trial has ultimate responsibility for obtaining the Unique ID (D.3) as well as for registering the protocol information (D.4) and results (D.5). The sponsor should also ensure that the full protocol as approved by the IRB/IEC, and the data collection forms, are made publicly available. When there are multiple sponsors, each sponsor is individually responsible for ensuring that these tasks are fulfilled.

E.2. Investigators

The principal investigator has a responsibility to ensure that the sponsor(s) obtains a Unique ID and registers his or her contact information, the protocol information (D.4),

and the trial results (D.5). Investigators also have the responsibility to perform analyses in a timely fashion and to submit the findings for publication in a peer-reviewed electronic or print forum.

E.3. Institutional review boards/independent ethics committees

IRBs/IECs have a responsibility to ensure that approved trials have a Unique ID; that minimum protocol items and consent forms, as approved by the board, are registered prior to participant enrolment; and that subsequent protocol amendments are reported and registered. They are also responsible for ensuring that the Unique ID appears on the consent form. Furthermore, they are responsible for encouraging the publication of trial results in a peer-reviewed electronic or print forum. When a trial receives approval from multiple IRBs/IECs, each board is responsible for ensuring that these tasks are fulfilled.

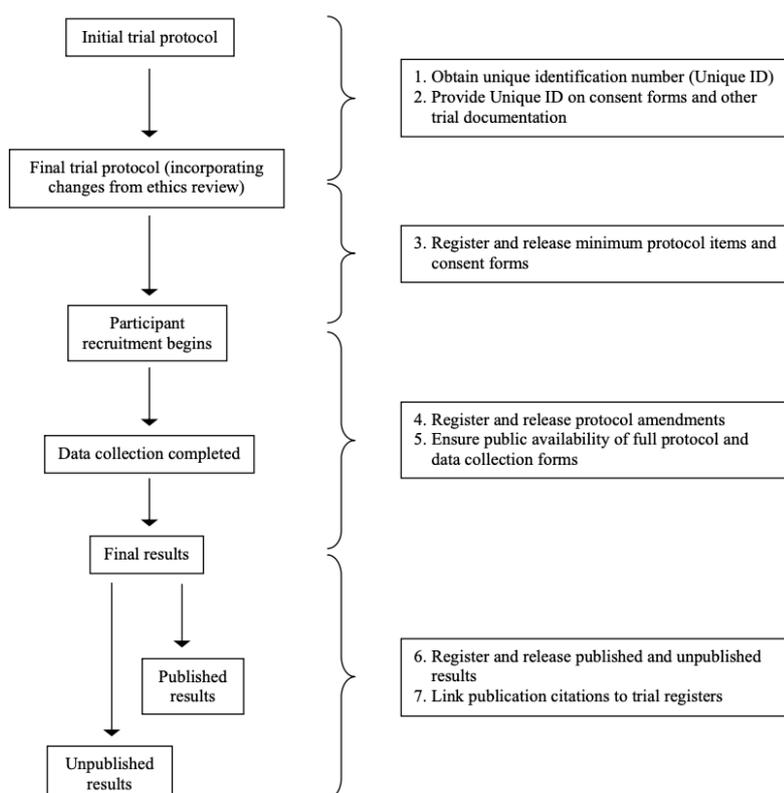
E.4. Journal editors

Journal editors have a responsibility to promote trial registration by requiring that any trial being considered for publication has a Unique ID, and to include the Unique ID in any resulting publication.

E.5. Policing and sanctions

Trial registration should be a legal requirement, with enforcement of meaningful sanctions against those found to be in violation.

General time-line for process of trial registration



Annexe 5. Déclaration d'Helsinki (64^e Assemblée générale de l'Association médicale mondiale, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013)

Deux items de la Déclaration d'Helsinki sont dédiés à l'enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats.

Référence :

<https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

35. Toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche.

36. Les chercheurs, auteurs, promoteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication et la dissémination des résultats de la recherche. Les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. Toutes les parties 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 doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication doit 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.

Annexe 6. Recommandations de l'ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors)

Référence : <https://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

The ICMJE's clinical trial registration policy is detailed in a series of editorials (see [News and Editorials](#) and [Editorials and FAQs](#)).

Briefly, the ICMJE requires, and recommends that all medical journal editors require, registration of clinical trials in a public trials registry at or before the time of first patient enrollment as a condition of consideration for publication. Editors requesting inclusion of their journal on the ICMJE website list of publications that follow [ICMJE guidance](#) should recognize that the listing implies enforcement by the journal of ICMJE's trial registration policy.

ICMJE uses the date trial registration materials were first submitted to a registry as the date of registration. When there is a substantial delay between the submission of registration materials and their posting at the trial registry, editors may inquire about the circumstances that led to the delay.

The ICMJE defines a clinical trial as any research project that prospectively assigns people or a group of people to an intervention, with or without concurrent comparison or control groups, to study the relationship between a health-related intervention and a health outcome. Health-related interventions are those used to modify a biomedical or health-related outcome; examples include drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, educational programs, dietary interventions, quality improvement interventions, and process-of-care changes. Health outcomes are any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. The ICMJE does not define the timing of first participant enrollment, but best practice dictates registration by the time of first participant consent.

The ICMJE accepts publicly accessible registration in any registry that is a primary register of the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<http://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-se>) that includes the minimum acceptable 24-item trial registration data set or in clinicaltrials.gov, which is a data provider to the WHO ICTRP. The ICMJE endorses these registries because they meet several criteria. They are accessible to the public at no charge, open to all prospective registrants, managed by a not-for-profit organization, have a mechanism to ensure the validity of the registration data, and are electronically searchable. An acceptable registry must include the minimum 24-item trial registration data set (<https://prsinfo.clinicaltrials.gov/trainTrainer/WHO-ICMJE-ClinTrialsgov-Cross-Ref.pdf> or <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/trainTrainer/WHO-ICMJE-ClinTrialsgov-Cross-Ref.pdf> or www.who.int/clinical-trials-registry-platform) at the time of registration and before enrollment of the first participant.

The ICMJE considers inadequate trial registrations missing any of the 24 data fields, those that have fields that contain uninformative information, or registrations that are not

made publicly accessible such as phase I trials submitted to the CTIS (Clinical Trials Information System) and trials of devices for which the information is placed in a “lock box.” In order to comply with ICMJE policy, investigators registering trials of devices at ClinicalTrials.gov must “opt out” of the lock box by electing public posting prior to device approval. Approval to conduct a study from an independent local, regional, or national review body (e.g., ethics committee, institutional review board) does not fulfill the ICMJE requirement for prospective clinical trial registration. Although not a required item, the ICMJE encourages authors to include a statement that indicates that the results have not yet been published in a peer-reviewed journal, and to update the registration with the full journal citation when the results are published.

The purpose of clinical trial registration is to prevent selective publication and selective reporting of research outcomes, to prevent unnecessary duplication of research effort, to help patients and the public know what trials are planned or ongoing into which they might want to enroll, and to help give ethics review boards considering approval of new studies a view of similar work and data relevant to the research they are considering. Retrospective registration, for example at the time of manuscript submission, meets none of these purposes. Those purposes apply also to research with alternative designs, for example observational studies. For that reason, the ICMJE encourages registration of research with non-trial designs, but because the exposure or intervention in non-trial research is not dictated by the researchers, the ICMJE does not require it.

Secondary data analyses of primary (parent) clinical trials should not be registered as separate clinical trials, but instead should reference the trial registration number of the primary trial.

The ICMJE expects authors to ensure that they have met the requirements of their funding and regulatory agencies regarding aggregate clinical trial results reporting in clinical trial registries. It is the authors', and not the journal editors', responsibility to explain any discrepancies between results reported in registries and journal publications. The ICMJE will not consider as prior publication the posting of trial results in any registry that meets the above criteria if results are limited to a brief structured abstract or tables (to include trial participants enrolled, baseline characteristics, primary and secondary outcomes, and adverse events).

The ICMJE recommends that journals publish the trial registration number at the end of the abstract. The ICMJE also recommends that, whenever a registration number is available, authors list this number the first time they use a trial acronym to refer either to the trial they are reporting or to other trials that they mention in the manuscript.

Editors may consider whether the circumstances involved in a failure to appropriately register a clinical trial were likely to have been intended to or resulted in biased reporting. Because of the importance of prospective trial registration, if an exception to this policy is made, trials must be registered and the authors should indicate in the publication when registration was completed and why it was delayed. Editors should publish a statement indicating why an exception was allowed. The ICMJE emphasizes that such exceptions should be rare, and that authors failing to prospectively register a trial risk its inadmissibility to our journals.

Annexe 7. WHO Joint statement on public disclosure of results from clinical trials

Référence :

<https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>

Joint statement

The current 2013 Declaration of Helsinki states that “Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.” and that “Researchers have a duty to make publicly available the results of their research Negative and inconclusive as well as positive results must be published or otherwise made publicly available”. In addition to the ethical imperative, poor allocation of resources for product development and financing of available interventions, and suboptimal regulatory and public health recommendations may occur where decisions are based on only a subset of all completed clinical trials.

The signatories of this joint statement affirm that the prospective registration and timely public disclosure of results from all clinical trials is of critical scientific and ethical importance. Furthermore, timely results disclosure reduces waste in research, increases value and efficiency in use of funds and reduces reporting bias, which should lead to better decision-making in health.

Within 12 months of becoming a signatory of this statement, we each pledge to develop and implement a policy with mandated timeframes for prospective registration and public disclosure of the results of clinical trials that we fund, co-fund, sponsor or support. We each agree to monitor registration and endorse the development of systems to monitor results reporting on an ongoing basis. We agree to share challenges and progress in the monitoring of these policies. We agree that transparency is important and therefore the outputs from the monitoring process will be publicly available.

Benefits and costs of requiring public disclosure of results

The benefits of implementing and monitoring policies on public disclosure of results relate to access to more complete information about the results of clinical trials. The benefits are summarised below.

- The current bias in the reporting of results will be reduced allowing for more informed decisions in the following areas:
 - Licensure/marketing authorization (including risk-benefit assessments),
 - Public health policy recommendation on use (including cost-effectiveness), and
 - Financing decisions by public procurement bodies, and multilateral agencies
 - Optimal implementation and delivery
 - Individual treatment choices by doctors and patients

- Research funding allocation will be more efficient (avoiding the current situation, whereby funds may be allocated to answer scientific questions that have already been answered in unreported clinical trials, and waste occurs because learning from previous trials cannot be taken into account in design of current trials)
- The development of interventions will be more efficient
- Ethical requirements for dissemination of information will be met, potentially increasing trust of trial participants in the utility of clinical research
- The scientific state-of-the-art will be based on a more complete cross-section of clinical trial data; in particular the many negative clinical trials will be more available for assessments.

A further benefit is that doctors, professional bodies and the general public will be able to access the results from a larger proportion of clinical trials.

Finally patients seeking enrollment in clinical trials will be able to access results from previously completed clinical trials in their area, as they make decisions on which clinical trials they may wish to seek enrollment into.

There will be modest costs associated with public disclosure of clinical trial results. The costs of disseminating the results of research are a minor component of the overall costs of conducting such research, and results reporting is an essential component of the research enterprise. The resource allocation, public health and scientific benefits - together with the need to meet ethical imperatives - far outweigh the costs.

Proposed common elements of agencies' policies on results reporting

Principles that could be included in harmonized policies on results reporting include the following:

Registration of clinical trials

Before any clinical trial is initiated (at any Phase) its details must be registered in a publicly available, free to access, searchable clinical trial registry complying with WHO's international agreed standards (www.who.int/ictrp). The clinical trial registry entry must be made before the first subject receives the first medical intervention in the trial (or as soon as possible afterwards). Clinical trial registry records should be updated as necessary to include final enrolment numbers achieved, and the date of primary study completion (defined as the last data collection timepoint for the last subject for the primary outcome measure). If clinical trials are terminated, their status should be updated to note the date of termination, and to report the numbers enrolled up to the date of termination.

Completeness and accuracy of the clinical trial registry records can be a limiting factor for use of information from the registries, and it is encouraged that care is taken to ensure good quality registry entries.

Reporting timeframes for clinical trials

We jointly agree that summary results of clinical trials should be made publicly available in a timely manner following primary study completion. There are two main modalities for this to occur. By posting to the results section of the clinical trial registry and by journal publication. We will work towards a timeframe of 12 months from primary study completion (the last visit of the last subject for collection of data on the primary outcome) as the global norm for summary results disclosure. As timelines for publication in a journal are not fully within the control of the sponsor or investigator, this joint

statement focuses on use of registries – such as clinicaltrials.gov and EU-CTR - to meet this results disclosure expectation. Publication in a journal is also an expectation, with an indicative timeframe of 24 months from study completion to allow for peer review etc. Access to a sufficiently detailed clinical trial protocol is necessary in order to be able to interpret summary results. Therefore, we also encourage development of requirements that the protocols are made publicly available no later than the time of the summary results disclosure as part of the clinical trial registry summary results information (including amendments approved by ethics committees/institutional review boards, and either as uploaded electronic document formats such as pdfs or links to the pdf).

At the time of the initial grant submission, the plan for public disclosure of results should be included, including specific time bound commitments. Reasonable funds to enable compliance with these considerations is a cost eligible item in clinical trial budgets.

Trial ID in clinical trial publication

The Trial ID or registry identifier code/number should be included in all publications of clinical trials, and should be provided as part of the abstract to PubMed and other bibliographic search databases for easy linking of trial related publications with clinical trial registry site records. This is essential for linking journal publications with registry records.

Registration and reporting of past trials

Reporting of previous trials realises the value of funding; therefore the contribution made from reporting previous trials, whatever their results, will be considered in the assessment of a funding proposal. When a PI applies for new funding, they may be asked to provide a list of all previous trials on which they were PI within a specified timeframe and their reporting status, with an explanation where trials have remained unreported.

A note on sharing of individual participants' data

As trials are registered, this sets a basis for development of IPD sharing. The benefit of sharing individual participants' data (IPD) and the facilitation of research through greater access to primary datasets is a principle which we consider important. This statement is not directed towards sharing of IPD. However, we are all actively engaged with initiatives related to IPD sharing, and support sharing of health research datasets whenever appropriate. We will continue to engage with partners in support of an enabling environment to allow data sharing to maximise the value of health research data. We will support activities that enable the development of explicit ethical and legal frameworks that govern data collection and use and enable development of international norms and standards for sharing of IPD from clinical trials.

A note on open access policies

We are all supporters of open access policies, and consider that publications describing clinical trial results should be open access from the date of publication, wherever possible. Open access fees should be included in clinical trial budget requests, if necessary.

A note on the scope of this statement

While this statement focuses on clinical trials, transparency and reduction of waste and reporting bias are important for other types of research including public health

intervention studies, observational studies, implementation research and pre-clinical studies of experimental therapeutics and preventives.

We encourage formative work on development of possible transparency frameworks for these types of research, including how best to develop registries that publicly disclose research studies in the above categories.

Annexe 8. Règlements européens sur les essais cliniques et sur les dispositifs médicaux

Sur les essais cliniques relatifs au médicament

Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA relevance

Référence

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>

Considérant 37 : « Afin de permettre aux patients d'évaluer les possibilités de participation à un essai clinique et à l'État membre concerné de contrôler efficacement un tel essai, son lancement, la fin du recrutement des participants et la fin de l'essai devraient être notifiés. Conformément aux normes internationales, les résultats d'un essai clinique devraient être transmis dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai.»

Considérant 67 : « Afin d'assurer un degré de transparence suffisant dans les essais cliniques, cette base de données de l'Union devrait contenir toutes les informations utiles concernant l'essai clinique qui ont été transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union. Il convient que la base de données de l'Union soit accessible au public et que les données y soient présentées sous un format permettant aisément d'y rechercher des informations, que les données et les documents afférents soient reliés au moyen du numéro UE d'essai et de liens hypertextes, en associant par exemple, pour un essai clinique, le résumé, le résumé destiné à une personne profane, le protocole et le rapport d'étude clinique, ainsi que les données issues d'autres essais cliniques ayant utilisé le même médicament expérimental. Il convient, avant de procéder à tout essai clinique, de l'enregistrer dans la base de données de l'Union. En règle générale, les dates de début et de fin du recrutement des participants devraient également figurer dans la base de données de l'Union. Aucune donnée à caractère personnel relative aux participants à un essai clinique ne devrait être enregistrée dans la base de données de l'Union. Les informations contenues dans la base de données de l'Union devraient être publiques, sauf si, pour des raisons particulières, une information ne doit pas être publiée dans le but de sauvegarder le droit à la vie privée et le droit à la protection des données personnelles consacrés par les articles 7 et 8 de la charte. Les informations publiques contenues dans la base de données de l'Union devraient contribuer à la protection de la santé publique et favoriser la capacité d'innovation de la recherche médicale européenne, étant entendu qu'il y a lieu de préserver les intérêts économiques légitimes des promoteurs. »

Article 37 - Fin, arrêt temporaire et arrêt anticipé d'un essai clinique et transmission des résultats

« (...)4. Quels que soient les résultats d'un essai clinique, dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique dans tous les États membres concernés, le promoteur

transmet un résumé des résultats de l'essai clinique à la base de données de l'Union. Le contenu de ce résumé figure à l'annexe IV.

Il est accompagné d'un résumé écrit d'une manière compréhensible pour les personnes profanes. Le contenu de ce résumé figure à l'annexe V.

Toutefois, si, pour des raisons scientifiques détaillées dans le protocole, il est impossible de transmettre un résumé des résultats dans un délai d'un an, ce résumé est communiqué dès qu'il est disponible. Dans ce cas, le protocole précisera la date de transmission des résultats accompagnée d'une justification.

Outre le résumé des résultats, lorsque l'essai clinique a été mené dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour un médicament expérimental, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché transmet à la base de données de l'Union le rapport d'étude clinique dans un délai de trente jours après la date à laquelle l'autorisation de mise sur le marché a été accordée, la procédure relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché a été achevée ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché a retiré la demande.

Pour les cas où le promoteur décide librement de partager des données brutes, la Commission fournit des orientations concernant le format et les modalités de partage de ces données. »

« (...) 8. Sans préjudice du paragraphe 4, si le protocole de l'essai clinique prévoit une analyse intermédiaire des données avant la fin de l'essai clinique et si les résultats de cet essai sont disponibles, ces derniers sont transmis sous la forme d'un résumé à la base de données de l'Union dans un délai d'un an à compter de la date de l'analyse intermédiaire des données. »

ANNEXE IV - CONTENU DU RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE

Le résumé des résultats de l'essai clinique contient des informations sur les éléments suivants:

A. INFORMATIONS RELATIVES À L'ESSAI CLINIQUE

1. Identification de l'essai clinique (y compris le titre de l'essai et le numéro de protocole).
2. Éléments d'identification (y compris le numéro UE d'essai, d'autres éléments d'identification).
3. Informations détaillées sur le promoteur (y compris les points de contact scientifiques et publics).
4. Informations réglementaires détaillées en matière pédiatrique (y compris des informations indiquant si l'essai clinique s'inscrit dans un plan d'investigation pédiatrique).
5. Stade de l'analyse des résultats (y compris des informations concernant la date de l'analyse intermédiaire des données, le stade intermédiaire ou final de l'analyse, la date de fin de l'ensemble de l'essai clinique). Pour les essais cliniques qui reproduisent des études relatives à des médicaments expérimentaux déjà autorisés et utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, le résumé des résultats devrait également indiquer les problèmes relevés dans les résultats globaux de l'essai clinique concernant les aspects pertinents de l'efficacité du médicament.

6. Informations générales relatives à l'essai clinique (y compris des informations sur les objectifs principaux de l'essai, la conception de l'essai, le contexte scientifique et l'explication de la logique de l'essai; la date de début de l'essai, les mesures prises pour la protection des participants, le traitement de base, et les méthodes statistiques employées).

7. Population des participants aux essais (y compris des informations sur le nombre exact de participants inclus dans l'essai clinique dans l'État membre concerné, dans l'Union et dans les pays tiers; la répartition par groupes d'âge et par sexe).

B. CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS

1. Recrutement (y compris des informations concernant le nombre de participants sélectionnés, recrutés et retirés; les critères d'inclusion et de non-inclusion; les modalités de la randomisation et de la procédure d'insu; les médicaments expérimentaux utilisés).

2. Période de présélection.

3. Période de post-sélection.

C. CARACTÉRISTIQUES DE BASE

1. Caractéristiques de base relatives à l'âge (obligatoire).

2. Caractéristiques de base relatives au sexe (obligatoire).

3. Caractéristiques de base (facultatif), étude des caractéristiques spécifiques.

D. CRITÈRES D'ÉVALUATION

1. Définitions des critères d'évaluation (1)

2. Critère d'évaluation #1

Analyses statistiques

3. Critère d'évaluation #2

Analyses statistiques

E. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

1. Informations sur les événements indésirables.

2. Groupe de rapport sur les événements indésirables.

3. Événement indésirable grave.

4. Événement indésirable non grave.

F. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

1. Modifications substantielles globales.

2. Interruptions et reprises globales.

3. Limitations, sources de biais et d'imprécisions potentielles, et restrictions.

4. Déclaration de la partie qui présente les informations en ce qui concerne l'exactitude des informations présentées.

(1) Des informations sont fournies pour autant de critère d'évaluation que ceux définis par le protocole

Sur les dispositifs médicaux

Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (Text with EEA relevance.)

Référence

<https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj?uri=CELEX:32017R0745>

Considérant 70 : « Le promoteur d'une investigation clinique devrait transmettre un résumé des résultats de l'investigation clinique qui soit aisément compréhensible par l'utilisateur auquel le dispositif est destiné en même temps que le rapport sur l'investigation clinique, le cas échéant, dans les délais prévus par le présent règlement. Lorsqu'il n'est pas possible, pour des raisons scientifiques, de transmettre le résumé des résultats dans les délais prévus, le promoteur devrait le justifier et préciser quand les résultats seront transmis. »

Article 77 : "5. Quel que soit le résultat de l'investigation clinique, dans l'année suivant la fin de l'investigation clinique ou dans un délai de trois mois suivant l'arrêt anticipé ou l'interruption temporaire, le promoteur transmet aux États membres dans lesquels une investigation clinique était en cours, le rapport sur l'investigation clinique visé à l'annexe XV, chapitre I, section 2.8, et chapitre III, section 7. Le rapport sur l'investigation clinique est accompagné d'un résumé rédigé en des termes aisément compréhensibles par l'utilisateur auquel le dispositif est destiné. Le rapport et le résumé sont transmis par le promoteur via le système électronique visé à l'article 73. Lorsque, pour des raisons scientifiques, le rapport sur l'investigation clinique ne peut être transmis dans un délai d'un an après la fin de l'investigation, il l'est dès qu'il est disponible. Dans ce cas, le protocole d'investigation clinique visé à l'annexe XV, chapitre II, section 3, précise la date à laquelle les résultats de l'investigation clinique seront disponibles, accompagnée d'une justification.

6. La Commission établit des lignes directrices concernant le contenu et la structure du résumé du rapport sur l'investigation clinique. En outre, la Commission peut établir des lignes directrices concernant le format et les modalités de partage des données brutes pour les cas où le promoteur décide librement de partager de telles données. Ces lignes directrices peuvent s'appuyer, en les adaptant, dans la mesure du possible, sur des lignes directrices existantes en matière de partage de données brutes dans le cadre des investigations cliniques.

7. Le résumé et le rapport sur l'investigation clinique visés au paragraphe 5 du présent article deviennent accessibles pour le public via le système électronique visé à l'article 73, au plus tard lorsque le dispositif est enregistré conformément à l'article 29 et avant qu'il soit mis sur le marché. En cas d'arrêt anticipé ou d'interruption temporaire, le résumé et le rapport deviennent accessibles pour le public immédiatement après leur transmission. Si le dispositif n'est pas enregistré conformément à l'article 29 dans un délai d'un an après que le résumé et le rapport ont été introduits dans le système électronique conformément au paragraphe 5 du présent article, ceux-ci deviennent accessibles pour le public à ce moment-là. »

Annexe 9. Cadre relatif à l'intégrité scientifique

Documents de référence sur l'intégrité scientifique, et extraits relatifs à la communication des résultats de la recherche.

Code de la recherche

Référence :

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006071190/

Article L211-2 : Définition des exigences de l'intégrité scientifique "visant à garantir leur [travaux de recherche] caractère honnête et scientifiquement rigoureux et à consolider le lien de confiance avec la société. L'intégrité scientifique contribue à garantir l'impartialité des recherches et l'objectivité de leurs résultats."

La partie réglementaire du Code de la recherche, article D211-2 : introduit l'obligation pour les établissements publics contribuant au service public de la recherche et les fondations reconnues d'utilité publique ayant pour activité principale la recherche publique :

- De veiller "à ce que les travaux de recherche qu'ils conduisent ou auxquels ils participent respectent les exigences de l'intégrité scientifique",
- De promouvoir "la diffusion des publications en accès ouvert et la mise à disposition des méthodes, protocoles, données et codes sources associées aux résultats de la recherche",
- De définir "les conditions de conservation, de communication et de réutilisation des résultats bruts des travaux scientifiques menés en leur sein."

Décret n° 2021-882 du 1er juillet 2021 fixant la liste des établissements publics dont les statuts prévoient une mission de recherche :

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043742033> et Décret n° 2021-1135 du 30 août 2021 modifiant le décret no 2021-882 :

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044000628>

Ces deux textes rappellent que sont notamment concernés les universités et autres EPSCP, les organismes de recherche (ESPT, EPIC) mais également les établissements publics de santé.

The European Code of Conduct for Research Integrity (ALLEA, 2023)

Références :

<https://allea.org/wp-content/uploads/2023/06/European-Code-of-Conduct-Revised-Edition-2023.pdf>

https://www.allea.org/wp-content/uploads/2018/01/FR_ALLEA_Code_de_conduite_europeen_pour_lintegrite_en_recherche.pdf (traduction française de 2018)

Publié en 2011, le Code de conduite européen pour l'intégrité de la recherche est le texte cadre des bonnes pratiques en matière d'intégrité scientifique et propose une nomenclature des manquements à l'intégrité scientifique. Sa dernière édition, révisée, a été publiée en 2023. La Commission européenne reconnaît le Code de conduite européen comme le document de référence en matière d'intégrité de la recherche pour tous les projets de recherche financés par l'UE.

Le code mentionne les 4 piliers de l'intégrité scientifique :

- **Fiabilité**, autrement dit garantir la qualité de la recherche, qui transparaît dans la conception, la méthodologie, l'analyse et l'utilisation des ressources.
- **Honnêteté**, autrement dit élaborer, entreprendre, évaluer, déclarer et faire connaître la recherche d'une manière transparente, juste, complète et objective.
- **Respect** envers les collègues, les participants à la recherche, la société, les écosystèmes, l'héritage culturel et l'environnement.
- **Responsabilité** assumée pour les activités de recherche, de l'idée à la publication, leur gestion et leur organisation, pour la formation, la supervision et le mentorat, et pour les implications plus générales de la recherche.

Le code ne s'applique pas qu'aux chercheurs individuellement mais souligne la responsabilité de toutes les parties concernées : "Les *chercheurs*, les académies, les sociétés savantes, les organismes de financement, les organismes de recherche publics et privés, les responsables de publications scientifiques et les autres organismes concernés assument chacun une responsabilité spécifique dans le respect et la promotion de ces pratiques et des principes sur lesquels elles reposent."

Cette responsabilité s'applique à la diffusion des résultats, y compris négatifs : "**Les auteurs et les éditeurs** considèrent **les résultats négatifs** comme étant **tout aussi valables** que les conclusions positives à des fins de **publication et de diffusion**."

En conséquence, la liste des manquements à l'intégrité scientifique met l'accent sur certaines pratiques inacceptables en matière de diffusion des résultats de la recherche :

- Permettre aux bailleurs de fonds, sponsors ou autres acteurs de compromettre l'indépendance lors du processus de recherche ou de la déclaration des résultats en introduisant ou en favorisant des biais.
- **S'abstenir de publier les résultats de la recherche sans justification valable.**
- Citer de manière sélective ou inexacte.

Intégrité scientifique dans le Règlement européen du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain

S'agissant du non-respect du [règlement européen du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain](#), à propos de la publication des résultats des essais cliniques de cette catégorie :

- L'absence de conformité avec la réglementation est également considérée comme un manquement à l'intégrité scientifique, par analogie au manquement : "violation, abus ou non-respect des lois ou protocoles éthiques".
- Le code de conduite européen rappelle, en effet, la recommandation suivante : "les chercheurs, les institutions et les organismes de recherche se conforment aux réglementations, codes et aux règles qui leur sont applicables."

Annexe 10. Lexique relatif aux essais cliniques et à leur postage dans les registres

* Cette définition est reprise du lexique disponible ici : <https://notre-recherche-clinique.fr/lexique/>.

ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*

Les missions de l'ANSM sont d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

Sa compétence s'applique aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits biologiques, aux produits cosmétiques et de tatouage et aux autres produits de santé.

Elle a la responsabilité de délivrer aux promoteurs les autorisations pour tous les essais cliniques interventionnels qui comportent une intervention possiblement à risque sur la personne, non justifiée par sa prise en charge habituelle. Cela concerne les essais cliniques interventionnels sur les médicaments, les dispositifs médicaux, les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les produits biologiques ainsi que les essais cliniques ne portant pas sur des produits de santé se déroulant en France. L'agence peut demander des informations complémentaires ou des modifications des protocoles des essais.

L'ANSM est l'autorité compétente en matière d'essais cliniques conduits en France. Elle peut suspendre ou arrêter un essai à tout moment.

Investigateur*

L'investigateur d'un essai clinique est un professionnel de santé qui dirige et surveille sa réalisation, il doit justifier d'une expérience appropriée dans la conduite des essais cliniques. Lorsque l'essai est conduit sur plusieurs lieux en France, un *investigateur coordonnateur* est désigné par le promoteur. Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur responsable de l'équipe est dénommé *investigateur principal*. Le Comité de Protection des Personnes (CPP) s'assure de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de la recherche.

Comité de Protection des Personnes (CPP)*

Les comités de protection des personnes sont des structures indépendantes, constituées à part égale de membres du domaine médico-scientifique (18) et de la société civile (18). Ils sont agréés par le ministère en charge de la santé. Leur composition est établie de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences. Chaque membre de CPP doit déclarer ses liens ou l'absence de liens directs ou indirects avec les promoteurs et les investigateurs de l'essai. Les membres exercent leur activité en tant que bénévoles.

Leur mission est de veiller, par l'analyse soigneuse des dossiers de recherche et des informations données aux personnes avant leur inclusion dans un essai, à la sécurité des personnes qui participeront à la recherche, au bien-fondé et à la pertinence de celle-ci et au respect de la législation sur la recherche en France. Les dossiers à analyser sont répartis entre les 39 CPP selon un mode aléatoire. Le comité qui évaluera le projet est tiré au sort parmi les comités disponibles dans les meilleurs délais et disposant de la compétence nécessaire à l'examen du projet.

Un avis favorable d'un CPP est obligatoire avant de débiter une recherche clinique.

Date de fin de l'essai - Last patient, last visit

En Europe, la fin de l'essai est précisée par le règlement européen sur les essais cliniques de médicaments N°536/2014. La fin d'étude est définie comme la dernière visite du dernier patient dans l'étude (Last patient, last visit - LPLV) ou un point plus tardif défini dans le protocole. Les règles en ce qui concerne la publication des résultats sur les registres sont, pour l'Europe (CTIS), au maximum 1 an après la fin de l'essai.

Au niveau international (déclaration de l'OMS, FDA Amendments Act), la fin d'étude est définie comme la dernière visite du dernier patient dans l'étude (Last patient, last visit - LPLV) pour le critère de jugement principal.

Essai clinique

Toutes ces définitions ont pour point commun de ne pas se limiter aux seuls essais de médicament.

- Définition du règlement européen²⁴ : "un essai clinique remplissant l'une des conditions suivantes :
 1. L'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné ;
 2. La décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ;
 3. Outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants ;"
- Définition de l'OMS : "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."
- Définition de l'ICJME : "The ICMJE defines a clinical trial as any research project that prospectively assigns people or a group of people to an intervention, with or without concurrent comparison or control groups, to study the relationship between a health-related intervention and a health outcome. Health-related interventions are those used to modify a biomedical or health-related outcome; examples include drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, educational programs, dietary interventions, quality improvement interventions, and process-of-care changes. Health outcomes are any biomedical or health

²⁴ Définition du règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events.”.

- Définition des NIH : “Clinical trial” is defined in Section 102(b) of the revised IRB regulations (<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/index.html>) as: “a research study in which one or more human subjects are prospectively assigned to one or more interventions (which may include placebo or other control) to evaluate the effects of the interventions on biomedical or behavioral health-related outcomes.”

Postage des résultats ("*posting of summary results*")

En anglais, le postage des résultats est appelé “posting of summary results”. Il s’agit de la communication structurée des résultats des essais cliniques dans les registres publics d’essais cliniques. La structure et les contenus sont définis par l’annexe IV du règlement européen sur les essais cliniques. ClinicalTrials.gov propose des modèles pour le postage qui sont reconnus.

Promoteur*

Le promoteur est la personne physique, la société ou l’institution qui prend l’initiative d’un essai clinique, qui en assure la gestion et en assume les responsabilités et le financement. En pratique, le promoteur est responsable de toute l’organisation, de la mise en place, du suivi de l’essai clinique : choisir l’investigateur, recruter des ARC contrôleurs de qualité, obtenir l’avis favorable du comité de protection des personnes et l’autorisation de l’autorité compétente le cas échéant, contracter une assurance et déclarer à l’autorité compétente les éventuels événements indésirables survenus au cours de la recherche.

Recherche impliquant la personne humaine (RIPH)*

Article L.1121-1 du code de la santé publique. Les recherches organisées et pratiquées sur l’être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont désignées sous le terme « recherche impliquant la personne humaine ».

Il existe 3 catégories de recherche impliquant la personne humaine :

- Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle,
- Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l’ANSM,
- Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

Annexe 11. Modèles de postage des résultats

Modèles proposés par *ClinicalTrials.gov*

Dans *ClinicalTrials.gov*, le postage des résultats doit être réalisé en suivant des modèles prédéfinis et une description très précises des éléments à poster. Ces éléments peuvent être considérés comme des standards de fait, élaborés, reconnus et pratiqués par la communauté scientifique mondiale.

Référence : <https://clinicaltrials.gov/submit-studies/prs-help/support-training-materials>

1. Participant flow Data Preparation Checklist

[Participant Flow Template](#)

Exemple numéro 1 : première page du "Participant flow Data Preparation Checklist".

More details available in the Results Data Element Definitions.

April 2017

<i>Participant Flow Template</i>		<i>ClinicalTrials.gov</i>		
Recruitment Details				
[*] Pre-assignment Details				
Period ①				
* Period Title	Overall Study	①		
* Arm/Group Title				
*§ Arm/Group Description	②			
	Number of Participants	Number of Participants	Number of Participants	
	④	④	④	
* Started				
[*] Milestone Title				
[*] Milestone Title				
[*] Milestone Title				
* Completed				
Not Completed	<i>(automatically calculated)</i>			
Reason Not Completed Type ③				
[*] Adverse Event				
[*] Death				
[*] Lack of Efficacy				
[*] Lost to Follow-up				
[*] Physician Decision				
[*] Pregnancy				
[*] Protocol Violation				
[*] Withdrawal by Subject				
[*] Other Reason				
[*] Other Reason				
[*] Other Reason				

* Required

*§ Required if Primary Completion Date is on or after January 18, 2017

[*] Conditionally required

- ① Complete a Period table for each stage of the study. If only one Period, the Title is "Overall Study". For multiple Periods, include descriptive Titles for each Period.
- ② Arm/Group Description describes details about the intervention strategy (e.g., dose, dosage form, frequency, duration) or groups evaluated.
- ③ [Optional] Add as many Milestone Title or Other Reason Not Completed rows as needed. A descriptive title for each row is required.
- ④ Number and Type of Units Assigned may also be specified.

Le document entier est disponible ici : <https://cdn.clinicaltrials.gov/documents/data-prep-checklist-pf.pdf>

2. Baseline Characteristics Data Preparation Checklist

Baseline Characteristics Data Preparation Checklist

- [Baseline Characteristics Template - Age](#)
- [Baseline Characteristics Template - Sex/Gender](#)
- [Baseline Characteristics Template - Race, Ethnicity, Region](#)
- [Baseline Characteristics Template - Study Specific Measure](#)

Exemple numéro 2 : Baseline Characteristics Template - Age.

More details available in the Results Data Element Definitions.

April 2017

<i>Baseline Characteristics Template</i>		<i>Age* (use at least one)</i>				<i>ClinicalTrials.gov</i>	
* Arm/Group Title						Total	
*§ Arm/Group Description ①							
* Overall Number of Baseline Participants ②						③	
[*] Baseline Analysis Population Description							
Age, Categorical							
<=18 years						③	
Between 18 and 65 years						③	
>=65 years						③	
* Unit of Measure	Participants						
Age, Continuous							
* Measure Type	* Measure of Dispersion						
(Select One) Mean Median Least Squares Mean (LSM) Geometric Mean Geometric LSM	(Select One) Standard Deviation Inter-quartile Range Full Range						
* Unit of Measure							
Age, Customized							
* Measure Type	* Measure of Dispersion						
(Select One) Count of Participants ④ Mean Median Least Squares Mean (LSM) Geometric Mean Geometric LSM Number Count of Units ④	(Select One) Not Applicable ⑤ Standard Deviation Inter-Quartile Range Full Range						
[*] Row/Category Title ⑥			④ ⑤		④ ⑤		④ ⑤
[*] Row/Category Title ⑥			④ ⑤		④ ⑤		④ ⑤
* Unit of Measure							

- * Required *§ Required if Primary Completion Date is on or after January 18, 2017 [*] Conditionally required
- ① Arm/Group Description describes details about the intervention strategy (e.g., dose, dosage form, frequency, duration) or groups evaluated.
- ② Overall Number of Units Analyzed and Type of Units Analyzed may also be specified.
- ③ Total values are automatically calculated for Overall Number of Baseline Participants and for data reported with a Measure Type of Number, Count of Participants, or Count of Units.
- ④ If Measure Type is a "count," percentage of participants/units is automatically calculated from Overall Number of Baseline Participants/Units Analyzed. The percentage can be hidden (display is optional).
- ⑤ Not Applicable should be used only if Measure Type is Number, Count of Participants, or Count of Units. No dispersion value is needed if Measure of Dispersion is Not Applicable.
- ⑥ [Optional] Add as many Rows/Categories as needed. If more than one is entered, a Row/Category Title and Baseline Measure Data are required for each row.

Le document est disponible ici :

https://cdn.clinicaltrials.gov/documents/results_table_layout/DataEntryTable_BaselineAgeForm.pdf

3. Outcome Measure and Statistical Analysis Data Preparation Checklist

Outcome Measure and Statistical Analysis Data Preparation Checklist

- [Outcome Measure Template](#)
- [Outcome Measure Template Examples](#)
- [Statistical Analysis Template](#)

Exemple numéro 3 : Outcome Measure Template.

More details available in the Results Data Element Definitions.

April 2017

Outcome Measure Template		ClinicalTrials.gov			
* Outcome Measure Type	(Select One)	Primary	Secondary	Other Pre-specified	Post-Hoc
* Outcome Measure Title					
[*] Outcome Measure Description					
* Outcome Measure Time Frame					
* Arm/Group Title					
*§ Arm/Group Description ①					
* Overall Number of Participants Analyzed ②					
[*] Analysis Population Description					
* Measure Type	* Measure of Dispersion/Precision				
(Select One) Count of Participants ③ Mean Median Least Squares Mean (LSM) Geometric Mean Geometric LSM Number Count of Units ③	(Select One) Not Applicable ④ Standard Deviation Standard Error Inter-Quartile Range Full Range _____% Confidence Interval Geometric Coefficient of Variation				
[*] Row/Category Title ⑤			③ ④	③ ④	③ ④
[*] Row/Category Title ⑤			③ ④	③ ④	③ ④
* Unit of Measure					

* Required

*§ Required if Primary Completion Date is on or after January 18, 2017

[*] Conditionally required

- ① Arm/Group Description describes details about the intervention strategy (e.g., dose, dosage form, frequency, duration) or groups evaluated.
- ② Overall Number of Units Analyzed and Type of Units Analyzed may also be specified.
- ③ If Measure Type is a "count," percentage of participants/units is automatically calculated from Overall Number of Participants/Units Analyzed. The percentage can be hidden (display is optional).
- ④ Not Applicable should be used only if Measure Type is Number, Count of Participants, or Count of Units. No dispersion/precision value is needed if Measure of Dispersion is Not Applicable.
- ⑤ [Optional] Add as many Rows/Categories as needed. If more than one is entered, a Row/Category Title and Outcome Measure Data are required for each row. Row/Category Titles are only required if more than one row.

Le document est disponible ici :

https://cdn.clinicaltrials.gov/documents/results_table_layout/DataEntryTable_OMForm.pdf

4. Adverse Events Data Preparation Checklist

Adverse Events Data Preparation Checklist

- [Serious Adverse Events Template](#)
- [Other \(Not Including Serious\) Adverse Events Template](#)

Exemple numéro 4 : Serious Adverse Events Template.

More details available in the Results Data Element Definitions.

April 2017

<i>All-Cause Mortality and Serious Adverse Events Template</i>							<i>ClinicalTrials.gov</i>						
*§ Time Frame													
[*] Adverse Event Reporting Description													
Source Vocabulary Name for Table Default ①													
*§ Collection Approach for Table Default ① (Select One) Systematic Non-Systematic													
* Arm/Group Title													
*§ Arm/Group Description ②													
*§ All-Cause Mortality													
		*§ Number Participants Affected		*§ Number Participants at Risk		*§ Number Participants Affected		*§ Number Participants at Risk					
*§ Total													
* Serious Adverse Events													
		* Number Participants Affected		* Number Participants at Risk		Number Events		* Number Participants Affected		* Number Participants at Risk		Number Events	
* Total													
* Adverse Event Term		* Organ System											
		③		④[*]				④[*]				④[*]	
		③		④[*]				④[*]				④[*]	
		③		④[*]				④[*]				④[*]	
		③		④[*]				④[*]				④[*]	
		③		④[*]				④[*]				④[*]	
		③		④[*]				④[*]				④[*]	

* Required *§ Required if Primary Completion Date is on or after January 18, 2017 [*] Conditionally required

① If entered, the table default values apply to all Adverse Event Terms. The values may be changed for any single Adverse Event, if different from the table default.

② Arm/Group Description describes details about the intervention strategy (e.g., dose, dosage form, frequency, duration) or groups evaluated.

③ Organ System must be selected from a pick-list of high-level categories. See the Results Data Element Definitions for details.

④ Number of Participants at Risk for an Adverse Event Term is only required when the value differs from the Total Number of Participants at Risk.

Le document est disponible ici :

https://cdn.clinicaltrials.gov/documents/results_table_layout/DataEntryTable_SAEForm.pdf

Annexe 12. European Commission

Guideline

Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006 (2012/C 302/03)

2. SCOPE

This guidance document addresses the posting and publication of clinical trials as defined in Article 2(a) of Directive 2001/20/EC with at least one of the following characteristics: — the clinical trial is regulated or was regulated by Directive 2001/20/EC, which took effect at the latest on 1 May 2004 (on the posting of result-related information on clinical trials which have ended in the past, see section 4.6.1). This implies that at least one investigator site of the clinical trial is located in the European Union (EU) or in a contracting State of the European Economic Area, — the clinical trial forms part of a paediatric investigation plan including those where the investigator sites are outside the European Union (EU) (8), — the clinical trial falls within Article 45 of Regulation (EC) No 1901/2006, — the clinical trial falls within Article 46 of Regulation (EC) No 1901/2006.

3. CONTENT OF POSTED RESULT-RELATED INFORMATION

The result-related information should be posted in accordance with this Guideline for all clinical trials referred to in Section 2. The content of the results-related information is set out in the Guideline 2009/C28/01. The information set out there applies for paediatric as well as non-paediatric clinical trials. The implementing technical guidance on the format of the data fields (hereinafter 'full data set') is published in a separate document in 'EudraLex — the rules governing medicinal products in the European Union', thus completing the two implementing technical guidances on the 'List of fields to be made public from EudraCT for Paediatric Clinical Trials in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006' and the 'List of fields contained in the "EudraCT" clinical trials database to be made public, in accordance with Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004.' (9). The data fields in that detailed technical guidance take account of international harmonisation efforts. The content of the data fields is kept identical with the U.S.-database 'clinicaltrials.gov', with limited exceptions to take account of particularities like the EU paediatric investigation plan, as well as evolving changes of international databases or international harmonisation efforts.

4. MODALITIES OF POSTING AND PROCESSING OF RESULT RELATED INFORMATION

By posting result-related information to the European database referred to in Article 11(1) of Directive 2001/20/EC (hereinafter 'EudraCT') the sponsor, the addressee of the decision on a paediatric investigation plan or the marketing authorisation holder, as appropriate, comply with Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006. Moreover, this posting is considered as the submission of the clinical trial summary report as part of the end-of-trial-declaration to national competent authorities as set out in Section 4.3 of the detailed guidance CT-1. Where the result-related information is published (see Section 5), it is considered as submission to the Ethics Committee as set out in Section

4.2.1 of the detailed guidance CT-1. 4.1. Posting of data The result-related information is posted to EudraCT either directly entering data using a web interface provided by the European Medicines Agency (hereinafter 'the Agency'), by uploading a XML file via the web interface, or using a gateway technology. The data are posted to a secure module of EudraCT. The information should be provided in accordance with an XML schema established and published by the Agency. The information is posted: — by the addressee of the decision on a paediatric investigation plan, where the clinical trial forms part of a paediatric investigation plan, — by the marketing authorisation holder, where the clinical trial falls within Articles 45 and 46 of Regulation (EC) No 1901/2006, — by the sponsor of the clinical trial for all other clinical trials referred to in Section 2. To this end the party responsible for posting the information is provided with a secure account to enable uploading and editing of these data in the system. That party has access only to their own data. This access will enable the posting and maintenance of the data in a secure part of the system. The further processing and making public of this information is controlled by the Agency. Certain fields of the protocol-related data will be used to present the context of the trial facilitating the presentation of the result related information. The corresponding protocol-related information will automatically be loaded, from EudraCT, into these fields when result-related information is provided via the web interface or on a pre-populated XML downloaded. On the occasion of posting result-related information, these fields may be updated by means of the web interface or alternatively via posting of an updated XML-file with protocol-related information. In general, a comment field is made available linked to data fields other than free text fields. The comment field is intended to allow for inclusion of information supplementing the fixed field contents. The structure of the collected data accommodates the large majority of clinical trials; however, the comment field may be used if data fields do not adequately accommodate the required information. 4.2. Processing In the secure part of the system, an automated technical validation may take place. In case issues are identified, the posting of the information will be blocked. A validation report will be provided to the posting party with instructions on how to resolve or clarify the issues. The data are then entered into EudraCT, and information on clinical trials to be made public are selected by the applicable business rules and made public in the EU Clinical Trials Register of EudraPharm (see Section 5). They will be linked to the protocol-related data, where the latter are available in EudraCT. It is not possible for the public to access the secure module. The posting of result-related information does not overwrite existing protocol-related information that is stored in EudraCT. C 302/8 Official Journal of the Europea

4.3. Timing

Result-related information should be posted within the timeframes set out in the Regulation (EC) No 1901/2006 and the guidelines referred to under Section 1, i.e. (relating to paediatric clinical trials) within six months (10) and otherwise within one year of the end of the trial (11). It is recommended that result-related data should be posted prior to these dates if such information is already available. This is the case, for example, if results have already been published in scientific journals, or if a primary completion date is foreseen before the end of the trial. If the clinical trial ends prematurely, that date should be considered the end of the trial. Only one set of result-related data may be provided per planned analysis and trial. If the outcome is analysed on several occasions, each of these analyses should be posted.

4.4. Language

The result-related information is largely numerical, or based on value list definitions, using pre-defined options or terminology lists. Regarding free text fields the system will permit the entry of more than one language (from the official languages of the EU). In accordance with WHO standard and to facilitate the international use outside the EU, information should be posted in English. In addition, the information may be posted in any other official EU language.

4.5. Data updates and follow-up posting

Some protocol-related information, as well as the result-related information (e.g. contact points for further information or enrolment status), will be available for update by the posting party, in such a way that the updated information is made directly available in the public domain subject to technical controls being met. Each version of protocol-related information and result-related data will be stored and posting of new versions will not result in deletion of previously posted versions, thus providing a record of changes.

4.6. Provisions for results of clinical trials which have ended in the past 4.6.1.

Clinical trials within the scope of Directive 2001/20/EC Result-related information on clinical trials which ended less than one year prior to finalisation of the programming referred to in Section 6 should be posted within one year of the finalisation of the programming by using the full data set (see Section 4.1). Result-related information on clinical trials which ended one year or more prior to finalisation of the programming referred to in Section 6 may be posted either by using the full data set (see Section 3) or by using the method for clinical trials within the scope of Article 45 of Regulation (EC) No 1901/2006 (see below). This should be done within 24 months of the finalisation of the programming referred to in Section 6. 4.6.2. Clinical trials referred to in Regulation (EC) No 1901/2006 An alternative posting process will be made available for clinical trials referred to in Article 45 of Regulation (EC) No 1901/2006. For these clinical trials the posting of result related information to the Agency for the purpose of publication may be done as a copy, authorised by the copyright-holder, of a medical journal article (as PDF file), as the synopsis in accordance with Annex I to the ICH Topic E 3 guidance (as PDF file), or any other appropriate document containing the information of that synopsis (as PDF file). For these cases, a set of fields will be established in EudraCT to identify the clinical trial involved, to facilitate searching and to allow attachment of the PDF file. This result-related information should be posted within 24 months of the finalisation of the programming referred to in Section 6. Result-related information of clinical trials included in an agreed paediatric investigation plan (Article 41(1) of Regulation (EC) No 1901/2006), and of marketing authorisation holder sponsored trials which involve the use in the paediatric population of a medicinal product covered by a marketing authorisation (Article 46 of Regulation (EC) No 1901/2006), and which ended prior to finalisation of the programming referred to in Section 6, should be posted within one year of the finalisation of the programming by using the full data set (see Section 4.1).

4.7. Non-compliance, factual inaccuracy

Member States should verify that for clinical trials authorised by them the result-related information is posted to the Agency Clinical trials for which no result-related information has been posted 9 months after the end of the trial (see Section 4.3) for paediatric trials or 15 months for other trials will be flagged. This information will be

publicly available. The anticipated duration of the trial is entered at the time of the clinical trial application. The actual end of the trial is notified through the 'Declaration of the end of trial form'. All corrections to published information will be made by the party posting that information, sometimes upon request by the Agency if inspections of compliance with good clinical practice (GCP) reveal that there are serious doubts about the accuracy or reliability of the result-related data, the Agency will be informed immediately. The Agency will retain the possibility of: — removing information from the public view, — highlighting that the result-related information may not be valid in view of GCP non-compliance, or — adding a notice to the public record, where necessary for reasons of factual accuracy or compliance with regulatory requirements.

5. PRESENTATION OF THE RESULT-RELATED INFORMATION TO THE PUBLIC

The posted result-related information is made public through the EU Clinical Trials Register of EudraPharm in accordance with the Commission guidance documents set out under Section 1, i.e. only result-related information on non-paediatric Phase-I clinical trials is not made public. The result-related information is made public within 15 working days from the posting of a valid data set. The results-related information of each clinical trial is linked to the corresponding protocol-related information which is already stored in the system. Regarding follow-up posting (see Section 4.5), by default, the current version will be presented first for public access, but previous versions may also be viewed by the public. In addition to being readable in situ on the web, the data will also be made available in a printable format and in a downloadable format. The web interface is going to provide tools to facilitate the searching, reading and browsing of the public information on clinical trials and their results.

6. IMPLEMENTATION

This guidance document applies as soon as the programming of the relevant databases has been finalised. Finalisation of the programming will be publicly announced by the Agency

Annexe 13. Sites de référence

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM
<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques>
- Baromètre de la science ouverte (santé)
<https://barometredelascienceouverte.esr.gouv.fr/sante>
- Clinicaltrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/>
- Clinicaltrials.gov : Support and Training Materials
<https://clinicaltrials.gov/submit-studies/prs-help/support-training-materials>
- Clinical trials in the European Union
<https://euclinicaltrials.eu/>
- The EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) Network
<https://www.equator-network.org/>
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
- The Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI)
<https://ctti-clinicaltrials.org/>
- TranspariMED
<https://www.transparimed.org/>

Annexe 14. Bibliographie

ALIX-DOUCET, Anne-Sophie. « Audit on dissemination of interventional clinical trial results at Rennes University Hospital », janvier 2023. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/Q5HCS> .

Altman, D G. « The Scandal of Poor Medical Research ». *BMJ* 308, no 6924 (janvier 1994): 283-84. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6924.283> .

Boutron, Isabelle, et Philippe Ravaut. « Misrepresentation and Distortion of Research in Biomedical Literature ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115, no 11 (mars 2018): 2613-19. <https://doi.org/10.1073/pnas.1710755115> .

Bracco, Laetitia, Anne L'Hôte, Eric Jeangirard, et Didier Torny. « Extending the open monitoring of open scienceA new framework for the French Open Science Monitor (BSO) », avril 2022.

Chen, Ruijun, Nihar R Desai, Joseph S Ross, Weiwei Zhang, Katherine H Chau, Brian Wayda, Karthik Murugiah, Daniel Y Lu, Amit Mittal, et Harlan M Krumholz. « Publication and Reporting of Clinical Trial Results: Cross Sectional Analysis across Academic Medical Centers ». *BMJ*, février 2016, i637. <https://doi.org/10.1136/bmj.i637> .

Cobey, Kelly D., Stefanie Haustein, Jamie Brehaut, Ulrich Dirnagl, Delwen L. Franzen, Lars G. Hemkens, Justin Presseau, et al. « Community Consensus on Core Open Science Practices to Monitor in Biomedicine ». *PLOS Biology* 21, no 1 (janvier 2023): e3001949. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001949> .

Commission Guideline — Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006 (2012/C 302/03) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52012XC1006%2801%29>

DeAngelis, Catherine D., Jeffrey M. Drazen, Frank A. Frizelle, Charlotte Haug, John Hoey, Richard Horton, Sheldon Kotzin, et al. « Clinical Trial Registration. A Statement From the International Committee of Medical Journal Editors ». *JAMA* 292, n° 11 (15 septembre 2004): 1363-64. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1363>.

DeVito NJ, Morley J, Smith JA, Drysdale H, Goldacre B, Heneghan C. Availability of results of clinical trials registered on EU Clinical Trials Register: cross sectional audit study. *BMJ Med.* 2024 Jan 12;3(1):e000738. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000738 .

DeVito, Nicholas J, Seb Bacon, et Ben Goldacre. « Compliance with Legal Requirement to Report Clinical Trial Results on ClinicalTrials.Gov: A Cohort Study ». *The Lancet* 395, no 10221 (février 2020): 361-69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33220-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33220-9) .

Doshi, P., K. Dickersin, D. Healy, S. S. Vedula, et T. Jefferson. « Restoring Invisible and Abandoned Trials: A Call for People to Publish the Findings ». *BMJ* 346, no jun13 2 (juin 2013): f2865-f2865. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2865> .

Duracinsky, Martin, Christophe Lalanne, Laurence Rous, Aichata Fofana Dara, Lesya Baudoin, Claire Pellet, Alexandre Descamps, Fabienne Péretz, et Olivier Chassany. « Barriers to Publishing in Biomedical Journals Perceived by a Sample of French Researchers: Results of the DIAzePAM Study ». *BMC Medical Research Methodology* 17, no 1 (décembre 2017): 96. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0371-z> .

European Commission . Commission guideline—guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of article

57(2) of regulation (EC) no 726/2004 and article 41(2) of regulation (EC) no 1901/2006. Official J Eur Union 2012;55:7–10.

European Medicines Agency . EU clinical trials register goes live. In: European Medicines Agency. 2011. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-clinical-trials-register-goes-live> [accessed 27 Sep 2021].

European Parliament and the Council of the European Union . Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending regulation (EEC) No 1768/92, directive 2001/20/EC, directive 2001/83/EC, and regulation (EC) no 726/2004. Official J Eur Union 2006;49:1–19.

European Parliament and the Council of the European Union . Regulation (EC) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing directive 2001/20/EC. Official J Eur Union 2014;57:1–76.

Franzen DL, Carlisle BG, Salholz-Hillel M, Riedel N, Strech D. Institutional dashboards on clinical trial transparency for University Medical Centers: A case study. PLoS Med. 2023 Mar 21;20(3):e1004175.

Franzen, Delwen L., Benjamin Gregory Carlisle, Maia Salholz-Hillel, Nico Riedel, et Daniel Strech. « Institutional Dashboards on Clinical Trial Transparency for University Medical Centers: A Case Study ». Édité par Florian Naudet. PLOS Medicine 20, no 3 (mars 2023): e1004175. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004175> .

Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleminger J, Curtis H. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. BMJ. 2018 Sep 12.DOI: 10.1136/bmj.k3218

Goldacre, Ben, Nicholas J DeVito, Carl Heneghan, Francis Irving, Seb Bacon, Jessica Fleminger, et Helen Curtis. « Compliance with Requirement to Report Results on the EU Clinical Trials Register: Cohort Study and Web Resource ». BMJ, septembre 2018, k3218. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3218> .

Hopewell, Sally, Mike Clarke, David Moher, Elizabeth Wager, Philippa Middleton, Douglas G Altman, Kenneth F Schulz, et and the CONSORT Group. « CONSORT for Reporting Randomized Controlled Trials in Journal and Conference Abstracts: Explanation and Elaboration ». Édité par Erik Von Elm. PLoS Medicine 5, no 1 (janvier 2008): e20. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050020> .

O’Riordan, Marguerite, Martin Haslberger, Carolina Cruz, Tarik Suljic, Martin Ringsten, et Till Bruckner. « Are European clinical trial funders policies on clinical trial registration and reporting improving? A cross-sectional study ». *Journal of Clinical and Translational Science* 7, n° 1 (s. d.): e166. <https://doi.org/10.1017/cts.2023.590>.

O’Riordan, Marguerite, Elise Gamertsfelder, et Till Bruckner. « Accelerating Medical Progress and Preventing Research Waste Assessing the Clinical Trial Policies and Monitoring Efforts of 39 Medical Research Funders against WHO Best Practices ». Bristol, UK: Transparimed, 18 avril 2023. <https://www.transparimed.org/single-post/researchfunders2023>.

Maruani A, Boutron I, Baron G, Ravaud P. Impact of sending email reminders of the legal requirement for posting results on ClinicalTrials.gov: cohort embedded pragmatic randomized controlled trial. BMJ. 2014 Sep 19;349:g5579

Maruani, A., I. Boutron, G. Baron, et P. Ravaud. « Impact of Sending Email Reminders of the Legal Requirement for Posting Results on ClinicalTrials.Gov: Cohort Embedded Pragmatic Randomized Controlled Trial ». *BMJ* 349, no sep19 2 (septembre 2014): g5579-g5579. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5579>

Riveros, Carolina, Agnes Dechartres, Elodie Perrodeau, Romana Haneef, Isabelle Boutron, et Philippe Ravaud. « Timing and Completeness of Trial Results Posted at ClinicalTrials.Gov and Published in Journals ». Édité par Kay Dickersin. *PLoS Medicine* 10, no 12 (décembre 2013): e1001566. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001566>

Ross Joseph S., Waldstreicher Joanne, et Krumholz Harlan M. « Data Sharing — A New Era for Research Funded by the U.S. Government ». *New England Journal of Medicine* 389, n° 26 (27 décembre 2023): 2408-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2308792>.

Trinquart, Ludovic, Adam G. Dunn, et Florence T. Bourgeois. « Registration of Published Randomized Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *BMC Medicine* 16, no 1 (décembre 2018): 173. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1168-6> .

Turner, A. J., et P. E. Hick. « Inhibition of Aldehyde Reductase by Acidic Metabolites of the Biogenic Amines ». *Biochemical Pharmacology* 24, no 18 (septembre 1975): 1731-33. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(75\)90016-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(75)90016-7) .

Turner, Erick H., Annette M. Matthews, Eftihia Linardatos, Robert A. Tell, et Robert Rosenthal. « Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy ». *New England Journal of Medicine* 358, no 3 (janvier 2008): 252-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMs065779>.

Viergever, Roderik F, et Keyang Li. « Trends in Global Clinical Trial Registration: An Analysis of Numbers of Registered Clinical Trials in Different Parts of the World from 2004 to 2013 ». *BMJ Open* 5, no 9 (septembre 2015): e008932. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008932>.

Zarin, Deborah A., et Tony Tse. « Sharing Individual Participant Data (IPD) within the Context of the Trial Reporting System (TRS) ». *PLOS Medicine* 13, n° 1 (19 janvier 2016): e1001946. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001946>.

« Clinical Trials - Directive 2001/20/EC - European Commission », mars 2024. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/clinical-trials-directive-200120ec_en.

« EU Trials Tracker — Who's Not Sharing Clinical Trial Results? », s. d. <http://eu.trialstracker.net/> .

« Joint Statement on Public Disclosure of Results from Clinical Trials », s. d. <https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration> .

« Learn About Studies \textbar ClinicalTrials.gov », s. d. <https://clinicaltrials.gov/study-basics/learn-about-studies> .

« Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014 \textbar European Medicines Agency ». Consulté le 15 décembre 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/news/posting-clinical-trial-summary-results-european-clinical-trials-database-eudract-become-mandatory-sponsors-21-july-2014> .

« WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results », s. d. <https://www.who.int/news/item/09-04-2015-japan-primary-registries-network>.

« Who's sharing their clinical trial results? », s. d. <https://fdaaa.trialstracker.net/>.

« WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects ». <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> .

Annexe 15. Article L1128-12 du code de la santé publique

Version en vigueur depuis le 31 juillet 2022

Code de la santé publique

- **Partie législative (Articles L1110-1 à L6441-1)**
 - **Première partie : Protection générale de la santé (Articles L1110-1 à L1545-4)**
 - **Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé (Articles L1110-1 à L1181-1)**
 - **Titre II : Recherches impliquant la personne humaine (Articles L1121-1 à L1128-12)**
 - **Chapitre VIII : Dispositions pénales (Articles L1128-1 à L1128-12)**

Naviguer dans le sommaire du code

› Article L1128-12

Version en vigueur depuis le 31 juillet 2022

[Création Ordonnance n°2022-1086 du 29 juillet 2022 - art. 1](#)

Le non-respect des articles 37, 42, 43 et 93 du règlement européen (UE) n° 536/2014 du Parlement européen du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments sur la communication d'informations destinées à être mise à la disposition du public dans la base de données de l'union est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende.

« Le non-respect des articles 37, 42, 43 et 93 du règlement européen (UE) n° 536/2014 du Parlement européen du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments sur la communication d'informations destinées à être mise à la disposition du public dans la base de données de l'union est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende. »

Annexe 16. Liste des sigles et acronymes

- ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
- AP-HP - Assistance publique – Hôpitaux de Paris
- CHU - Centre Hospitalier Universitaire
- CNCR - Comité National de Coordination de la Recherche
- CPP - Comité de Protection des Personnes
- CTAG - Clinical Trials Coordination and Advisory Group
- CTIS - Clinical Trials Information System
- EMA - European Medicines Agency
- EUDRACT - European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
- FDA - Food and Drug Administration
- GIRCI - Groupements Inter-Régionaux de Recherche Clinique et d'Innovation
- HCERES - Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
- ICMJE - International Committee of Medical Journal Editors
- INSERM - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- OMS - Organisation Mondiale de la Santé
- OSTP - Office of Science and Technology Policy
- RIPH - Recherche Impliquant la Personne Humaine
- WHO-ICTRP - World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

