

# Enregistrement des essais cliniques et production de rapports sur les résultats : un appel à la transparence, à la coordination et à une application rigoureuse des règles

Matthew Herder JSM LLM, Srinivas Murthy MD MHS

■ *CMAJ* 2024 July 15;196:E894-6. doi : 10.1503/cmaj.231595-f

Citation : Veuillez citer la version originale anglaise, *CMAJ* 2024 May 13;196:E628-9. doi : 10.1503/cmaj.231595

Voir la version anglaise de l'article ici : [www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.231595](http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.231595)

Il y a 30 ans, David Moher a défendu l'importance d'obliger l'enregistrement des essais cliniques dans les pages du *JAMC*<sup>1</sup>. Au Canada, les exigences liées à l'enregistrement des essais et à la production des rapports sur les résultats ont été ajoutées à l'Énoncé de politique des trois conseils (EPTC) en 2010 et imposées comme condition de financement pour les essais cliniques des Instituts de recherche en Santé du Canada (IRSC)<sup>2</sup>. Toutefois, ces exigences sont encore peu respectées au Canada, surtout en ce qui concerne les essais menés exclusivement au pays. Moins des trois quarts des essais achevés en 2019 avaient été préenregistrés, et moins des deux tiers des essais achevés en 2014 avaient fait l'objet de publications en 2022<sup>3</sup>. Seulement 5% des essais parrainés par des établissements universitaires canadiens enregistrent, produisent des rapports et publient les résultats, comparativement à 36% des essais subventionnés par l'industrie<sup>3</sup>.

L'enregistrement des essais et la production des rapports en temps opportun sont des mesures essentielles permettant de se protéger contre la manipulation des données, la sélection choisie des résultats et les préjugés persistants voulant que seuls les résultats positifs soient publiés. En plus de gaspiller des ressources de recherche, la censure de résultats d'essais cliniques augmente le risque qu'une décision clinique mal informée soit prise, tout en déshonorant les contributions des personnes participantes qui ont accepté de prendre part aux essais — parfois en prenant de graves risques pour leur santé — pour soutenir la production de nouvelles connaissances sur l'innocuité, l'efficacité d'une intervention ou les deux<sup>4</sup>. Chaque série de résultats d'essais qui ne voit pas le jour met en péril l'engagement de la personne participante dans le processus de production de connaissances, de même que sa confiance envers celui-ci.

Au cours de la dernière décennie, de nombreux pays ont enchâssé les exigences d'enregistrement et de publication des

### Points clés

- Un nombre considérable d'essais cliniques ayant lieu au Canada ne respectent toujours pas les normes d'enregistrement et de production de rapports sur les résultats.
- L'obligation de diffuser les informations relatives aux essais cliniques en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* n'a pas été instaurée par Santé Canada.
- L'amélioration de la coordination entre les comités d'éthique de la recherche, les revues médicales, les organismes subventionnaires de la recherche et Santé Canada ainsi que l'adoption d'une stratégie d'application resserrée sont nécessaires pour veiller à ce que tous les essais cliniques du Canada soient enregistrés et leurs résultats, diffusés pour le bien de la patientèle.

résultats dans leur législation nationale; toute initiative canadienne prise en ce sens ne serait donc pas la première<sup>5</sup>. Notamment, depuis 2007, les États-Unis considèrent comme une infraction en vertu de la *Food, Drug, and Cosmetic Act* (loi américaine sur les médicaments et les cosmétiques) le fait de ne pas enregistrer les essais cliniques ou de ne pas produire de rapports sur les résultats, délit passible d'une amende pouvant atteindre 10 000 \$ par jour tant et aussi longtemps que les manquements ne sont pas corrigés<sup>6</sup>. Toutefois, pour imposer efficacement les exigences de transparence, il faut des ressources institutionnelles ainsi qu'une volonté d'agir. Il n'est pas simple d'appliquer ces exigences; si les centres universitaires ont des dossiers si peu reluisants en ce qui concerne l'enregistrement et la production des rapports d'essais, il est probable que ce soit en grande partie par manque de ressources. Malgré la loi adoptée en 2007, la Food and Drug Administration (FDA) a mis plus de 10 ans à émettre des

directives sur les moments où elle agirait en cas de manquement aux exigences de transparence de la loi. Malgré les données montrant que les commanditaires d'essais omettent souvent de déclarer leurs résultats, la FDA n'a jusqu'à présent pris des mesures coercitives pour non-conformité que 1 seule fois<sup>6</sup>.

Un élément important du problème lié à l'application des règlements concerne les parties prenantes qui sont les mieux positionnées pour effectuer ce travail ingrat. En vertu de l'EPTC, tous les essais cliniques qui sont financés par le concours du Fonds pour les essais cliniques 2022–2023 des IRSC ou qui sont menés par des équipes de recherche d'établissements financés par les 3 organismes subventionnaires (le Conseil de recherches en sciences humaines, le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie ou les IRSC) doivent obligatoirement être enregistrés dans un registre accessible au public avant le recrutement de la première personne participante. Quelques comités d'éthique de la recherche (CER) exigent une preuve d'enregistrement au moment de la présentation des protocoles d'essais cliniques; or, les CER sont connus pour leur manque de ressources et ne surveillent pas les essais qui sont approuvés pour voir si les équipes de recherche respectent leur engagement à produire des rapports sur les résultats<sup>7</sup>.

Vu l'intérêt des équipes de recherche à maintenir de bonnes relations avec la principale source de financement de la recherche en santé au Canada, les IRSC sont peut-être mieux placés que les CER pour veiller au respect des normes de transparence. Les premiers bénéficiaires du Fonds pour les essais cliniques des IRSC comptaient 17 projets, dont au moins quelques-uns sont enregistrés dans la base de données <https://clinicaltrials.gov/>. Toutefois, les essais cliniques financés par les IRSC représentent seulement une fraction de ceux menés au Canada chaque année. Même si les IRSC souhaitaient appliquer les conditions d'enregistrement et de production des rapports sur les résultats, leur surveillance n'aiderait que peu.

Santé Canada — sans l'autorisation duquel aucun essai clinique portant sur un nouveau médicament ou vaccin ne peut légalement avoir lieu au Canada — pourrait être plus apte à imposer ces conditions sur les produits de santé. Or, si on regarde de près le dossier de Santé Canada, on voit son indifférence constante envers la situation.

Lorsque la *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses (Loi de Vanessa)* a été présentée au Parlement en 2013, elle ne comportait aucune mesure visant à améliorer la transparence des données probantes des produits de santé, ce qui différait de façon marquée des réformes adoptées aux États-Unis et ailleurs dans le monde<sup>8</sup>. Les personnes représentantes de Santé Canada ont retravaillé le projet de loi en collaboration avec des parlementaires fédéraux; ils y ont ajouté plusieurs dispositions visant à rehausser la transparence des données issues des essais cliniques, de même que du système de réglementation dans son ensemble. Ces mesures législatives se sont plus tard inscrites dans la *Loi sur les aliments et drogues*. Toutefois, la disposition portant expressément sur l'enregistrement et la communication des résultats des essais cliniques s'est avérée futile. Au lieu d'imposer ces exigences

comme aux États-Unis, l'article 21.71 de la *Loi de Vanessa* a simplement ajouté le pouvoir de faire des règlements en ce sens — un jour. Près de 10 ans après l'adoption de la loi, les règlements qui prescrivent quelles informations sur les essais cliniques doivent être rendues publiques et comment elles doivent l'être n'ont jamais été publiés par l'autorité de réglementation. Entretemps, Santé Canada s'est efforcé de moderniser sa surveillance des essais cliniques<sup>9</sup>. En février 2023, il a publié une version provisoire des directives sur l'enregistrement et la divulgation publique des résultats d'essais cliniques, qui stipule que les commanditaires d'essais doivent enregistrer leurs essais et publier leurs résultats<sup>10</sup>. Un an plus tard, il reste à voir si Santé Canada mettra la dernière main à cette politique — qui encourage, et non requiert, une plus grande transparence dans les essais cliniques.

Vu la lenteur de Santé Canada et les restrictions des autres parties prenantes participant à la surveillance des essais cliniques et à la publication de leurs rapports, ce qui comprend les revues scientifiques, les CER et les organismes subventionnaires de la recherche (comme les IRSC), 2 mesures clés sont nécessaires pour améliorer la situation liée à l'enregistrement et à la communication des résultats d'essais. D'abord, il faut mettre en œuvre une approche plus coordonnée et plus transparente, grâce à laquelle ces parties prenantes pourront transmettre directement à Santé Canada les informations relatives à ces exigences. Pour faciliter le suivi des essais cliniques des phases 1–3, Santé Canada devrait dresser une liste claire des dates de début et de fin des essais. De même, la publication des rapports d'essais cliniques dans les revues scientifiques ou la présentation publique des résultats dans les registres d'essais devraient être relayées à Santé Canada afin d'alléger le fardeau de l'autorité de réglementation. Ensuite, pour assurer la clarté des pouvoirs de Santé Canada, le Parlement devrait revoir le libellé de l'article 21.71 de la *Loi de Vanessa*. Plutôt que de lier l'obligation de publier les rapports d'essais à la personne titulaire d'une autorisation relative à un produit thérapeutique, il faudrait modifier la disposition pour obliger tous les commanditaires qui ont reçu l'autorisation de Santé Canada de mener un essai clinique de phase 1–3 d'enregistrer celui-ci avant le recrutement des personnes participantes et de publier leurs résultats dans les 12 mois suivant la fin de l'essai clinique ou l'approbation du produit à des fins cliniques par Santé Canada, selon la première occurrence. En l'absence de preuves montrant l'enregistrement de l'essai et la publication des résultats, Santé Canada ne devrait pas être autorisé à approuver le produit. Puisque les pénalités financières prévues en vertu des lois américaines ont rarement été utilisées par l'autorité de réglementation des États-Unis, une sanction pour retard de commercialisation du produit devrait bien plus encourager le respect des règles au Canada.

Pour réduire le cloisonnement des renseignements, il faut simplement améliorer la communication entre les revues scientifiques, les CER, les organismes subventionnaires et Santé Canada et renforcer le pouvoir de l'autorité de réglementation en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*; c'est ainsi que nous pourrions réellement corriger la situation.

## Références

1. Moher D. Clinical-trial registration: a call for its implementation in Canada. *CMAJ* 1993;149:1657-8.
2. CIHR policy guide: requirements for registration and disclosure of results from clinical trials. Ottawa: Canadian Institutes of Health Research; modifié le 11 mars 2024. Accessible ici : <https://cihr-irsc.gc.ca/e/52820.html> (consulté le 20 sept. 2023).
3. Alayche M, Cobey KD, Ng JY, et al. Evaluating prospective study registration and result reporting of trials conducted in Canada from 2009 to 2019. *Facets* 2023;8:1-10.
4. Doshi P, Jefferson T, Del Mar C. The imperative to share clinical study reports: recommendations from the Tamiflu experience. *PLoS Med* 2012;9:e1001201. doi : 10.1371/journal.pmed.1001201.
5. Viergever RF, Li K. 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* 2015;5:e008932. doi : 10.1136/bmjopen-2015-008932.
6. Stephenson J. In a first, FDA warns company to remedy failure to post clinical trial results. *JAMA Health Forum* 2021;2:e211306. doi : 10.1001/jamahealthforum.2021.1306.
7. Downie J. The Canadian agency for the oversight of research involving humans: a reform proposal. *Account Res* 2006;13:75-100.
8. Herder M, Gibson E, Graham J, et al. Regulating prescription drugs for patient safety: Does Bill C-17 go far enough? *CMAJ* 2014;186:E287-92.
9. Clinical trials modernization: consultation paper. Ottawa: Health Canada; modifié le 23 févr. 2022. Accessible ici : <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-clinical-trials-regulatory-modernization-initiative/document.html> (consulté le 29 juin 2021).
10. Registration of clinical trials and public disclosure of results: new guidance and public search portal. Ottawa: Health Canada; modifié le 29 juin 2023. Accessible ici : <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-registration-clinical-trials-public-disclosure-results-new-guidance-public-search-portal.html> (consulté le 12 févr. 2024).

**Intérêts concurrents :** Matthew Herder déclare avoir reçu des subventions des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et de l'Agence de la santé publique du Canada et une rémunération à titre de membre du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. Srinivas Murthy déclare avoir reçu du financement des IRSC, de la Fondation pour la recherche en santé et du Fonds Wellcome. Il est membre du conseil d'administration de l'organisme Universities Allied for Essential Medicines.

Cet article a été révisé par des pairs.

**Affiliations :** École de droit Schulich (Herder), Université Dalhousie; Département de pharmacologie (Herder), Faculté de médecine, Université Dalhousie, Halifax N.-É.; Département de pédiatrie (Murthy), Hôpital pour enfants de la Colombie-Britannique; Département de pédiatrie (Murthy), Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B.

**Collaborateurs :** Les 2 auteurs ont contribué à l'élaboration et à la conception des travaux. Matthew Herder a rédigé le manuscrit. Les

2 auteurs ont révisé de façon critique le contenu intellectuel important du manuscrit; ils ont donné leur approbation définitive pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

**Propriété intellectuelle du contenu :** Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

**Traduction et révision :** Équipe Francophonie de l'Association médicale canadienne

**Correspondance :** Matthew Herder, [Matthew.Herder@dal.ca](mailto:Matthew.Herder@dal.ca)