

Transparence des essais cliniques en France

Recensement des essais de médicaments non déclarés



www.TranspariMED.org

[@TranspariMED](https://twitter.com/TranspariMED)



<https://transparency-france.org/>

[@TI France](https://twitter.com/TI_France)



www.melanomefrance.com

[@MelanomeFr](https://twitter.com/MelanomeFr)



Paris (France) et Bristol (Royaume-Uni), le 16 Mars 2021

"Nous préconisons une transparence totale des essais cliniques en cours et la garantie que tous les résultats soient divulgués dans un délai convenable... une transparence totale sur les résultats fait progresser à la fois la compréhension scientifique et les délais de développement des produits et permet en fin de compte l'accès aux médicaments essentiels".

Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus,
Organisation mondiale de la santé

"Le manque de transparence des essais cliniques nuit aux patients. La publication en temps utile des principaux résultats est une obligation éthique et scientifique".

Transparency International et Cochrane

"La législation ou les règlements d'application [devraient inclure] des sanctions si un essai clinique n'est pas enregistré et/ou si les résultats ne sont pas communiqués. "

Instrument d'évaluation de la transparence et de la redevabilité de l'OMS

AVANT-PROPOS

“ La crise sanitaire qui bouleverse actuellement le monde entier a malheureusement contribué à nourrir la défiance des citoyens envers les institutions publiques. Sous la pression de l’urgence, l’exigence de transparence a parfois été reléguée au second plan, que ce soit dans l’élaboration des décisions publiques ou dans l’expression de la parole scientifique et médicale. Pourtant, sans prétendre tout résoudre, la transparence fait indubitablement partie des solutions au problème, *a fortiori* en période de crise, et l’importance de processus de décision plus transparents doit être réaffirmée, car elle est la condition de la redevabilité.

Pourtant, dans un domaine aussi essentiel que celui des essais cliniques, la transparence est encore loin d’être une réalité concrète en France, alors même qu’il s’agit d’une obligation légale. C’est ce que démontre avec méthode le présent rapport de l’association TranspariMED, auquel Transparency International France et Mélanome France se sont associés. Cette étude rigoureuse révèle que les lacunes en matière de publication des principaux résultats des essais cliniques médicamenteux ne sont pas également réparties entre les acteurs publics et privés, que certains acteurs sont plus en avance que d’autres. Cela prouve que des marges de progrès existent. L’objectif de ce rapport n’est en effet pas de pratiquer un « name and shame » stérile, mais bien d’initier une prise de conscience des parties-prenantes, promoteurs d’essais cliniques, investigateurs, autorités de régulation (HAS, ANSM), centres de pharmacovigilance, enseignants-chercheurs. Cela permettra d’engager un dialogue constructif avec la société civile afin d’aboutir à plus de transparence.

Car au-delà du simple enjeu de conformité avec le cadre juridique européen et national applicable, la transparence des essais cliniques est une exigence éthique et scientifique qui permet d’obtenir des bénéfices certains. Elle accélère la recherche médicale grâce à la mise en commun plus rapide des résultats, et permet aux patients de bénéficier dès que possible du meilleur protocole thérapeutique. Elle optimise l’allocation des financements publics (crédit d’impôt recherche, assurance maladie, fonds d’intervention régional, crédits du plan de relance, achats publics...) et permet de vérifier le bon usage des deniers publics par les acteurs, publics comme privés, qui peuvent en bénéficier largement. Elle évite que des mauvaises pratiques de recherche ne s’installent, en permettant d’accéder à tous les paramètres de l’étude. Elle permet aux agences sanitaires de prendre en toute connaissance de cause des décisions favorables au bien-être de la population.

Surtout, les essais cliniques ne constituent qu’un maillon de la chaîne complexe que forme le système de santé. La pandémie que nous traversons a montré à la fois l’importance d’établir une coopération entre les acteurs publics et privés qui forment le système de soins, et la nécessité de faire toute la transparence sur les interactions qui les lient. Car ces liens peuvent provoquer des conflits d’intérêts qu’il convient d’encadrer pour éviter qu’ils ne faussent le processus de décision. C’est ce que l’on le sait de manière certaine à l’issue du procès du Médiateur devant le tribunal correctionnel de Paris qui s’apprête à rendre, le 29 mars 2021, son jugement particulièrement attendu par les 6 500 parties civiles. Pourtant même lorsque le cadre légal existe, il est souvent mis en œuvre de façon incomplète, comme nous pouvons déjà le constater pour les essais cliniques. Outre le procès du Médiateur, celui de la Dépakine ou le scandale sanitaire mondial des « Implant Files » (pompes à insuline, implants mammaires, pacemakers, prothèses) révélé par le consortium international des journalistes d’investigation en novembre 2018 sont des illustrations tragiques et donc inacceptables de ces défaillances.

Le travail de coalition initié autour de la publication du présent rapport pose les jalons d’une méthode que nous entendons poursuivre dans le domaine de la santé. C’est en réunissant les acteurs de la société civile que nous pourrions obtenir enfin des progrès significatifs sur la transparence de notre système de santé, et garantir la santé de chacun, le bon usage des deniers publics et un accès sécurisé au progrès technique. ”

Patrick Lefas
Président de Transparency International France

Sommaire

I. PRINCIPALES CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	4
L'obligation de communication des résultats de tous les essais	4
Principales conclusions.....	4
Recommandations.....	5
II. COMPARAISON DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET DES INSTITUTIONS A BUT NON LUCRATIF	6
Les Promoteurs d'essais commerciaux.....	6
Les promoteurs d'essais à but non lucratif	7
III. ESTIMATION DU NOMBRE DE RÉSULTATS D'ESSAIS CLINIQUES MANQUANTS	8
IV. PROBLÈMES DE QUALITÉ DES DONNÉES.....	10
Impact sur les patients et le progrès médical	12
Rôle et responsabilité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	12
V. ESSAIS DE MÉDICAMENTS CONTRE LA COVID EN FRANCE.....	13
Etude de cas d'un essai COVID : l'essai d'hydroxychloroquine de SANOFI.....	13
6. POURQUOI EST-CE IMPORTANT?	16
Pertinence pour la santé publique et la pratique clinique	16
Cadre juridique et réglementaire	16
Préoccupations relatives aux gaspillages de recherche	16
Meilleures pratiques mondiales.....	17
Pourquoi est-il si important de publier les résultats des essais dans les registres ?.....	17
Le téléchargement des résultats vers les registres d'essais précède généralement la publication dans les revues universitaires.....	18
ANNEXE 1 : TABLEAU DES DONNÉES.....	19
ANNEXE 2 : MÉTHODOLOGIE ET LIMITES	20
Auteur	20
Méthodologie.....	20
Estimation du nombre réel d'essais dont les résultats manquent.....	22
Données sur les essais de médicaments Covid-19.....	23
Limites	23

I. PRINCIPALES CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

L'obligation de communication des résultats de tous les essais

Maintenir l'opacité sur les résultats d'essais cliniques n'est pas un délit sans victime. Cela induit d'importantes conséquences négatives pour les patients et la santé publique. Les règles de l'Union européenne (UE) adoptées en juillet 2014 obligent les promoteurs (*personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique selon le lexique de la directive 2001/20/CE*) de chaque essai clinique enregistré dans le registre des essais cliniques de l'UE à y publier leurs principaux résultats dans les 12 mois qui suivent la fin (6 mois pour les essais pédiatriques). Ces règles s'appliquent également aux essais réalisés avant 2014, que leurs résultats aient été publiés ou non dans la littérature universitaire. Ainsi, tous les essais cliniques dont les principaux résultats ont été identifiés comme manquants dans ce rapport sont en violation des règles de transparence de l'Union européenne qui ont été conçues pour protéger les intérêts des patients et des contribuables.

Principales conclusions

Les données présentées dans ce rapport correspondent aux données de l'EU Trials Tracker du 4 février 2021, couvrant les 33 plus grands (en fonction du nombre d'essais de médicaments lancés) promoteurs d'essais cliniques dont le siège est en France. Les 33 plus grands promoteurs français ont enregistré à eux seuls 2 420 essais cliniques de médicaments expérimentaux dans le

registre des essais cliniques de l'UE. Certains de ces essais sont toujours en cours, d'autres ont été achevés. Lorsqu'un essai prend fin, les promoteurs ont l'obligation d'envoyer une notification à l'autorité nationale de réglementation des médicaments, puis, 12 mois plus tard, de télécharger en ligne les résultats de cet essai dans le registre.

- **Les promoteurs d'essais français n'ont pas rendu publics les résultats d'environ 637 essais** sur le registre européen. Comme de nombreux promoteurs négligent la mise à jour de leurs données dans le registre, seuls 155 résultats d'essais manquants sont clairement identifiables en tant que tels. En revanche, les promoteurs français ont téléchargé en ligne dans le registre les résultats de 371 essais dont la régularité a pu être vérifiée.
- **Les performances des promoteurs à but non lucratif français sont bien inférieures à celles de l'industrie.**
 - Les plus grandes entreprises pharmaceutiques françaises sont très performantes. **Servier** et **Ipsen** ont rendu publics l'intégralité des résultats de leurs essais en bonne et due forme.
 - La quasi-totalité des promoteurs français publics et à but non lucratif sont peu performants en matière de transparence.

- Parmi les 20 institutions françaises qui mènent des essais de médicaments Covid¹, 15 sont actuellement en violation des règles de transparence. Seul un promoteur d'essais contre le Covid a un bon bilan en matière de respect des règles.
- Les institutions françaises de recherche médicale devraient établir un contrôle central de leur portefeuille d'essais cliniques, adopter des politiques conformes aux bonnes pratiques de l'OMS et télécharger en ligne les résultats d'essais cliniques manquants aussi rapidement que possible. [Voir ici pour des outils utiles.](#)

Recommandations

- **Le Ministère français de la santé** devrait s'inspirer de la stratégie nationale de transparence des essais cliniques du Royaume-Uni et explorer la possibilité d'adopter une approche similaire en France.
- **L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)** devrait contacter les promoteurs d'essais dont les résultats sont en retard, s'assurer que les données du registre soient cohérentes et exactes, contrôler la conformité et mettre au point un mécanisme permettant d'imposer systématiquement et automatiquement des sanctions dès que le règlement de l'UE sur les essais cliniques sera entré en vigueur dans les législations nationales à la fin de 2021.
- **Le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)** devrait souscrire à la déclaration commune de l'OMS. **L'Inserm** devrait pleinement mettre en œuvre ses engagements de transparence existants.

¹ Les promoteurs français mènent d'autres essais Covid qui ne relèvent pas des règles de déclaration de l'UE. Ces essais n'entrent pas dans le champ d'application du présent rapport (voir la section méthodologie). Une liste complète de tous les essais Covid est disponible pour téléchargement sur le site web de Covid-19TrialsTracker.

II. COMPARAISON DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET DES INSTITUTIONS A BUT NON LUCRATIF

Les entreprises pharmaceutiques françaises obtiennent de bien meilleurs résultats que les promoteurs d'essais à but non lucratif.

Les Promoteurs d'essais commerciaux

La liste des 33 institutions les plus actives dans le domaine de la recherche clinique médicamenteuse en France comprend six promoteurs d'essais cliniques à but lucratif : cinq sociétés pharmaceutiques et une coentreprise. Ensemble, ces six acteurs commerciaux ont mené 1 096 essais cliniques. Nous avons pu vérifier que 367 d'entre eux ont été réalisés il y a plus d'un an et doivent donc voir leurs résultats publiés sur le registre européen des essais.

360 de ces essais ont effectivement eu leurs résultats publiés (98 %) par les entreprises qui les menaient. Seuls 7 résultats d'essais industriels (moins de 2 %) manquent de manière certaine.

Servier et *Ipsen* ont un dossier de conformité parfait, tout comme la coentreprise Sanofi/Pasteur/MSD.² **AB Science** est le seul grand promoteur commercial décevant. Selon les données du registre, cette société n'a pas communiqué les résultats de 5 essais cliniques ; le chiffre réel est probablement encore plus élevé car une grande partie des données des essais d'AB Science sont incohérentes, lacunaires ou obsolètes ([voir le portfolio d'AB Science ici](#)).

Promoteur	Essais lancés	Résultats attendus	Résultats effectivement publiés	Sans résultats
Sanofi	682	179	178	1
Servier	144	66	66	0
Pierre Fabre	118	68	67	1
Ipsen	89	39	39	0
AB Science	34	5	0	5
Sanofi Pasteur MSD	29	10	10	0
TOTAL	1096	367	360	7

² Sanofi Pasteur MSD était une coentreprise formée par deux sociétés. En tant qu'entité juridique distincte, elle était autorisée à agir comme promoteur légal des essais cliniques. La coentreprise a été dissoute en 2016.

Les promoteurs d'essais à but non lucratif

En France, les promoteurs d'essais à but non lucratif obtiennent de bien moins bons résultats que leurs homologues du secteur commercial. Sur les 27 promoteurs publics à but non lucratif évalués, aucun ne bénéficie d'un bon bilan en matière de transparence.

Le tableau ci-dessous présente les données du registre pour l'**AP-HP**, qui est de loin le plus grand promoteur d'essais cliniques à but non lucratif en France.

Il présente également les données agrégées pour les 26 autres promoteurs. Ces promoteurs publics ont lancé collectivement 1 324 essais de médicaments, ce qui est plus élevé que le total des essais (1096) réalisés par l'industrie pharmaceutique. Sur leurs 159 essais qui ont été achevés de manière vérifiable il y a plus d'un an, seuls 11 essais (moins de 7 %) ont leurs résultats disponibles sur le registre.

Promoteur	Essais lancés	Résultats attendus	Résultats effectivement publiés	Sans résultats
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	307	28	1	27
Tous les autres promoteurs à but non lucratif	1017	131	10	121
TOTAL	1324	159	11	148

Ce chiffre de 7 % est même surestimé car la plupart des données déclarées au registre par ces promoteurs publics sont incohérentes, lacunaires ou obsolètes. Par exemple, il est peu plausible que seuls 159 des 1 324 essais non commerciaux (12 %) aient été réalisés il y a plus d'un an, contre 367 des 1096 essais industriels (33 %). Afin de fournir une image plus précise, la section suivante propose une estimation du nombre réel de résultats d'essais manquants pour chaque promoteur non commercial.

III. ESTIMATION DU NOMBRE DE RÉSULTATS D'ESSAIS CLINIQUES MANQUANTS

Les 27 plus grands promoteurs français à but non lucratif ont omis de communiquer les résultats d'environ 630 essais cliniques, en violation des règles de transparence de l'Union européenne.

Le plus important de ces promoteurs, l'*Assistance Publique - Hôpitaux* de Paris, n'a pas rendu publics les résultats d'environ 152 essais de médicaments.

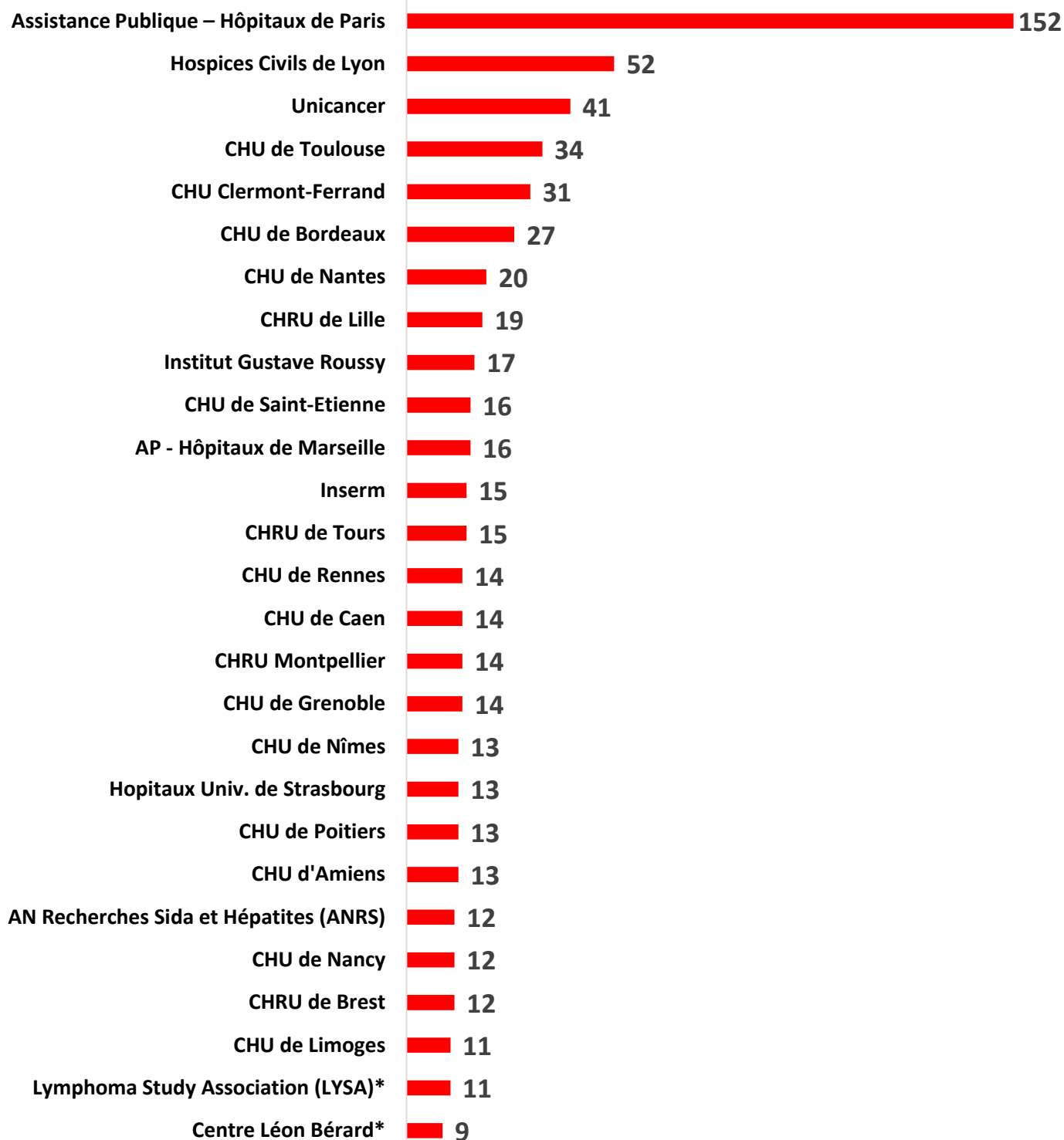
Les Hospices Civils de Lyon sont le deuxième plus grand contrevenant (52 résultats manquants estimés), suivis par *Unicancer* (41 résultats)

Le tableau ci-dessous fournit des estimations pour chacun des 27 promoteurs. Seuls deux promoteurs à but non lucratif, l'*Association pour l'étude du lymphome (LYSA)* et le *Centre Léon Bérard*, ont un bon bilan en matière de transparence ; tous deux se sont engagés à rendre bientôt publics les résultats de leurs essais.³ Pour tous les autres promoteurs, les estimations sont en étroite corrélation avec la taille globale de leur portefeuille d'essais.

³ Les estimations des résultats manquants des essais pour ces deux promoteurs ont été recalculées et ajustées à la baisse sur la base d'un examen manuel des données du registre. Veuillez consulter la section méthodologie pour plus de détails. Peu de temps avant la publication de ce rapport, le LYSA a envoyé à TranspariMed un récapitulatif détaillé de son portefeuille d'essais cliniques indiquant que seuls deux résultats d'essais étaient manquants. Néanmoins, afin de conserver une cohérence méthodologique, le graphique de la page suivante renvoie toujours aux estimations initiales des essais manquants du LYSA. Le LYSA et le Centre Léon Bérard ont assurés à TranspariMED qu'ils travaillent actuellement de façon active afin d'atteindre un taux de déclaration de 100%. TranspariMED accueille favorablement leur engagement d'atteindre l'excellence en matière de transparence des essais cliniques.

Estimation du nombre de résultats d'essais non publiés

Parmi les 27 plus grands promoteurs d'essais à but non lucratif, Janvier 2021



IV. PROBLÈMES DE QUALITÉ DES DONNÉES

À l'avenir, TranspariMED, Transparency International France et Mélanome France produiront des mises à jour régulières de ce rapport pour suivre les progrès des promoteurs d'essais français dans le temps.

Les essais publiés par les promoteurs français dans le registre européen des essais cliniques sont touchés par des problèmes récurrents de qualité : données incomplètes, incorrectes, incohérentes et obsolètes. La mauvaise gestion des données par les promoteurs compromet l'utilité du registre européen des essais cliniques pour les patients, les médecins et les chercheurs.

Ce rapport ne peut fournir que des *estimations* des résultats d'essais manquants pour les promoteurs français à but non lucratif, car ceux-ci n'ont pas veillé à ce que les données relatives à leurs essais figurant dans le registre soient exactes et à jour. (Les promoteurs commerciaux français ont tendance à mieux gérer leurs

données, sans être exempts de tout reproche néanmoins).

Cette section présente le portefeuille d'essais du plus grand promoteur français d'essais non commerciaux, l'**Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)**, pour illustrer la nature et l'ampleur de ces problèmes. Cependant, l'intégralité des portefeuilles des promoteurs français présentent des problèmes similaires de qualité des données.

Il arrive régulièrement que des essais, pourtant achevés depuis longtemps, restent faussement indiqués comme étant toujours "en cours" dans le registre car leurs promoteurs n'ont pas veillé à ce que la déclaration soit mise à jour. Par exemple, le portefeuille de l'AP-HP comprend 307 essais de médicaments. Parmi ceux-ci, seuls 28 essais sont indiqués comme "terminés" et ont une date d'achèvement.

233 autres essais de l'AP-HP sont toujours indiqués comme « en cours ». Pourtant, comme le montre la capture d'écran ci-dessous, nombre d'entre eux ont été lancés il y a plus de dix ans et ont presque certainement été achevés il y a longtemps.

Ongoing	2006-004457-20	Evaluation de l'action neuroréparatrice fonctionnelle et morphologique du traitement antidépresseur au cours de la rémission clinique dans la dépression récurrente.
Ongoing	2006-003457-24	Sevrage de la ventilation mécanique guidé par le peptide natriurétique de type B
Ongoing	2006-003432-30	Interaction médicamenteuse entre la warfarine (Coumadine®) et l'association amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®)
Ongoing	2006-003025-93	Etude de la réduction des poussées de lupus érythémateux systémique par adaptation de la posologie de l'hydroxychloroquine à sa concentration sanguine. Etude randomisée multicentrique nationale.
Ongoing	2006-003002-26	Evaluation du traitement par corticothérapie systémique ou par interféron alpha2a au cours de la Birdshot rétinochoroïdopathie compliquée d'œdème maculaire
Ongoing	2006-002024-41	Etude de l'efficacité de la kétamine à faibles doses analgésiques, en association avec les morphiniques, dans le traitement de la douleur cancéreuse rebelle

Les 46 autres essais de médicaments de APHP présentent des indications de conclusion incohérentes. Parmi ceux-ci, cinq essais restent classés comme "en cours", même s'ils ont également une date d'achèvement, comme le montre l'exemple de l'essai pédiatrique ci-dessous

Status	Trial ID	Title	Completion date
Listed as ongoing, but also has a completion date	2009-012203-26	Efficacy and safety of inhaled Budesonide in Very Preterm Infants at Risk for Bronchopulmonary Dysplasia.	2016-07-31
Completed, but no date Terminated	2008-004949-28	Traitement par le monoxyde d'azote inhalé (NO) du syndrome thoracique aigu (STA) chez l'enfant drépanocytaire : Essai randomisé, double aveugle, contre placebo, preuve de concept	
Completed, but no date	2008-003982-21	Etude des transporteurs de la dopamine et de la sérotonine en imagerie TEMP utilisant les radiopharmaceutiques 123I-FP-CIT (datscan) and 123I-ADAM dans la sclérose latérale amyotrophique et dans	

Source de l'image : EU Trials Tracker, CEBM, Université d'Oxford

Impact sur les patients et le progrès médical

La mauvaise qualité de ces données impacte négativement les patients et ralentit les progrès scientifiques :

- Les agences d'évaluation des technologies de la santé, les études prospectives, les revues systématiques et les chercheurs du domaine de la santé ne peuvent pas déterminer de manière fiable si un essai est toujours en cours ou s'il a été prématurément interrompu, terminé ou achevé. Il est donc
- Difficile d'avoir une vue d'ensemble de l'intégralité des preuves scientifiques relatives à un médicament, ce qui entraîne des doubles emplois redondants dans les efforts de recherche.
- Les cliniciens, les groupes de patients et les patients individuels ne peuvent pas déterminer de manière fiable quels essais recrutent actuellement des patients, ce qui rend l'enrôlement plus difficile et le recrutement plus difficile pour les promoteurs. Cela augmente les coûts et ralentit le rythme de la recherche médicale.
- La vérification du respect des règles de l'UE en matière de déclaration est compromise, car il est impossible de déterminer exactement quels essais ont été menés et doivent voir leurs résultats obligatoirement publiés.

Rôle et responsabilité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Les problèmes signalés ci-dessus peuvent provenir des promoteurs des essais, de l'ANSM ou des deux à la fois. Lorsqu'un essai est terminé, le promoteur doit transmettre une "notification de fin d'essai" à l'ANSM ; celle-ci doit alors mettre à jour le statut de l'essai sur le registre et saisir la date de fin (les promoteurs ne peuvent pas effectuer ces étapes eux-mêmes). Si l'une des parties ne remplit pas son rôle, le registre n'est pas mis à jour.

Il est impossible de discerner dans les registres si les promoteurs français ont transmis une partie ou la totalité des notifications requises à l'ANSM. Le service de presse de l'ANSM n'a pas répondu à l'invitation de TranspariMED de fournir une déclaration à inclure dans ce rapport.

En tant que régulateur national français, l'ANSM est responsable en dernier ressort de la qualité des données des essais français sur le registre européen. L'ANSM devrait donc engager un dialogue avec les promoteurs d'essais et travailler avec eux pour améliorer la qualité des données et pour s'assurer que celles-ci qui figurent sur le registre sont cohérentes et exactes.

V. ESSAIS DE MÉDICAMENTS CONTRE LA COVID EN FRANCE

Actuellement, 15 des 20 institutions françaises qui mènent des⁴essais sur un médicament contre la Covid ne respectent pas les règles de transparence. Seul un des promoteurs des essais Covid a un bon bilan en matière de conformité. Les quatre promoteurs restants n'ont aucun bilan en matière de conformité, car aucun de leurs essais passés n'a encore donné de résultat

Au total, ces 20 promoteurs français sont actuellement responsables de 32 essais de médicaments contre la Covid impliquant un total de 14 400 patients. ⁵

Le tableau ci-dessous présente les 20 promoteurs d'essais par ordre alphabétique et indique s'ils respectent actuellement les règles européennes de transparence. Les résultats de tous les essais Covid énumérés ci-dessous doivent être publiés dans l'année qui suit leur fin, selon les règles de l'Union européenne. Des détails supplémentaires sur chaque essai sont accessibles en recherchant son identifiant dans Google.

PROMOTEUR	Conforme ?	Identifiant de l'essai	Patients
AB Science	NON	EUCTR2020-001635-27-FR	200
Abivax	NON	EUCTR2020-001673-75-FR	1034
Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille	NON	EUCTR2020-001301-23-FR	584
		EUCTR2020-001686-36-FR	116
		EUCTR2020-001754-21-FR	150
		EUCTR2020-001766-11-FR	90
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	NON	EUCTR2020-001301-23-FR	584
		EUCTR2020-001381-11-FR	554
		EUCTR2020-001457-43-FR	550
		EUCTR2020-001678-31-FR	1120
		EUCTR2020-001700-42-FR	230
		EUCTR2020-001909-22-FR	212
Biophytis	n/a*	EUCTR2020-001498-63-FR	465
Centre Hospitalier de Versailles	NON	EUCTR2020-001598-66-FR	20
		EUCTR2020-001768-27-FR	39
CHRU Montpellier	NON	EUCTR2020-001406-27-FR	120
CHU d'Angers	NON	EUCTR2020-001271-33-FR	1300
CHU de Bordeaux	NON	EUCTR2020-001435-27-FR	1057
CHU de Caen	NON	EUCTR2020-001867-94-FR	180
CHU de Nancy	NON	EUCTR2020-001709-21-FR	550
CHU de Nantes	NON	EUCTR2020-003689-37-FR	30
		EUCTR2020-002574-27-FR	368
CHU de Saint Etienne	NON	EUCTR2020-001281-11-FR	50
		EUCTR2020-001823-15-FR	200
CHU de Tours	NON	EUCTR2020-001734-36-FR	240
Fondation Méditerranée Infection	n/a*	EUCTR2020-000890-25-FR	25
Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph	n/a*	EUCTR2020-001333-13-FR	122
		EUCTR2020-001723-13-FR	640
Inotrem	NON	EUCTR2020-001504-42-FR	60
Inserm	NON	EUCTR2020-000936-23-FR	3100
L'Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild	n/a*	EUCTR2020-001492-33-FR	100
Sanofi**	OUI**	EUCTR2020-001270-29-FR	350

* Note : Ce promoteur n'a pas de dossier de conformité car aucun de ses essais passés n'est encore censé donner de résultats.

** Sanofi a communiqué en bonne et due forme les résultats de 178/179 de ses essais (taux de conformité supérieur à 99%).

⁴ Les promoteurs français mènent également d'autres essais Covid qui ne relèvent pas des règles de déclaration de l'UE. Ces essais n'entrent pas dans le champ d'application du présent rapport (voir la section méthodologie). La liste complète de tous les essais Covid est téléchargeable sur le [site Internet de Covid-19 TrialsTracker](#).

⁵ Tous les essais répertoriés visent à recruter des patients français ; une minorité d'essais recrutera également des patients à l'étranger. Les chiffres figurant dans le tableau sont des objectifs de recrutement au niveau mondial. Les essais peuvent finir par recruter plus ou moins de patients que prévu initialement.

Etude de cas d'un essai COVID : l'essai d'hydroxychloroquine de SANOFI

Le cas du seul essai Covid français mené par un promoteur ayant un bon dossier de transparence, **Sanofi**, illustre comment une gestion performante du registre peut contribuer à accélérer les progrès médicaux et à éclairer les choix de traitement.

Dans cet essai du médicament hydroxychloroquine, Sanofi avait pour objectif initial de recruter 350 patients. L'entreprise a commencé à recruter des patients en avril 2020, mais a décidé de mettre fin prématurément à l'essai en juin 2020 après que des preuves provenant d'autres essais eurent suggéré que le médicament n'était pas susceptible d'aider les patients atteints de Covid. À ce moment-là, Sanofi n'avait recruté et randomisé que 14 patients.

La publication exclusive des résultats de cet essai dans une revue médicale n'aurait pas ou peu contribué au progrès scientifique ou à la prise en charge des patients. Il faut généralement 2 à 3 ans pour que les résultats d'un essai soient publiés dans une revue. Par conséquent, les résultats de cet essai Covid n'auraient pas été accessibles au public par une revue avant 2022 ou 2023, soit longtemps (espérons-le) après la fin de la pandémie. En outre, la plupart des revues n'auraient pas été intéressées par la publication des résultats d'un essai comportant seulement 14 patients et ayant étudié une option de traitement actuellement largement considérée comme peu prometteuse.

Sanofi a rapidement téléchargé les résultats de l'essai sur le registre européen, et ce bien avant l'expiration du délai réglementaire de 12 mois. Grâce à la gestion rigoureuse par Sanofi du registre, les analystes systématiques et les méta-analystes peuvent désormais mettre en

commun les données de ce petit essai avec celles d'autres essais afin d'obtenir une image plus complète des avantages et des inconvénients de l'hydroxychloroquine.

Les antécédents de la plupart des autres promoteurs français suggèrent qu'ils n'auraient pas mis à jour le statut de leurs essais sur le registre, rendant impossible pour des personnes extérieures de déterminer si l'essai était toujours en cours ou s'il avait pris fin. L'incertitude créée par une gestion des données aussi défailante empêche les organismes de financement et les scientifiques d'obtenir des informations fiables sur les organismes qui mènent actuellement des recherches sur des traitements potentiels. Cela entraîne de coûteux doublons et des disparités évitables pour les efforts de recherche.

En outre, si l'on se fonde sur leurs performances passées, la plupart des autres promoteurs français n'auraient pas publié dans le registre les résultats de leurs essais malgré leur conclusion. Comme aucune revue de renom ne serait intéressée par la publication des résultats d'un essai sur un échantillon aussi faible, les chercheurs universitaires n'ont aucune raison de chercher à les publier. Il est donc très probable que les résultats de ces essais ne seront jamais rendus publics, sous quelque forme que ce soit.

De nombreux autres essais contre la Covid-19 en France (et dans le monde) sont susceptibles d'être interrompus ou terminés prématurément, et risquent donc de devenir des « gaspillages de recherche ».

On estime que 85 milliards de dollars (70,05 Md€) de financement pour la recherche médicale sont gaspillés chaque année dans le monde en raison de l'absence

de publication des résultats, souvent pour des raisons similaires à celles évoquées plus haut. Seule une gestion performante et cohérente des registres par les institutions de recherche peut garantir que chaque résultat d'essai clinique soit rapidement rendu public.

Si l'**Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)** ne prend pas rapidement des mesures et ne contacte pas les promoteurs français d'essais, de nombreux essais impliquant des patients atteints de la Covid en France - y compris des essais financés par des fonds publics - finiront par être des « gaspillages de recherche » et ne contribueront pas au progrès scientifique et à l'amélioration des soins aux patients ni à la lutte contre

6. POURQUOI EST-CE IMPORTANT?

Pertinence pour la santé publique et la pratique clinique

Maintenir l'opacité sur les résultats d'essais cliniques n'est pas un délit sans victime. Un rapport publié en 2017 par Transparency International et Cochrane montre que le fait de ne pas communiquer tous les résultats d'un essai clinique a des conséquences négatives importantes :

- Les patients sont lésés,
- Les agences de santé publique ne peuvent pas prendre de décisions en connaissance de cause,
- Les fonds consacrés à la santé publique sont gaspillés,
- Le progrès médical est ralenti

Cadre juridique et réglementaire

Les règles de l'Union européenne adoptées en juillet 2014 imposent que chaque essai clinique enregistré dans le registre des essais cliniques de l'UE contienne les principaux résultats dans les 12 mois suivant la fin de l'essai (6 mois pour les essais pédiatriques). Ces règles s'appliquent également aux essais réalisés avant 2014, que leurs résultats aient été publiés ou non dans la littérature universitaire.

Ainsi, tous les essais cliniques identifiés dans ce rapport comme lacunaires en matière de résultats principaux le sont en violation des règles de transparence de l'UE qui ont été conçues pour protéger les intérêts des patients et des contribuables. Lorsque le règlement de l'UE sur les essais cliniques entrera en vigueur à la fin de 2021, les autorités nationales de réglementation des médicaments auront le pouvoir d'infliger des amendes aux

institutions qui ne publient pas en ligne sur le registre les résultats des essais.

Préoccupations relatives aux gaspillages de recherche

Les essais non déclarés ne peuvent pas contribuer au progrès de la science et de la santé publique et constituent donc un coûteux gaspillage de recherche. Dans le passé, les résultats d'essais cliniques non publiés ont causé des pertes de santé publique s'élevant à plusieurs milliards d'euros et ont provoqué le décès d'innombrables patients. C'est pourquoi la déclaration d'Helsinki a fait de la communication des résultats de chaque essai clinique une obligation éthique universelle pour tous les chercheurs médicaux du monde entier.

Il est possible que certains des essais identifiés comme manquants au sein du registre européen aient été publiés sous une autre forme. On peut néanmoins estimer qu'environ la moitié des résultats manquants du registre n'ont même pas fait l'objet d'une publication dans une revue de recherche. Ainsi, de nombreux essais menés par les promoteurs couverts par ce rapport risquent fort de devenir des déchets de la recherche si leurs résultats ne sont pas rendus publics prochainement.

Les entreprises pharmaceutiques, les universités et les hôpitaux doivent réexaminer leur portefeuille d'essais cliniques dans le registre européen, mais aussi dans le registre américain ClinicalTrials.gov et les autres principaux registres d'essais de l'OMS, puis identifier les essais qui n'ont pas été signalés et veiller à ce que leurs résultats soient rendus publics dès que possible.

Meilleures pratiques mondiales

Les normes de l'OMS exigent que chaque promoteur d'un essai interventionnel publie ses résultats sur chaque registre public où il a été enregistré dans les 12 mois suivant sa date de conclusion principale. Il est important de noter que l'OMS a explicitement déclaré que la publication des résultats d'un essai dans la littérature universitaire **ne peut se substituer** à la publication en ligne des résultats sur les registres publics.

Les bonnes pratiques définies conjointement par Cochrane et Transparency International stipulent également que "les principaux résultats de tous les essais cliniques doivent être publiés dans les registres où ils figurent initialement dans les 12 mois suivant la fin de l'étude". Les deux groupes d'intégrité de la santé notent que la publication rétrospective des résultats de tous les essais passés dans les registres "améliorerait la prestation des soins de santé et la prise de décision des agences gouvernementales sur l'allocation des ressources, tout en évitant que des milliards d'euros de recherche médicale ne soient perdus à jamais".

De même, le « parangonnage » en matière de publication des essais établi par la campagne « AllTrials » stipule qu'"une synthèse des résultats (...) doit être affichée lorsqu'un essai a été enregistré dans l'année suivant sa fin".

Pourquoi est-il si important de publier les résultats des essais dans les registres ?

Il y a de bonnes raisons pour lesquelles les bonnes pratiques au niveau mondial exigent la publication des résultats de **tous les essais sur des registres** :

- La publication sur les registres accélère le progrès médical car le délai de 12 mois permet un partage des résultats beaucoup plus rapide que ne le permettrait le lent processus de publication universitaire.
- La publication des résultats dans des registres minimise le risque qu'un essai ne soit jamais publié et devienne un gaspillage de recherche, ce qui peut se produire lorsqu'un chercheur responsable de l'étude décède ou quitte son poste pendant le long processus de soumission d'un article académique à une succession de revues médicales.
- Les recherches montrent que les résultats des essais publiés sur les registres donnent généralement une image des résultats plus complète, plus précise et plus pertinente pour les patients que les articles de journaux correspondants.
- Les résultats publiés sur les registres sont plus faciles à localiser et sont en libre accès.
- Les rapports du registre facilitent la comparaison des résultats d'un essai avec les objectifs initialement prévus et, par conséquent, découragent les mauvaises pratiques de recherche préjudiciables telles que le HARKING, le p-hacking et la suppression, l'ajout ou la substitution "silencieuse" des résultats sélectionnés.

Veillez consulter le rapport de Cochrane et de Transparency International pour plus de détails et de liens vers la littérature pertinente.

Le téléchargement des résultats vers les registres d'essais précède généralement la publication dans les revues universitaires

Il n'y a jamais eu de cas observé où un manuscrit aurait été rejeté par un journal au motif que les résultats d'un essai avaient déjà été publiés dans un registre.

Les revues universitaires accepteront les articles faisant état des résultats d'un essai, même si les résultats de cet essai ont déjà été rendus publics dans un registre. L'International Committee of Medical Journal Editors a explicitement déclaré que l'affichage des principaux résultats dans les registres d'essais n'est pas considéré comme une publication préalable par les revues universitaires. Ainsi, puisque la communication des résultats sur les registres est généralement plus rapide que la publication universitaire, publier les résultats des essais sur les registres avant de les publier dans une revue universitaire devient la nouvelle norme en matière de communication scientifique.

ANNEXE 1 : TABLEAU DES DONNÉES

Le tableau ci-dessous présente les données relatives aux promoteurs à but non lucratif qui sont cités dans ce rapport. (Les données relatives aux sponsors commerciaux se trouvent dans le rapport lui-même). Toutes les données ont été extraites du EU Trials Tracker le 4 février 2021, et reflètent les données du registre publiquement visibles au 31 janvier 2021.

Sponsor	Trials total	Results due*	With results*	No results*	Results missing**	Hyperlink (link to the sponsor's EU Trials Tracker data)
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	307	28	1	27	152	http://eu.trialstracker.net/sponsor/hospitals-of-paris-ap-hp
Hospices Civils de Lyon	104	14	0	14	52	http://eu.trialstracker.net/sponsor/hospices-civils-de-lyon
Unicancer	82	5	0	5	41	http://eu.trialstracker.net/sponsor/unicancer
CHU de Toulouse	69	12	0	12	34	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-de-toulouse
CHU Clermont-Ferrand	62	10	0	10	31	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-clermont-ferrand
CHU de Bordeaux	54	9	0	9	27	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-de-bordeaux
Lymphoma Study Association (LYSA)***	49	8	5	3	11	http://eu.trialstracker.net/sponsor/the-lymphoma-study-association-lysa
CHU de Nantes	45	8	2	6	20	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-de-nantes
CHRU de Lille	39	3	0	3	19	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chru-de-lille
Institut Gustave Roussy	35	2	0	2	17	http://eu.trialstracker.net/sponsor/institut-gustave-rousseau
AP - Hôpitaux de Marseille	33	3	0	3	16	http://eu.trialstracker.net/sponsor/hospitals-of-marseille
CHU de Saint-Etienne	32	1	0	1	16	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-de-saint-etienne
Centre Léon Bérard***	31	6	3	3	9	http://eu.trialstracker.net/sponsor/centre-leon-berard
CHRU de Tours	31	3	0	3	15	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chru-de-tours
Inserm	31	3	0	3	15	http://eu.trialstracker.net/sponsor/inserm
CHU de Grenoble	29	6	0	6	14	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-de-grenoble
CHRU Montpellier	29	5	0	5	14	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chru-montpellier
CHU de Caen	29	5	0	5	14	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-de-caen
CHU de Rennes	28	3	0	3	14	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-de-rennes
CHU d'Amiens	27	1	0	1	13	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-damiens
CHU de Poitiers	27	2	0	2	13	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-de-poitiers
Hopitaux Univ. de Strasbourg	27	8	0	8	13	http://eu.trialstracker.net/sponsor/hopitaux-universitaires-de-strasbourg
CHU de Nîmes	27	4	0	4	13	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-de-nimes
CHRU de Brest	25	4	0	4	12	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chru-de-brest
CHU de Nancy	25	1	0	1	12	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-de-nancy
AN Recherches Sida et Hépatites (ANRS)	24	0	0	0	12	http://eu.trialstracker.net/sponsor/agence-nationale-de-recherches-sur-le
CHU de Limoges	23	5	0	5	11	http://eu.trialstracker.net/sponsor/chu-de-limoges
TOTAL	1324	159	11	148	630	

Notes : *A partir des données du registre ; **Estimation du nombre réel d'essais dont les résultats ne sont pas publiés alors qu'ils devraient l'être ; ***Portefeuille d'essais revu manuellement. Pour le cas du LYSA, voir la note page 4.

ANNEXE 2 : MÉTHODOLOGIE ET LIMITES

Auteur :

Auteur : Dr Till Bruckner (TranspariMED) tillbruckner@gmail.com
Extraction de données : Nicholas DeVito (EBM Data Lab, Université d'Oxford)
Traduction de l'anglais au français : Kévin Gernier (Transparency International France)

Ce rapport est publié sous une [licence Creative Commons BY 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)

L'auteur tient à remercier Nicholas DeVito pour avoir consacré son temps et son expertise à l'extraction des données utilisées pour la sélection des cohortes. EBM Data Lab, en tant qu'institution, n'a pas participé à l'élaboration de ce rapport. Toute erreur dans ce rapport relève exclusivement de la responsabilité de TranspariMED. L'auteur n'a aucun conflit d'intérêts financier potentiel. Ni TranspariMED ni l'auteur n'ont jamais reçu de financement de l'industrie pharmaceutique.

Méthodologie

Extraction des données

Le registre européen des essais cliniques (EUCTR) a été analysé et traité en utilisant le code EU TrialsTracker et la méthodologie standard pour déterminer le statut de notification de chaque essai. Dans le cadre de ce processus, les noms des promoteurs à renseigner en texte libre sont normalisés pour être affichés sur le site internet. Parallèlement au « scrapping » standard de l'EUCTR, un deuxième « scrapping » a été effectué pour obtenir des informations détaillées sur les promoteurs à partir de la section B de chaque protocole national de l'EUCTR (en particulier le nom du promoteur, le pays et le statut du promoteur). Ces informations détaillées sur le promoteur ont ensuite été combinées aux données traitées à partir du système TrialsTracker de l'UE et aux données normalisées, afin d'extraire tous les essais réalisés avec un promoteur français.

Les données figurant dans ce rapport reflètent les données publiquement disponibles sur l'EUCTR au 31 janvier 2021.

Les codes utilisés sont disponibles sur Github :

- Code et données de l'EU Trials Tracker
- « Scraper » de la section des promoteurs de l'EUCTR
- Le code de génération du jeu de données

Sélection de la cohorte

La principale cohorte de cette étude est constituée de 33 promoteurs d'essais cliniques dont le siège est en France et qui avaient mené 23 essais cliniques ou plus sur l'EUCTR au 31 janvier 2021.

L'ensemble complet des données répertoriait 39 promoteurs ayant mené 23 essais ou plus. Sur la base d'une recherche manuelle sur les sites internet des promoteurs, six d'entre eux ont été retirés, car leur siège est situé hors de France : Boehringer Ingelheim, Galderma, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Pfizer et Roche.

Attribution des essais aux promoteurs

Ce rapport reflète les portefeuilles de promoteurs adoptés par l'EU Trials Tracker, à quelques exceptions près :

Sanofi. Une recherche par Tracker a permis de trouver trois entrées pour Sanofi :

- Sanofi S.A. (680 procès)
- Sanofi (2 essais)
- Sanofi Pasteur MSD (29 essais)

Les données concernant Sanofi S.A. et Sanofi sont regroupées dans ce rapport sous le nom de "Sanofi".

Sanofi Pasteur MSD est considéré comme un promoteur distinct, car il s'agissait d'une entreprise commune autonome jusqu'à son arrêt en 2016. TranspariMED ne sait pas exactement quelle entité a actuellement l'obligation réglementaire de gérer le portefeuille d'essais de Sanofi Pasteur MSD. Les résultats sont en suspens pour un seul essai du portefeuille.

Bioprojet. Une recherche par Tracker a permis de trouver deux entrées pour "Bioprojet" :

- Bioprojet (17 essais)
- BioprojetPharma (5 essais)

Leurs données sont regroupées dans ce rapport sous le nom de "Bioprojet".

Mesure des performances vérifiables des promoteurs

Les données sur les performances des essais cliniques de chacun des promoteurs ont été extraites manuellement du EU Trials Tracker le 4 février 2021.

Les données du tracker reflètent les résultats des essais qui étaient publiquement disponibles sur l'EUCTR au 31 janvier 2021. En raison des retards pris par l'Agence européenne des médicaments pour rendre publics les résultats des essais soumis par les promoteurs, les données de suivi peuvent ne pas inclure tous les résultats des essais qui ont été téléchargés par les promoteurs au cours du mois précédent. Ainsi, les données de ce rapport reflètent les performances des promoteurs en matière de rapports sur les **essais au début du mois de janvier 2021**.

Le EU Trials Tracker a été construit par l'EBM Data Lab, de l'Université d'Oxford, et en 2018, sa méthodologie a été publiée dans le BMJ, une revue à comité de lecture. Le tracker est exclusivement fondé sur des données qui sont publiquement disponibles sur l'EUCTR ; le tracker est mis à jour chaque mois. À la connaissance de l'auteur, à ce jour, aucun cas d'essai incorrectement signalé comme étant « dû » ou étant « manquant » par l'EU Trials Tracker, basé sur les données des registres, n'a été détecté. L'EU Trials Tracker répertorie

individuellement chaque essai indiqué comme étant « en retard » et inclut un lien vers l'entrée originale du registre pour chacun d'entre eux. Ainsi, toutes les données contenues dans ce rapport peuvent être répliquées à l'extérieur.

Estimation du nombre réel d'essais dont les résultats manquent

En raison de l'échec commun de l'autorité nationale de réglementation et des promoteurs d'essais français à garantir que les données du registre européen des essais soient exactes et à jour, de nombreux essais achevés sont faussement indiqués comme "en cours" ou ne comportent pas de date d'achèvement. Il est donc impossible de déterminer avec précision le nombre d'essais dont les résultats sont manquants.

L'estimation du nombre d'essais aux résultats manquants a été calculée en partant de l'hypothèse que 50 % des essais de chaque institution ont été achevés il y a plus d'un an, et que celles-ci doivent donc actuellement publier en ligne leurs résultats. TranspariMED a divisé par deux le nombre total d'essais par institution pour obtenir une estimation du nombre d'essais attendus, puis a soustrait le nombre d'essais répertoriés comme "dus" et "signalés" par l'EU Trials Tracker. Les chiffres obtenus ont été arrondis au nombre entier inférieur, le cas échéant.

L'hypothèse de 50 % se fonde sur le fait que le registre européen enregistre les essais qui ont commencé dès 2004, et que les essais ne durent généralement que quelques années. Par conséquent, le registre contient de nombreux essais qui ont été achevés. Dans les portefeuilles d'essais des principaux promoteurs d'autres pays européens pour lesquels des données plus fiables sont disponibles, environ la moitié des essais apparaissent en raison de la communication de résultats ⁶.

Exceptions : Après un examen manuel de leur portefeuille d'essais, le nombre estimé de résultats d'essais manquants a été recalculé et ajusté à la baisse pour deux promoteurs non commerciaux, l'*Association d'étude du lymphome (LYSA)* et le *Centre Léon Bérard*. Ces deux promoteurs ont communiqué des résultats pour plusieurs essais qui ne sont pas comptabilisés comme étant entièrement rapportés par le Tracker⁷ (Le Tracker ne compte les essais comme entièrement rapportés que s'ils ont des résultats *et* sont marqués comme étant terminés *et* ont une date d'achèvement).

- Association pour l'étude des lymphomes (LYSA) : Le Tracker ne recense que cinq essais LYSA comme étant intégralement rapportés. LYSA a en outre communiqué les résultats de six essais faussement indiqués comme "en cours" et de deux essais dont l'état d'achèvement est "incohérent". Ainsi, l'estimation des essais LYSA non signalés a été recalculée sur la base d'un total de 13 essais dont les résultats sont disponibles.

⁶ Par exemple, les données sur le portefeuille de l'essai de l'Imperial College London peuvent être considérées comme raisonnablement fiables, car l'université a déclaré correctement plus de 97 % des résultats de ses essais, n'a pratiquement pas d'essais dont les données de conclusions sont incohérentes, et a peu d'essais très anciens qui sont encore indiqués comme "en cours". Sur les 139 essais de l'Imperial, 76 (55 %) sont marqués comme étant « en attente de résultats ».

⁷ Des ajustements similaires n'ont pas été effectués pour les autres promoteurs à but non lucratif car très peu de leurs essais faussement indiqués comme étant "en cours" ou comportant des "données incohérentes" ont des résultats disponibles. Par exemple, l'AP-HP ne dispose que de deux essais de ce type dans son portefeuille de 307 essais de médicaments.

- Centre Léon Bérard (CLB) : Le Tracker ne recense que trois essais du CLB comme étant intégralement rapportés, mais deux faux essais "en cours" et un essai "données incohérentes" comportent également des résultats. L'estimation du CLB a été recalculée sur la base d'un total de six essais ayant des résultats. Tous les résultats du CLB ont été téléchargés au cours de la période 2019-2020, ce qui indique que le CLB pourrait faire des efforts pour résorber son stock d'essais non signalés.

Peu après avoir été prévenu de la publication de ce rapport, le LYSA et le Centre Léon Bérard ont contacté TranspariMED avec une liste complète de leurs essais médicamenteux respectifs. Veuillez-vous référer aux notes en bas de la page 5 pour plus de détails.

Données sur les essais de médicaments Covid-19

Une liste de tous les essais cliniques Covid enregistrés dans le monde a été extraite de l'ensemble de données du TrialsTrackerCovid-19 par Nicholas DeVito. L'auteur a manuellement et progressivement exclu de la liste les essais qui (1) n'étaient pas enregistrés sur l'EUCTR, (2) ne disposaient pas d'un lieu d'essai en France et (3) n'étaient pas parrainés par une entité ayant son siège en France. La cohorte finale comprend tous les essais cliniques Covid qui avaient été enregistrés sur l'EUCTR et qui y étaient publiquement visibles au 11 novembre 2020.

Limites

Dépendance aux estimations du nombre réel d'essais dont les résultats manquent

De nombreux essais français sont presque certainement marqués à tort comme étant "en cours" dans le registre, alors qu'ils ont en fait été achevés il y a longtemps. Cependant, le nombre exact de ces essais est impossible à déterminer sur la seule base des données du registre, ce qui rend nécessaire de générer une estimation du nombre réel d'essais en cours pour lesquels des résultats manquent (voir ci-dessus).

Sous-estimation des résultats affichés

En raison des retards pris par l'Agence européenne des médicaments pour rendre publics les résultats des essais soumis par les promoteurs, des résultats publiés en ligne au cours de la seconde moitié de janvier 2021 pourraient ne pas avoir été intégrés dans l'UE Trial Tracker. En conséquence, certains essais dont les résultats n'ont été rendus publics que récemment sur l'EUCTR peuvent avoir été indiqués comme « non signalés ». Selon l'expérience de TranspariMED, le nombre de ces essais est probablement très faible dans une cohorte de cette taille. En outre, le Tracker signale comme ayant des "données incohérentes" les essais dont les résultats ne sont pas indiqués comme « achevés » et/ou ceux qui n'ont pas de date d'achèvement dans le protocole ; de tels essais ne sont pas indiqués comme "signalés" par le Tracker ou dans ce rapport. Le nombre d'essais de ce type dans les portefeuilles des promoteurs à but non lucratif est faible.

Attribution des essais aux promoteurs

Les noms des promoteurs ne sont pas normalisés dans l'EUCTR, l'équipe du EU Trials Tracker a donc dû normaliser manuellement tous les noms. Dans certains cas, il est difficile d'établir qui a la responsabilité légale de communiquer les résultats, et certains promoteurs ont pu être incorrectement agrégés ou désagrégés.

Veillez noter que le EU Trials Tracker a été développé et est maintenu par une équipe de l'Université d'Oxford, et non par TranspariMED.

Remarque : si les promoteurs découvrent que des essais leur ont été incorrectement attribués, ou s'ils souhaitent que plusieurs portefeuilles soient agrégés, ils peuvent contacter l'équipe européenne de suivi des essais, qui examinera leur demande et, le cas échéant, procédera à des ajustements. Ces modifications seront rendues publiques au début du mois suivant, après la mise à jour mensuelle du "Tracker".

Essais non-inscrits au registre des essais cliniques de l'UE

Les données de ce rapport couvrent exclusivement les essais cliniques qui ont été enregistrés dans le registre des essais cliniques de l'UE. En vertu des règles de l'UE, tous les essais cliniques de médicaments expérimentaux (CTIMP) menés dans l'Union européenne **doivent** être enregistrés dans le registre européen des essais cliniques, et les promoteurs **doivent** publier les résultats de ces essais dans le registre dans les 12 mois suivant la fin de l'essai.

Les essais non médicamenteux, y compris les essais de dispositifs médicaux (par exemple les stimulateurs cardiaques ou les hanches artificielles) et les traitements non médicamenteux (par exemple la chirurgie ou la physiothérapie), **ne peuvent pas** être enregistrés dans le registre européen des essais cliniques et sont donc enregistrés dans d'autres registres d'essais. L'évaluation des performances des promoteurs en matière de transparence pour ces essais non médicamenteux dépasse le cadre du présent rapport.

Cependant, les essais non médicamenteux peuvent être d'une importance médicale encore plus grande que les essais médicamenteux. Les promoteurs sont tenus de rendre leurs résultats publics (sous quelque forme que ce soit) en vertu des règles éthiques mondiales et, selon les bonnes pratiques de l'OMS, les promoteurs doivent rendre leurs résultats publics sur un registre des essais dans les 12 mois suivant la fin de l'essai. Toutefois, la surveillance réglementaire des essais non médicamenteux est actuellement faible dans toute l'Europe.

En l'absence de règles européennes de transparence pour les essais non médicamenteux, il est important que la France développe une stratégie nationale de transparence des essais cliniques afin de garantir que tous les essais cliniques impliquant des patients français soient enregistrés et que leurs résultats soient rendus publics.⁸

⁸ Le Royaume-Uni a déjà élaboré une telle stratégie nationale, voir ici :

<https://www.transparimed.org/single-post/2020/09/14/uk-clinical-trial-registration-reporting>

