

**Lignes directrices de la Commission — Orientations sur l'enregistrement et la publication des informations sur les résultats des essais cliniques dans le cadre de l'application de l'article 57, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 et de l'article 41, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1901/2006**

(2012/C 302/03)

### 1. CONTEXTE

Le présent document d'orientation porte sur certains aspects de l'application de l'article 57, paragraphe 2, troisième alinéa, du règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments <sup>(1)</sup>, et de l'article 41, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique <sup>(2)</sup>.

Il concerne l'enregistrement et la publication des informations relatives aux résultats des essais cliniques et met donc en œuvre la législation de l'UE qui vise à assurer l'accès du public aux résultats des essais cliniques — un objectif réaffirmé dans la proposition de la Commission pour un règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE <sup>(3)</sup>. Le document fournit également des orientations sur la manière de traiter les cas de non-conformité ou d'inexactitude matérielle.

Ce document vient compléter les documents d'orientation suivants de la Commission:

- lignes directrices 2010/C82/01 intitulées «Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique» (ci-après les «indications détaillées CT-1») <sup>(4)</sup>, notamment leur point 4.3;
- lignes directrices 2008/C168/02 relatives aux types de données contenus dans la base de données sur les essais cliniques visée à l'article 11 de la directive 2001/20/CE et destinés à être inclus dans la base de données sur les médicaments visée à l'article 57 du règlement (CE) n° 726/2004 <sup>(5)</sup>, notamment leurs points 3 à 5; et
- lignes directrices 2009/C28/01 sur les informations concernant les essais cliniques pédiatriques à introduire dans la base de données de l'UE sur les essais cliniques (EudraCT) et sur les informations à publier par l'Agence européenne des médicaments (EMA) conformément à l'article 41 du règlement (CE) n° 1901/2006 <sup>(6)</sup>, notamment leurs points 3.2, 3.4 et 5.

Ces documents d'orientation de la Commission ont été précisés par deux documents d'orientation techniques publiés dans EudraLex — The rules governing medicinal products in the European Union, respectivement intitulés List of fields to be made public from EudraCT for Paediatric Clinical Trials in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 et 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 <sup>(7)</sup>.

### 2. CHAMP D'APPLICATION

Le présent document concerne l'enregistrement et la publication des essais cliniques — au sens de l'article 2, point a), de la directive 2001/20/CE — qui revêtent au moins l'une des caractéristiques suivantes:

- l'essai clinique est régi ou a été régi par la directive 2001/20/CE, qui a pris effet le 1<sup>er</sup> mai 2004 au plus tard (pour l'enregistrement d'informations relatives aux résultats d'essais cliniques ayant pris fin dans le passé, voir le point 4.6.1). Cela signifie qu'au moins un site d'investigation participant à l'essai clinique doit être situé dans l'Union européenne (UE) ou dans un État partie à l'Espace économique européen (EEE);
- les essais cliniques, y compris ceux dont les sites d'investigation se situent en dehors de l'UE, s'inscrivent dans un plan d'investigation pédiatrique <sup>(8)</sup>;
- les essais cliniques relèvent de l'article 45 du règlement (CE) n° 1901/2006;
- les essais cliniques relèvent de l'article 46 du règlement (CE) n° 1901/2006.

### 3. CONTENU DES INFORMATIONS ENREGISTRÉES

Les informations relatives aux résultats doivent être enregistrées conformément aux présentes lignes directrices pour tous les essais cliniques énumérés au point 2.

Le contenu des informations sur les résultats est établi dans les lignes directrices 2009/C28/01. Les informations qui y figurent s'appliquent aussi bien aux essais pédiatriques qu'aux essais non pédiatriques.

Les orientations techniques concernant le format des champs de données (ci-après «ensemble complet de données») sont publiées dans un document séparé dans EudraLex — Rules Governing Medicinal Products in the European Union, qui vient compléter

<sup>(1)</sup> JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

<sup>(2)</sup> JO L 378 du 27.12.2006, p. 1.

<sup>(3)</sup> COM(2012) 369 final du 17.7.2012.

<sup>(4)</sup> JO C 82 du 30.3.2010, p. 1.

<sup>(5)</sup> JO C 168 du 3.7.2008, p. 3.

<sup>(6)</sup> JO C 28 du 4.2.2009, p. 1.

<sup>(7)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(8)</sup> Article 41, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1901/2006.

les deux documents d'orientation techniques List of fields to be made public from EudraCT for Paediatric Clinical Trials in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 et 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 <sup>(9)</sup>.

Les champs de données établis dans ces orientations techniques détaillées tiennent compte des efforts entrepris au niveau international en matière d'harmonisation. Le contenu des champs de données est identique à celui de la base de données «clinical-trials.gov» des États-Unis, à quelques rares exceptions près destinées à tenir compte de certaines particularités, comme le plan d'investigation pédiatrique de l'UE, ainsi que de l'évolution des bases de données ou des efforts d'harmonisation au niveau international.

#### 4. MODALITÉS D'ENREGISTREMENT ET DE TRAITEMENT DES INFORMATIONS SUR LES RÉSULTATS

Tout promoteur, destinataire d'une décision relative à un plan d'investigation pédiatrique ou titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui enregistre des informations sur des résultats dans la base de données européenne visée à l'article 11, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE (ci-après «EudraCT») se conforme à l'article 41, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1901/2006. Cet enregistrement est en outre considéré comme la soumission du rapport sommaire d'essai clinique faisant partie de la déclaration de fin d'essai clinique aux autorités compétentes nationales, visé au point 4.3 des indications détaillées CT-1. Si les informations sur les résultats sont rendues publiques (voir le point 5), il est considéré comme une soumission au comité d'éthique visé au point 4.2.1 des indications détaillées CT-1.

##### 4.1. Enregistrement des données

L'enregistrement des informations sur EudraCT se fait soit directement, grâce à une interface web fournie par l'Agence européenne des médicaments (ci-après «l'Agence»), soit par téléchargement d'un fichier XML via l'interface web, soit par l'utilisation d'une technologie de passerelle. Les données sont envoyées vers un module sécurisé d'EudraCT.

Les informations doivent être fournies conformément à un schéma XML établi et publié par l'Agence.

L'enregistrement des informations est effectué:

- par le destinataire de la décision relative à un plan d'investigation pédiatrique, si l'essai clinique s'inscrit dans un tel plan;

- par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, si les essais cliniques relèvent des articles 45 et 46 du règlement (CE) n° 1901/2006;

- par le promoteur de l'essai clinique pour tous les autres essais cliniques visés au point 2.

À cette fin, la partie chargée d'enregistrer les informations est dotée d'un compte sécurisé permettant de télécharger et d'éditer ces données dans le système. Cette partie n'a accès qu'à ses propres données. Cet accès permettra l'enregistrement et la maintenance des données dans une partie sécurisée du système. Le traitement et la publication ultérieurs des informations sont contrôlés par l'Agence.

Certains champs des données protocolaires seront utilisés pour présenter le contexte de l'essai et faciliter ainsi la présentation des informations sur les résultats. Les informations protocolaires correspondantes seront automatiquement téléchargées vers ces champs depuis EudraCT lorsque des informations sur des résultats seront fournies via l'interface web ou via un XML prérempli téléchargé. Lors de l'enregistrement d'informations concernant des résultats, ces champs pourront être actualisés grâce à l'interface web ou encore par enregistrement d'un fichier XML actualisé comportant des informations protocolaires.

En général, un champ «commentaires» sera disponible pour les champs de données qui ne sont pas en texte libre. Il est destiné à permettre l'ajout d'informations complétant le contenu des champs en texte fixe. Bien que la structure des données collectées soit adaptée à la grande majorité des essais cliniques, le champ «commentaires» pourra être utilisé si les champs de données ne sont pas totalement adaptés aux informations nécessaires.

##### 4.2. Traitement

Une validation technique automatisée peut s'effectuer dans la partie sécurisée du système. Si des problèmes sont détectés, l'enregistrement des informations sera bloqué. La partie qui procède à l'enregistrement recevra un rapport de validation contenant des instructions sur la manière de résoudre ou de clarifier les problèmes.

Les données seront ensuite introduites dans EudraCT et les informations à publier seront sélectionnées selon les règles applicables et publiées dans le registre des essais cliniques dans l'UE d'EudraPharm (voir le point 5). Elles seront reliées aux données protocolaires si ces dernières sont disponibles dans EudraCT.

Le public n'a pas accès au module sécurisé. L'enregistrement d'informations sur les résultats n'efface pas les informations protocolaires déjà enregistrées dans EudraCT.

<sup>(9)</sup> Cf. note 7.

### 4.3. Calendrier

Les informations sur les résultats doivent être enregistrées dans les délais indiqués dans le règlement (CE) n° 1901/2006 et dans les lignes directrices mentionnées au point 1, à savoir dans les six mois<sup>(10)</sup> suivant la fin de l'essai pour les essais cliniques pédiatriques et dans l'année suivant la fin de l'essai pour les autres cas<sup>(11)</sup>.

Il est recommandé d'enregistrer les informations avant ces dates, si elles sont déjà disponibles. Il en est par exemple ainsi si les résultats ont déjà été publiés dans des revues scientifiques, ou si une première date d'achèvement est prévue avant la fin de l'essai.

Si l'essai s'achève à une date prématurée, celle-ci doit être considérée comme la date de fin de l'essai.

Il n'est pas possible de présenter plus d'un ensemble de données relatives à des résultats par analyse et par essai planifiés. Si le résultat est analysé à plusieurs reprises, il convient d'enregistrer chacune de ces analyses.

### 4.4. Langues

La plupart des informations sur les résultats sont numériques ou basées sur les définitions d'une liste de valeurs utilisant des options prédéfinies ou des listes terminologiques.

S'agissant des champs en texte libre, le système permettra la saisie de plus d'une langue (parmi les langues officielles de l'UE). Conformément à la norme OMS et afin de faciliter un usage international hors UE, il y a toutefois lieu d'introduire les informations en anglais. Ces informations pourront faire l'objet d'une saisie supplémentaire dans une autre langue officielle de l'UE.

### 4.5. Actualisation des données et enregistrements ultérieurs

Certaines informations protocolaires et certaines informations relatives aux résultats (points de contacts pour de plus amples informations ou statut d'inscription, par exemple) pourront être actualisées par la partie ayant effectué l'enregistrement, de manière telle que les informations actualisées seront directement disponibles dans le domaine public sous réserve de satisfaire aux contrôles techniques.

Chaque version des informations protocolaires et des données relatives aux résultats sera enregistrée et l'enregistrement de nouvelles versions n'entraînera pas la suppression des versions précédentes, ce qui permettra un suivi des changements.

### 4.6. Disposition concernant les résultats d'essais cliniques ayant pris fin dans le passé

#### 4.6.1. Essais cliniques relevant de la directive 2001/20/CE

Les informations sur les résultats d'essais cliniques ayant pris fin moins d'un an avant la finalisation de la programmation visée

au point 6 doivent être enregistrées dans un délai d'un an après la finalisation de la programmation, avec utilisation de l'ensemble de données complet (voir point 4.1).

Les informations sur les résultats d'essais cliniques ayant pris fin un an ou plus avant la finalisation de la programmation visée au point 6 peuvent être enregistrés soit avec l'ensemble de données complet (voir point 3), soit selon la méthode prévue pour les essais cliniques relevant de l'article 45 du règlement (CE) n° 1901/2006 (voir ci-dessous). Cette opération doit se faire dans les 24 mois suivant la finalisation de la programmation visée au point 6.

#### 4.6.2. Essais cliniques visés par le règlement (CE) n° 1901/2006

Une deuxième méthode d'enregistrement des informations sera rendue possible pour les essais cliniques visés à l'article 45 du règlement (CE) n° 1901/2006. Pour ceux-ci, la transmission des informations relatives aux résultats à l'Agence en vue de leur publication pourra se faire sous la forme d'une copie, autorisée par le titulaire du droit d'auteur, d'un article d'une revue médicale (en tant que fichier PDF), sous la forme du synopsis prévu à l'annexe I de la norme ICH Topic E 3, ou par tout autre document approprié contenant les informations dudit synopsis (sous forme de fichier PDF). Pour ces cas, un ensemble de champs sera créé dans EudraCT pour identifier l'essai clinique concerné, faciliter les recherches et permettre l'adjonction du fichier PDF. Ces informations relatives à des résultats devront être enregistrées dans les 24 mois suivant la finalisation de la programmation visée au point 6.

Les informations sur les résultats d'essais cliniques inclus dans un plan d'investigation pédiatrique approuvé [article 41, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1901/2006] et d'essais cliniques dont le promoteur est le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et qui impliquent l'utilisation, sur la population pédiatrique, d'un médicament couvert par une autorisation de mise sur le marché [article 46 du règlement (CE) n° 1901/2006], et qui ont pris fin avant la finalisation de la programmation visée au point 6, doivent être enregistrées dans l'année suivant la finalisation de la programmation, avec l'ensemble de données complet (voir point 4.1).

### 4.7. Non-conformité, inexactitude matérielle

Les États membres doivent s'assurer que les informations relatives aux résultats des essais cliniques qu'ils autorisent sont transmises à l'Agence.

Les essais cliniques sur les résultats desquels aucune information n'aura été transmise 9 mois (pour les essais pédiatriques, voir point 4.3) ou 15 mois (pour les autres essais) après la fin de l'essai seront signalés. Cette information sera publiquement accessible. La durée prévue de l'essai est introduite au moment de la demande d'essai clinique. La fin effective de l'essai est notifiée au moyen du formulaire déclaration de fin de l'essai clinique.

Toute correction d'informations publiées sera effectuée par la partie qui a enregistré les informations, éventuellement à la demande de l'Agence.

<sup>(10)</sup> Point 2.2.2 des lignes directrices 2009/C28/01.

<sup>(11)</sup> En ce qui concerne le terme «fin de l'essai», voir le point 4 des indications détaillées CT-1.

Si des vérifications du respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) révèlent que l'exactitude ou la fiabilité des données relatives aux résultats est sérieusement sujette à caution, l'Agence en sera immédiatement informée.

L'Agence se réserve le droit

- de faire en sorte que des informations ne soient plus accessibles au public;
- de signaler que des informations ne sont peut-être pas valides eu égard au non-respect des BPC; ou
- d'ajouter une note au dossier public si cela s'avère nécessaire pour des raisons d'inexactitude matérielle ou de non-respect des exigences réglementaires.

#### 5. PRÉSENTATION DES INFORMATIONS SUR LES RÉSULTATS AU PUBLIC

Les informations sur les résultats enregistrées sont rendues publiques via le registre des essais cliniques dans l'UE d'*Eudra-Pharm*, conformément aux documents d'orientation de la Commission mentionnés au point 1, c'est-à-dire que seules les informations relatives à des essais cliniques non pédiatriques de Phase I ne sont pas rendues publiques.

Les informations sur les résultats sont rendues publiques dans un délai de 15 jours ouvrables à compter de l'enregistrement d'un ensemble de données valide.

Les informations sur les résultats de chaque essai clinique sont reliées aux informations protocolaires correspondantes déjà enregistrées dans le système.

S'agissant des enregistrements ultérieurs (voir le point 4.5), le public accédera, par défaut, d'abord à la version actualisée mais pourra également consulter les versions précédentes.

En plus d'être consultables in situ sur le web, les données seront également mises à disposition sous forme imprimée et dans un format téléchargeable.

L'interface web fournira des outils destinés à faciliter la recherche, la consultation et l'exploration des informations publiques sur les essais cliniques et leurs résultats.

#### 6. APPLICATION

Le présent document d'orientation s'applique dès que la programmation des bases de données concernées est achevée.

La fin des travaux de programmation sera annoncée publiquement par l'Agence.