

FSMA\_Opinion\_2020\_02 du 28/10/2020

## Publication d'informations privilégiées par les sociétés biotech cotées : considérations et bonnes pratiques

### **Destinataires**

Le présent document s'adresse aux sociétés biotech cotées qui procèdent à des essais cliniques, particulièrement celles dont le *pipeline* de produits candidats est restreint et qui n'ont que peu ou pas de produits établis.

### **Objectif**

La présente opinion vise à aider les sociétés susmentionnées, et spécialement celles qui ont été récemment admises à la cote (et qui sont susceptibles de manquer d'expérience quant à ce que cela implique), à respecter les obligations de publication d'informations privilégiées et à éviter de commettre des infractions aux règles en matière d'abus de marché. En raison des spécificités de leurs activités (développements scientifiques avec résultats d'essais cliniques multidimensionnels ; processus progressifs, par étapes ; jugements à porter d'un point de vue scientifique et clinique), respecter ces obligations de publication peut s'avérer particulièrement complexe pour ces sociétés, surtout lorsqu'il s'agit de savoir quand et quoi publier.

Le présent document a fait l'objet d'une consultation auprès d'un groupe choisi d'experts.

### **Portée**

Le présent document est centré sur :

- la publication d'informations privilégiées pendant la réalisation des essais cliniques. La publication d'informations relatives à des questions se posant après obtention de l'autorisation de mise sur le marché (comme les inspections et le remboursement) n'y sera pas abordée ;
- certains thèmes spécifiques. Le présent document ne remplace et ne reproduit en détail ni la législation sur les abus de marché et ses règles régissant la divulgation d'informations, ni les orientations de l'ESMA.

### **Structure, contenu et nature**

Le présent document rappelle des exigences légales d'ordre général et présente des considérations et des bonnes pratiques (respectivement numérotées [C-x] et [GP-x] (good practice)).

Certaines considérations (telles que les opinions de la FSMA concernant le fait de savoir quelle information est susceptible d'être jugée privilégiée et selon quelle probabilité) et bonnes pratiques (telles que les opinions de la FSMA quant aux informations qu'il est pertinent d'inclure dans des communiqués de presse) pourraient donner à penser que la FSMA souhaite dicter aux sociétés biotech ce qu'elles devraient publier et quand. Il n'est toutefois nullement dans l'intention de la FSMA de les inciter à procéder à des publications prématurées ou à divulguer des informations inutilement détaillées.

Sans préjudice de l'obligation imposée par la législation en vigueur de fournir en temps opportun des informations correctes aux investisseurs, la FSMA convient :

- que le moment et le contenu d'une publication seront évalués largement en fonction des faits et circonstances propres à chaque cas, et qu'il faudra en juger d'un point de vue scientifique et clinique ;
- qu'une certaine souplesse devrait être accordée pour trouver un juste équilibre (communication ni trop rapide ni trop lente, contenu ni excessif ni insuffisant), compte tenu d'autres intérêts légitimes.

Le principal objectif de la FSMA est plutôt d'inviter les sociétés biotech à adopter, à tout moment, une approche analytique et suffisamment raisonnée pour évaluer ce qu'il s'agit de publier et quand le faire.

Bien que le présent document ne puisse pas prendre en compte les particularités de chaque cas, la FSMA estime que, en présentant des considérations et des bonnes pratiques spécifiques au secteur (découlant d'observations sur la manière dont différentes sociétés biotech communiquent dès à présent), il fournit des indications utiles pouvant aider les (autres) sociétés biotech à analyser et à déterminer quels timing et contenu de publication sont appropriés dans leur cas bien précis, et à leur éviter de négliger des éléments susceptibles d'être importants.

### **Matérialité**

Toutes les opinions exprimées par la FSMA dans le présent document partent du postulat d'un test de matérialité positif. Savoir si une information est matérielle est une question de jugement qui dépend des faits et circonstances propres à chaque cas. À des fins conceptuelles, nous partons dans le présent document du principe que les informations dont dispose l'émetteur concernent un produit candidat à haut potentiel de revenu, compte tenu de la probabilité attendue et du timing d'une éventuelle autorisation de mise sur le marché. Il faut toutefois se rappeler que le présent document ne peut pas prendre en compte les spécificités de chaque cas et que des informations pourraient également être jugées comme matérielles dans des situations non abordées ici ou en raison d'autres considérations non mentionnées ici.

### **Responsabilité de l'émetteur**

Il appartient au seul émetteur de définir quelles informations sont matérielles et à quel moment une information privilégiée survient (voir partie I), de décider s'il convient de la divulguer immédiatement ou d'en différer la publication si une publication immédiate risque de nuire à ses intérêts légitimes (voir partie II), et de déterminer quelles informations il convient de publier pour bien informer les investisseurs (voir partie III).

### **Autres sources d'information**

#### **Législation et circulaires**

La législation et les circulaires concernant les abus de marché et les obligations en matière de publication incombant aux sociétés cotées peuvent être consultées sur le site web de la FSMA.

#### **Orientations du secteur**

La UK BioIndustry Association a publié le guide "Best practice for communicating R&D progress to investors and the public", téléchargeable à l'adresse <http://bia.me/RDcommguide>.

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>4</b>
<b>Partie I – Appréciation du caractère privilégié d’une information</b> .....	<b>6</b>
<b>A. Considérations</b> .....	<b>6</b>
1. Résultats d’efficacité et de sécurité .....	8
2. Avancement du recrutement .....	11
3. Décision d’arrêter un essai clinique .....	12
4. Décisions d’autorisation de mise sur le marché .....	12
5. Conclusion ou arrêt d’un partenariat .....	13
<b>B. Bonnes pratiques</b> .....	<b>13</b>
1. Procédures internes .....	14
2. Processus graduels .....	14
<b>Partie II – Timing de publication d’informations privilégiées</b> .....	<b>15</b>
<b>A. Considérations</b> .....	<b>15</b>
1. Publication immédiate .....	15
2. Publication différée .....	15
3. Limites au retard de publication .....	16
<b>B. Bonnes pratiques</b> .....	<b>18</b>
1. Procédures internes .....	18
2. Publication par d’autres parties .....	19
3. Autres mesures de prévention des abus de marché .....	19
<b>Partie III – Contenu de publications relatives à des informations privilégiées</b> .....	<b>20</b>
<b>A. Bonnes pratiques d’ordre général</b> .....	<b>21</b>
1. Informations techniques et non techniques .....	21
2. Informations « hard » et « soft » .....	21
3. Symétrie de l’information .....	22
4. Révision interne avant diffusion au public .....	22
<b>B. Bonnes pratiques spécifiques</b> .....	<b>23</b>
1. Résultats d’efficacité et de sécurité .....	23
2. Avancement du recrutement .....	26
3. Décision d’arrêter un essai clinique .....	26
4. Décisions d’autorisation de mise sur le marché .....	26
5. Conclusion ou arrêt d’un partenariat .....	27
<b>Addendum</b> .....	<b>28</b>
<b>Interviews, présentations et publications scientifiques</b> .....	<b>28</b>

## Introduction

Le règlement relatif aux abus de marché (MAR)<sup>1</sup> impose à tout émetteur de publier, dès que possible, les informations privilégiées en sa possession. Par information privilégiée, il faut entendre une information à caractère précis qui n'a pas été rendue publique et qui serait susceptible d'influencer de façon sensible le cours de l'action de l'émetteur.

Le développement clinique d'un produit candidat par une société biotech est un processus graduel, en plusieurs phases, qui s'accompagne au fil du temps d'une augmentation du nombre de patients recrutés et de la quantité de données collectées sur l'efficacité et la sécurité du produit, ainsi que d'un dialogue avec les autorités de réglementation pharmaceutique. Conformément aux dispositions du règlement MAR, qui précisent qu'une étape intermédiaire d'un processus en plusieurs étapes pourrait aussi être considérée comme étant une information privilégiée, une information privilégiée peut survenir à différents moments au cours du développement clinique avant que les résultats complets de l'étude pivot et confirmatoire de phase III soient connus et qu'une décision d'autorisation de mise sur le marché (ci-après, une AMM) ait été prise.

Détecter le moment où une information privilégiée survient (voir partie I), peut s'avérer complexe étant donné que la valeur d'un produit candidat est en général fonction de son potentiel escompté de revenus (en supposant une acceptation par le marché), lequel dépend également de la probabilité et du timing prévus d'obtention d'une AMM, eux-mêmes tributaires des résultats des essais cliniques. Ces essais portent de plus sur des avancées scientifiques et font appel à des résultats de test multidimensionnels et à des procédures d'inférence statistique que des investisseurs disposant de moins de connaissances et d'expérience dans les matières scientifiques et cliniques pourraient avoir de la peine à comprendre et à interpréter correctement. Décider du contenu des communiqués de presse (voir partie III) peut dès lors également se révéler compliqué. Par conséquent :

### [C-01]

**La FSMA considère qu'il est crucial que les sociétés biotech adoptent, à tout moment, une approche analytique et suffisamment raisonnée pour évaluer ce qu'il faut publier et quand le faire.**

La FSMA comprend également que des intérêts spécifiques au secteur puissent avoir une incidence sur le timing et le contenu des publications. Les sociétés biotech attachent traditionnellement une grande importance à :

- leur relation avec les autorités de réglementation pharmaceutique ;
- leurs relations avec d'autres entreprises biotech ou de grandes entreprises pharmaceutiques partenaires ;
- la faculté de présenter des résultats détaillés d'essais cliniques lors de conférences scientifiques avec revue par des pairs et de les publier dans des revues scientifiques avec revue par des pairs (à titre de validation des résultats d'études, pour être référencées à des fins commerciales et influencer sur la prise de décisions par la communauté médicale).

---

<sup>1</sup> Règlement (UE) N° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (règlement relatif aux abus de marché) et abrogeant la directive 2003/6/CE du Parlement européen et du Conseil et les directives 2003/124/CE, 2003/125/CE et 2004/72/CE de la Commission.

Bien que la FSMA reconnaisse que les sociétés biotech devraient disposer de suffisamment de latitude pour trouver un juste équilibre en matière de timing et de contenu de publication :

**[C-02]**

**La protection d'autres intérêts par les sociétés biotech ne devrait jamais préjudicier la diffusion en temps opportun d'une information correcte aux investisseurs, conformément à la législation en vigueur.**

Cela étant dit, une publication pourrait être différée dans certaines circonstances (voir partie II) et les informations publiées ne devraient pas nécessairement être très détaillées : elles devraient simplement permettre aux investisseurs d'apprécier l'incidence des faits sur la situation, l'activité et les résultats de l'émetteur (voir partie III).

## Partie I – Appréciation du caractère privilégié d'une information

### **Obligations légales**

**Selon l'article 7 du règlement MAR :**

La notion d'information privilégiée couvre une information à caractère précis, qui n'a pas été rendue publique, et qui serait susceptible d'influencer de façon sensible le cours de l'action (paragraphe 1, point a)).

- Une information est réputée à caractère précis si elle fait mention d'un ensemble de circonstances qui existe ou dont on peut raisonnablement penser qu'il existera, ou d'un événement qui s'est produit ou dont on peut raisonnablement penser qu'il se produira, si elle est suffisamment précise pour qu'on puisse en tirer une conclusion quant à son effet possible sur le cours de l'action (paragraphe 2).
- Une information qui serait susceptible d'influencer de façon sensible le cours de l'action est une information qu'un investisseur raisonnable serait susceptible d'utiliser comme faisant partie des fondements de ses décisions d'investissement (paragraphe 4).<sup>2</sup>

Une étape intermédiaire d'un processus en plusieurs étapes peut également être réputée à caractère précis et donc aussi constituer une information privilégiée (paragraphe 2 et 3).

### **A. Considérations**

Les sociétés biotech sont susceptibles de faire de multiples annonces au cours du développement clinique de leurs différents produits candidats. À publier trop fréquemment des communiqués de presse quelle que soit leur matérialité, elles risquent toutefois de surinformer les investisseurs qui auront dès lors du mal à distinguer l'essentiel de l'accessoire. Par conséquent :

#### **[C-03]**

**Les sociétés biotech devraient évaluer la matérialité du produit candidat et de l'information le concernant et, lorsque cette dernière est considérée comme privilégiée, la publier dans un communiqué de presse distinct.**

La valeur (et donc le caractère matériel) d'un produit candidat est généralement fonction du potentiel escompté de revenu (en supposant une acceptation par le marché), lequel dépend également de la probabilité et du timing prévus d'obtention d'une éventuelle AMM, eux-mêmes tributaires de l'évaluation du rapport bénéfice/risque basée sur les résultats des essais cliniques et la pertinence clinique.

---

<sup>2</sup> Il ne faut pas pour autant qu'il soit possible de déduire que son influence potentielle sur le cours de l'action s'exercera dans un sens déterminé. Ne sont exclues de la notion d'information privilégiée que des informations vagues ou générales, qui ne permettent de tirer aucune conclusion quant à leur effet possible sur le cours des instruments financiers concernés (Cour européenne de justice, 11 mars 2015).

***Le présent document part du postulat que les informations concernent un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, c'est-à-dire, conformément à la définition conceptuelle ci-avant, un produit candidat présentant un potentiel de revenu significatif pour l'émetteur.***<sup>3 4</sup>

Tel sera habituellement le cas de la plupart ou de l'ensemble des produits candidats de sociétés biotech dont le *pipeline* de produits candidats est restreint et qui n'ont que peu ou pas de produits établis.

#### **[C-04]**

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que : des évènements ou conclusions intermédiaires survenant au cours du processus de développement clinique, et modifiant sensiblement (1) l'évaluation du potentiel de revenu, (2) la probabilité et le timing d'obtention d'une éventuelle AMM et/ou (3) la décision de la société de passer ou non à la phase suivante du programme de développement clinique, seront dans la plupart des cas considérés comme des informations privilégiées.**

En ce qui concerne les sociétés biotech, les évènements donnant généralement lieu à des informations privilégiées sont (liste non exhaustive) :

- les résultats d'efficacité et de sécurité ;
- l'avancement du recrutement ;
- la décision d'arrêter un essai clinique ;
- les décisions relatives à une AMM ;
- la conclusion ou l'arrêt d'un partenariat.

***Le présent document ne peut prendre en compte les particularités de chaque cas. Il n'aborde pas toutes les circonstances susceptibles de constituer une information privilégiée<sup>5</sup> et ne répertorie pas non plus tous les éléments qui devraient être pris en considération.<sup>6</sup> Il est de la responsabilité du seul émetteur de déceler à quel moment une information privilégiée survient.***

---

<sup>3</sup> Un produit candidat peut être testé pour le traitement de différentes indications. Le présent document part également du postulat que les informations concernent son développement pour une indication importante (avec un potentiel de revenu significatif).

<sup>4</sup> Il faut cependant également tenir compte du fait que des produits candidats qui ne sont pas des produits répondant aux critères de matérialité au départ pourraient le devenir au cours de leur développement clinique en raison, par exemple, de leurs résultats d'essai clinique ou de l'arrêt du développement d'autres produits candidats faisant partie du *pipeline* de la société.

<sup>5</sup> Des informations privilégiées surviennent aussi généralement lors, par exemple, de fusions-acquisitions (y compris les offres publiques d'achat) et d'évènements ayant une incidence sur la trésorerie (tels que des tours de financement).

<sup>6</sup> Les émetteurs devraient, par exemple, également tenir compte de leurs communications antérieures (sont-elles par exemple remises en cause par de nouveaux évènements ou de nouvelles conclusions ?), des réactions passées du marché (de quelle manière le cours a-t-il par exemple réagi aux communications antérieures et quelle importance relative les analystes ont-ils accordée au produit candidat dans leurs évaluations ?) et des attentes du marché (quand les analystes prévoient-ils par exemple que les essais cliniques prendront fin, qu'une éventuelle décision d'AMM sera prise et que le produit sera lancé sur le marché ?).

## **1. Résultats d'efficacité et de sécurité**

Pour déterminer à quel moment des résultats d'efficacité et de sécurité pourraient constituer des informations privilégiées, il s'agit de prendre en compte plusieurs éléments et facteurs relatifs :

- à la phase du développement clinique ;
- aux résultats intermédiaires ;
- à l'organisation de l'essai et à la gouvernance des données.

### **a) La phase du développement clinique**

#### **Efficacité**

S'agissant des résultats d'efficacité, il peut y avoir information privilégiée dès que des patients atteints de la maladie à l'étude sont traités, c'est-à-dire à partir des études *proof-of-concept* (généralement la phase IIA) et même avant que les résultats deviennent statistiquement convaincants. Le but (ultime) avant un essai de phase III n'est en général pas encore d'atteindre une significativité statistique. Seul un essai confirmatoire de phase III est normalement doté d'une puissance statistique suffisante pour détecter un avantage clinique pertinent avec un degré de certitude scientifiquement acceptable.

Bien que la probabilité que les résultats d'efficacité soient qualifiés d'information privilégiée augmente à mesure que le processus de développement clinique progresse, la FSMA est d'avis que des résultats d'efficacité (exploratoires, non contrôlés) *proof-of-concept* (de phase IIA) peuvent déjà constituer une information privilégiée dans certaines circonstances (même si l'objectif et le critère de jugement (*endpoint*) primaires ont trait à la sécurité).

Des informations privilégiées sont susceptibles de survenir plus rapidement si la pertinence de la valeur des premiers résultats d'efficacité est accrue du fait notamment :

- qu'il n'existe pas de traitements (efficaces) contre la maladie à l'étude ;
- que les critères de jugement (*endpoints*) de l'efficacité peuvent être mesurés de manière objective (et non sur la base d'une évaluation subjective donnée par les patients), ce qui réduit la probabilité que les résultats découlent d'un simple effet placebo et fait qu'il devient moins important d'avoir un groupe de contrôle (en aveugle (*blinding*) pour les participants à l'étude) avant de pouvoir considérer que les premiers résultats (non contrôlés) d'efficacité sont des informations privilégiées ;
- que les résultats sont liés à un produit candidat d'une société biotech dont le *pipeline* de produits candidats est restreint et qui n'a que peu ou pas de produits établis.

Compte tenu des entités auxquelles le présent document s'adresse avant tout (voir page 1)<sup>7</sup> :

#### **[C-05]**

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que : les résultats (confirmatoires) de phase pivot III ne sont pas les seuls à constituer dans la plupart des cas des informations privilégiées, mais qu'il en va généralement de même pour les résultats intermédiaires (contrôlés) de phase IIB et les résultats *proof-of-concept* (exploratoires, non contrôlés) de phase IIA.**

---

<sup>7</sup> Pour ces sociétés, un produit candidat sera normalement déjà un produit candidat répondant aux conditions de matérialité dès le départ.

## Sécurité

Des renseignements sur la sécurité du produit sont obtenus dès les premiers essais chez l'homme (phase I). En ce qui concerne les résultats en matière de sécurité, il peut donc y avoir information privilégiée à chaque phase du développement clinique.

### [C-06]

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que :**

- des évènements indésirables (graves) inattendus (par leur nombre) (en prenant le document *Reference Safety Information* comme base pour l'évaluation du caractère attendu et en fonction, par exemple, de la population de patients ou du mécanisme d'action) constituent dans la plupart des cas des informations privilégiées quelle que soit la phase du développement clinique dans laquelle on se trouve ;
- dès lors que le profil de sécurité du produit candidat a déjà été bien établi et qu'il s'est avéré sûr, des informations négatives en matière de sécurité sont plus susceptibles d'être considérées comme étant des informations privilégiées que des informations positives en cette matière.

La FSMA reconnaît que des résultats négatifs en matière de sécurité n'impliquent pas nécessairement qu'aucune AMM ne pourra être obtenue ni qu'ils auront toujours une incidence totalement négative sur le succès commercial du produit. Toutefois, lorsqu'il s'agit de déterminer s'ils constituent des informations privilégiées, il convient de tenir compte du fait que des résultats négatifs en matière de sécurité peuvent sensiblement réduire non seulement la probabilité d'obtenir une AMM, mais également le potentiel de revenu. Une AMM pourrait par exemple être donnée pour un produit candidat moyennant inclusion dans sa notice d'une mise en garde (*black box*) signalant des effets secondaires graves et indiquant que certains groupes de patients ne devraient pas utiliser le produit.

## b) Résultats intermédiaires

Les données collectées au fil du temps peuvent être contrôlées en continu et analysées à des moments prédéfinis (après le suivi d'un certain nombre de patients par exemple). Par conséquent :

### [C-07]

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que : des résultats intermédiaires peuvent être considérés comme des informations privilégiées.**

Des informations privilégiées peuvent survenir au cours d'un essai avant que toutes les données de tout l'échantillon prévu de patients aient été collectées et analysées, et donc avant que tous les résultats soient connus. Bien qu'une certitude (statistique) absolue sur les résultats ne puisse être obtenue qu'à la fin ou vers la fin d'un essai, il se pourrait qu'un changement significatif dans la probabilité de succès ait déjà été observé au cours de l'essai. En outre, un petit nombre d'effets significativement importants (ou l'absence d'effets significatifs) peut, par exemple, être matériellement pertinent, indépendamment du niveau de significativité statistique.

La probabilité que des résultats intermédiaires puissent être des informations privilégiées augmente, entre autres :

- avec le nombre de patients pour lesquels les résultats sont déjà connus ;
- lorsqu'une tendance claire peut être observée ;

- à mesure que la puissance des résultats s'accroît (au vu de la significativité clinique et, si pertinent, statistique, bien qu'il soit peu probable que cette dernière soit déterminante par elle-même<sup>8</sup>).

En revanche, il se pourrait qu'il faille plus de temps pour que des résultats deviennent des informations privilégiées dans les études de recherche de doses, dès lors que les doses doivent être testées progressivement.

#### [C-08]

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que :**

- **bien qu'un petit nombre d'effets significativement importants puisse répondre aux conditions de matérialité, des résultats négatifs ou des tendances négatives dans les résultats seront en général plus rapidement considérés comme des informations privilégiées que des résultats positifs<sup>9</sup> ;**
- **une décision d'arrêter un essai pour des raisons d'efficacité, d'inefficacité ou de sécurité sera dans la plupart des cas considérée comme une information privilégiée (voir également ci-dessous – 3. Décision d'arrêter un essai clinique).**

### **c) Organisation de l'essai et gouvernance des données**

Le moment auquel des observations faites au cours d'un essai clinique sont susceptibles de devenir des informations privilégiées dépend également de la manière dont l'essai est organisé, et notamment de la façon dont les données sont gérées et des personnes qui sont en insu (*blinded*).

#### [C-09]

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que : lorsque l'émetteur n'est pas en insu, les résultats peuvent à tout moment constituer des informations privilégiées si, et dans la mesure où, l'émetteur peut les évaluer en continu.**

Toutefois, les émetteurs sous-traitent souvent la collecte, la gestion et l'analyse des données à des organismes de recherche sous contrat (*Contract Research Organisations* (CRO)), et la surveillance des essais à des comités de surveillance et de suivi des données (*Data Monitoring Committees* (DMC)), et les données (dont les codes d'administration de traitement en cas d'étude randomisée) sont en général gardées secrètes vis-à-vis du plus grand nombre de personnes possible et dans toute la mesure possible. Cependant :

#### [C-10]

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que : même lorsque l'émetteur est en insu, des résultats peuvent constituer des informations privilégiées sans ou avant que des données soient communiquées à l'émetteur et même lorsque la quantité d'informations transmises à l'émetteur est limitée.<sup>10</sup>**

---

<sup>8</sup> Autrement dit, les sociétés biotech ne peuvent se baser sur la seule significativité statistique lorsqu'il s'agit de décider ce qu'elles doivent révéler aux investisseurs au sujet des résultats d'essais cliniques.

<sup>9</sup> Il n'arrive pas souvent que des tendances négatives se renversent et deviennent favorables et statistiquement significatives (voir par exemple "Futility approaches to interim monitoring by data monitoring committees" (DeMets D. L., 2006, *Clinical Trials*, 3: 522-529 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17170036>)).

<sup>10</sup> Lorsqu'ils sous-traitent des essais, il convient que les émetteurs tiennent compte du fait que des personnes, au sein du CRO ou du DMC par exemple, sont également susceptibles de détenir des informations privilégiées

Il peut par exemple y avoir information privilégiée lorsque le DMC a analysé les données (intermédiaires) et a fait part de ses conclusions et recommandations à l'émetteur sans (encore) divulguer des données et/ou résultats (intermédiaires) précis (afin d'en préserver la confidentialité).

Dans ce contexte, par exemple, une conclusion du DMC et une recommandation de sa part de ne pas arrêter l'essai mais de le poursuivre peuvent en soi déjà affecter le jugement d'un investisseur quant à la valeur du produit candidat en révélant que les résultats se situent dans une fourchette particulière, à savoir que le produit candidat n'est ni extrêmement efficace, ni sans avenir, ni manifestement dangereux (surtout si les investisseurs s'attendent, par exemple, à ce qu'un seuil fixé pour mettre fin à l'essai soit franchi).<sup>11</sup>

## **2. Avancement du recrutement**

La valeur d'un produit candidat dépend également du timing d'obtention d'une éventuelle AMM. Ce dernier dépend, notamment, du nombre de patients à recruter au cours des différents essais cliniques successifs et du taux de recrutement. Le recrutement est toutefois souvent plus lent que prévu et de nombreux essais (surtout les études multicentriques, randomisées, contrôlées) n'atteignent pas la taille d'échantillon prévue dans les délais envisagés.

### **[C-11]**

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis :**

- **que les émetteurs devraient évaluer en permanence, quelle que soit la phase du développement clinique, si le recrutement et le traitement des patients suivent la trajectoire prévue ;**
- **qu'un écart significatif entre le niveau et le taux réels et prévus de recrutement et de traitement des patients constitue dans la plupart des cas une information privilégiée, car il peut avoir une incidence significative sur la fin de l'essai en cours et le timing d'une éventuelle AMM. Un retard dans le recrutement constituera dans la plupart des cas une information privilégiée quelles que soient les mesures envisagées ou à prendre pour remédier au problème ;**
- **que le fait qu'un ou des premiers patients aient été traités ou qu'une certaine proportion de l'échantillon visé soit atteinte ne constituera dans la plupart des cas pas une information privilégiée en l'absence d'écart significatif par rapport au niveau prévu de recrutement et de traitement de patients ou au calendrier envisagé.**

---

et qu'elles sont tenues de respecter les règles sur les abus de marché. Conformément à l'article 18, paragraphe 2, du règlement MAR, l'émetteur prendra toutes les mesures raisonnables pour s'assurer que les personnes figurant sur la liste d'initiés reconnaissent par écrit les obligations légales et réglementaires correspondantes et aient connaissance des sanctions applicables aux opérations d'initiés et à la divulgation illicite d'informations privilégiées.

<sup>11</sup> Voir également « Predicting clinical trial results based on announcements of interim analyses » (Broglio et al., 2014, *Trials*, 15:73 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3973959/>).

### **3. Décision d'arrêter un essai clinique**

[C-12]

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que : la décision d'arrêter un essai ou de retirer une demande d'AMM constitue dans la plupart des cas une information privilégiée, quelle que soit la raison de cette décision et quels que soient les autres projets concernant ce produit candidat.**

Une décision d'arrêter *temporairement* un essai est également susceptible d'être qualifiée d'information privilégiée dans la mesure où l'essai en cours serait sérieusement retardé ou si l'arrêt était causé par une autre raison plus fondamentale (comme des soucis de sécurité), auquel cas il serait également important de tenir compte du lien éventuel avec, et de l'incidence sur, d'autres essais menés sur le même produit candidat.

### **4. Décisions d'autorisation de mise sur le marché**

Un développement clinique va de pair avec un dialogue avec les autorités de réglementation pharmaceutique et la procédure à suivre pour demander une AMM comporte différentes étapes.

[C-13]

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que : les décisions d'AMM rendues par des autorités compétentes de premier plan<sup>12</sup> constituent dans la plupart des cas des informations privilégiées.**

Dans le cas d'une procédure d'AMM passant par l'Agence européenne du médicament (EMA), ce sera en général déjà le cas lorsque l'un des comités scientifiques de l'EMA (tels que le Comité des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use*; CHMP) ou le Comité pour les médicaments orphelins (*Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP)) aura émis son avis scientifique (basé sur le vote officiel final), même si la Commission européenne doit encore se pencher sur la recommandation et lui donner forme de décision juridiquement contraignante.

[C-14]

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que : des informations privilégiées peuvent également découler du dialogue avec les autorités compétentes avant qu'une décision d'AMM ait été rendue.**

Des informations privilégiées peuvent découler de contacts avec les autorités de réglementation pharmaceutique au cours de l'essai et de la procédure d'AMM en raison d'éléments, tels que des commentaires, des objections ou des demandes supplémentaires susceptibles d'avoir un impact significatif sur la probabilité et le timing d'une éventuelle AMM et sur le potentiel de revenu (comme des restrictions à l'utilisation du produit).

Dans le cas d'une procédure d'AMM passant par l'EMA, un émetteur pourrait, par exemple, être informé d'une tendance (du résultat d'un vote de tendance (*trend vote*)) parmi les membres d'un comité scientifique indiquant qu'ils sont disposés à recommander l'octroi d'une AMM. À ce stade, un émetteur pourrait déjà être à même (avant tout vote final et toute recommandation définitive) de déterminer raisonnablement s'il est hautement probable qu'une décision positive ou négative soit prise, ce qui constituerait une information privilégiée.

---

<sup>12</sup> Une autorité compétente de premier plan est en général (1) la première autorité qui rend une décision ou (2) une autorité dont la décision ouvre accès à un marché important en termes de potentiel de revenu.

Dans le cas d'une procédure d'AMM passant par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, un comité consultatif scientifique d'experts externes convoqué par la FDA pourrait par exemple avoir voté sur l'acceptabilité du rapport bénéfice/risque à des fins d'autorisation. Bien que de tels votes n'engagent pas la FDA, ils pourraient influencer considérablement sur la probabilité qu'elle prenne une décision favorable ou défavorable et constitueraient dès lors une information privilégiée.

Bien que les exemples ci-dessus aient trait aux procédures d'autorisation (centralisées) passant par l'EMA et la FDA, un raisonnement similaire peut s'appliquer aux procédures d'autorisation (décentralisées) introduites auprès d'autorités nationales.

## **5. Conclusion ou arrêt d'un partenariat**

Les sociétés biotech n'ayant pas encore engrangé de revenus octroient souvent des licences pour leurs produits candidats en concluant des partenariats de R&D ou de commercialisation avec d'autres sociétés biotech ou de grandes sociétés pharmaceutiques.

### **[C-15]**

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que : lorsqu'il s'agit d'évaluer si la conclusion d'un partenariat est une information privilégiée, l'émetteur ne devrait pas seulement tenir compte des caractéristiques quantitatives de l'opération (telles que la structure de l'opération-les modalités de paiement), mais aussi de ses aspects qualitatifs (tels que la portée des droits et l'expérience du partenaire en R&D ou son réseau de distribution).**

Il peut y avoir information privilégiée non seulement lorsque des droits sont cédés sous licence, mais aussi, par exemple, lorsque des droits sont acquis sous licence ou dans le cas d'autres types d'accords de collaboration.

### **[C-16]**

**S'agissant d'un produit candidat répondant aux conditions de matérialité, la FSMA est d'avis que : une information privilégiée peut survenir avant la finalisation et la signature d'un accord de partenariat.**

Selon les circonstances, cela peut par exemple être le cas dès qu'une lettre d'intention contraignante est signée ou à un stade ultérieur, avant que toutes les conditions d'entrée en vigueur de l'accord soient remplies.

## **B. Bonnes pratiques**

Évaluer si une information est ou non privilégiée peut s'avérer plus complexe que lorsqu'il est question de résultats financiers ou que dans un contexte de fusion-acquisition (M&A), quand des données financières historiques peuvent servir de base de comparaison.

## **1. Procédures internes**

### **[GP-01]**

**La FSMA considère qu'il est important que les sociétés biotech disposent de procédures internes appropriées en matière d'identification de la nature (privilégiée ou non) d'une information, et établissent notamment une documentation suffisamment détaillée des décisions prises et des raisons qui ont amené à les prendre.**

Ceci aiderait au besoin à démontrer qu'une approche réfléchie et cohérente a été suivie. La présence d'un *disclosure committee* où siègeraient par exemple des membres de la haute direction (dont le *chief medical officer* et le *chief regulatory officer*) pour réaliser l'évaluation, et d'un système d'escalation précisant quand et comment d'autres personnes devraient informer le *disclosure committee* d'éléments pouvant constituer des informations privilégiées, pourraient constituer un volet important de ces procédures.

## **2. Processus graduels**

Les sociétés biotech pourraient avoir de la peine à déterminer quand des constats relatifs au recrutement (absence ou insuffisance) ou quand des résultats (d'essais ouverts (*not blinded*) vis-à-vis de l'émetteur) collectés au fil du temps constituent des informations privilégiées. Dès lors :

**En ce qui concerne les produits candidats répondant aux conditions de matérialité et sans préjudice de l'obligation de communication d'informations privilégiées, la FSMA considère qu'il est de bonne pratique :**

- **[GP-02]**  
**d'aborder l'état d'avancement des essais dans les rapports périodiques, y compris le niveau de recrutement et l'évolution du traitement ;**
- **[GP-03]**  
**de dévoiler des résultats selon une fréquence prédéfinie (par exemple après le suivi de certaines proportions de l'échantillon visé), ladite fréquence devant être déterminée en fonction de l'organisation de l'essai et de sa durée prévue ;**
- **[GP-04]**  
**de publier un calendrier indiquant le timing prévu des jalons (*milestones*) cliniques (avancement et résultats) attendus<sup>13</sup> dans les rapports périodiques<sup>14</sup>, ainsi qu'une analyse de tout changement apporté à ce calendrier.**  
**Un changement significatif de calendrier qui constituerait une information privilégiée devrait aussi faire l'objet d'un communiqué de presse distinct.**

Respecter ces bonnes pratiques peut contribuer à réduire le risque de critiques visant un timing arbitraire de publication et à mettre en place une stratégie de publication plus prévisible que si la société biotech ne publiait qu'au moment où des informations privilégiées surviennent.

---

<sup>13</sup> Le timing prévu ne doit pas nécessairement être une date précise. Une période indicative qui ne serait ni trop vaste ni trop restreinte peut suffire (voir également [GP-21], [GP-28], [GP-31] et [GP-34]).

<sup>14</sup> Il est aussi recommandé de publier ce calendrier sur le site web (à côté du calendrier des publications périodiques).

## Partie II – Timing de publication d’informations privilégiées

### **Obligations légales**

L’article 17, paragraphe 1, du règlement MAR impose à tout émetteur de rendre publiques *dès que possible* les informations privilégiées qui le concernent.

Par exception à cette règle, l’article 17, paragraphe 4, du règlement MAR stipule qu’un émetteur peut, sous sa propre responsabilité, différer la publication d’une information privilégiée pour autant que toutes les conditions suivantes soient réunies :

- une publication immédiate est susceptible de porter atteinte aux intérêts légitimes de l’émetteur ;
- le retard de publication n’est pas susceptible d’induire le public en erreur ;
- l’émetteur est en mesure d’assurer la confidentialité de ladite information.

Un émetteur ayant différé la publication d’une information privilégiée est légalement tenu d’informer la FSMA du report, immédiatement après la publication de l’information, et de faire état de la manière dont les conditions de report ont été satisfaites.<sup>15</sup>

***Le présent document ne peut prendre en compte les spécificités de chaque cas. Il appartient au seul émetteur de décider de publier immédiatement une information privilégiée ou d’en différer (si justifié) la publication.***

## A. Considérations

### **1. Publication immédiate**

Les informations privilégiées doivent être publiées *dès que possible*. Si une information privilégiée survient pendant les heures d’ouverture des marchés, il est rappelé aux émetteurs que, pour respecter l’obligation de la rendre publique *dès que possible* et pour éviter que des transactions soient exécutées sans que les investisseurs soient pleinement informés, ils ne doivent pas attendre la fermeture des marchés mais peuvent *immédiatement* publier l’information alors que les marchés sont ouverts après avoir demandé à la salle des marchés de la FSMA (+32 (2) 220.59.00) de suspendre temporairement la cotation de l’action.

### **2. Publication différée**

Les orientations ESMA/2016/1478 relatives au règlement MAR fournissent une liste non exhaustive et indicative d’intérêts légitimes susceptibles d’autoriser un retard de publication. Ces exemples ne sont toutefois pas spécifiques au secteur de la biotech.

**S’agissant en particulier des sociétés biotech, la FSMA est d’avis que la publication d’informations privilégiées peut être différée par exemple :**

- [C-17]  
**quand la publication concerne des résultats d’essais cliniques si, au vu des données dont la société biotech dispose alors, des analyses et des délibérations supplémentaires sont nécessaires pour fournir au marché des informations correctes sur les principaux résultats et conclusions.**

<sup>15</sup> Voir également l’article 4 du règlement d’exécution (UE) 2016/1055 de la Commission du 29 juin 2016 établissant des normes techniques d’exécution relatives aux modalités techniques de publication et de report des informations privilégiées.

Un émetteur pourrait, par exemple, souhaiter différer la publication de résultats d'efficacité globaux relatifs à :

- des analyses de données de sécurité (dont l'importance dépend de la mesure dans laquelle le profil de sécurité du produit candidat a déjà été bien établi en tenant compte, entre autres, d'expériences antérieures avec le (type de) produit candidat et d'indications d'intérêt) ;
- des analyses de sous-groupe visant à contrôler la cohérence entre sous-groupes d'importance clinique ou à vérifier certains effets du traitement sur des sous-groupes crédibles (ce qui est particulièrement important pour les populations hétérogènes et pour les résultats d'essais pivots qui serviront de base à l'étiquetage réglementaire).

Voir également à ce sujet la considération [C-20] ci-dessous.

– **[C-18]**

**dans le cadre du dialogue avec les autorités de réglementation pharmaceutique (par exemple lors d'une procédure de demande d'AMM), lorsqu'une publication immédiate n'est pas autorisée en vertu des lois ou règlements applicables ou des instructions des dites autorités.**<sup>16</sup>

Il se pourrait par exemple qu'un émetteur doive différer la publication d'un avis (intermédiaire), tel que le résultat d'un vote de tendance (*trend vote*), ou d'une décision (définitive) concernant une AMM dont il a été informé dans l'attente d'une publication officielle par l'autorité de réglementation pharmaceutique.

– **[C-19]**

**dans le cas de négociations menées en vue de la conclusion d'un partenariat, quand une publication immédiate serait susceptible d'en compromettre l'aboutissement.**

### **3. Limites au retard de publication**

#### **a) En général**

Les émetteurs qui décident de différer la publication d'informations privilégiées doivent tenir compte du fait :

- qu'il est de leur seule responsabilité de prendre cette décision et de déterminer pendant combien de temps la publication peut être légitimement retardée ;
- qu'après avoir pris cette décision, ils doivent malgré tout s'efforcer, dans la mesure du possible, de publier les informations privilégiées en question dès que possible ;
- que lorsque le caractère confidentiel de ces informations privilégiées n'est plus garanti, ils doivent les révéler au public dès que possible ;

---

<sup>16</sup> Si un émetteur retarde une publication parce qu'elle n'est pas autorisée selon les instructions d'une autorité de réglementation pharmaceutique, la FSMA demande qu'il inclue également des preuves appropriées de ce fait dans sa notification (par exemple, des règles de procédure ou des lignes directrices, des preuves montrant qu'il a informé par écrit cette autorité de ses obligations en vertu du règlement MAR, la réponse de l'autorité et les coordonnées du membre du personnel ou du représentant de l'autorité concerné).

- qu’il n’est pas possible de le faire dans des circonstances où ce retard risquerait d’induire le public en erreur<sup>17</sup> ;
- que les opérations de financement par actions ne sont pas autorisées en cas de rétention d’informations privilégiées.

## **b) Résultats d’efficacité et de sécurité**

Il arrive régulièrement que des sociétés biotech diffèrent la publication d’informations privilégiées concernant des résultats d’essais cliniques tandis que des données sont analysées car toutes les données doivent être analysées de manière approfondie et débattues avec des experts internes et externes pour tirer des conclusions scientifiquement correctes.

Bien que la FSMA reconnaisse que différentes étapes doivent être franchies pour parvenir à une évaluation bénéfice/risque correcte et à une publication en bonne et due forme d’informations privilégiées, les sociétés biotech devraient :

- tenir compte du fait,
  - qu’il n’est pas nécessaire de procéder à une analyse complète et approfondie de tous les aspects et détails allant au-delà des résultats *top-line* pour publier des informations privilégiées ;
  - que des analyses et délibérations complémentaires dont il est évident qu’elles ne changeront pas les principaux résultats et conclusions ne peuvent justifier un retard de publication ;
  - qu’une communication par étapes pourrait être nécessaire dans certains cas (des informations supplémentaires provenant d’autres analyses et délibérations - ne modifiant pas les principaux résultats et conclusions - étant communiquées ultérieurement) ;
- trouver un juste équilibre entre ponctualité de publication et profondeur d’analyse et de délibération requise pour tirer les résultats et conclusions *top-line* et les présenter de manière correcte et non trompeuse ;
- être à même de démontrer – si elles ont différé la publication d’informations privilégiées pour cause d’analyses et délibérations complémentaires – qu’aucune publication n’était (encore) possible et/ou appropriée sans ces analyses et délibérations complémentaires.

Dans ce cadre :

### **[C-20]**

**La FSMA est d’avis que :**

- **lorsque le profil de sécurité du produit candidat est déjà bien établi, il n’est en général pas possible de différer la publication de résultats d’efficacité pour des raisons d’analyses de sécurité complémentaires qui ne fourniront probablement pas de nouvelles informations importantes ;**

---

<sup>17</sup> Les orientations ESMA/2016/1478 concernant le règlement MAR fournissent une liste indicative, non exhaustive, de telles situations. Le cas se présenterait par exemple lorsque l’information privilégiée est sensiblement différente de ce qui avait été précédemment annoncé publiquement ou lorsqu’elle est contraire aux attentes du marché, si ces attentes sont basées sur des signaux précédemment envoyés au marché par l’émetteur.

- **lorsqu'il est clair qu'un essai a échoué, il n'est en général pas possible de différer la publication de cette conclusion essentielle, qui constitue une information privilégiée, pour des raisons d'analyses et de délibérations complémentaires tels que, dans les essais confirmatoires, des analyses en sous-groupe visant à détecter des résultats positifs basés sur des sous-groupes qui ne répondent pas au critère de crédibilité.**

En général, il peut apparaître qu'un essai clinique a échoué lorsque les résultats sont tels qu'il est peu probable que des analyses complémentaires puissent encore conclure à un rapport bénéfice/risque favorable.

Plus précisément, un essai de confirmation a formellement échoué lorsqu'il n'y a pas de preuve statistiquement convaincante que l'objectif primaire d'efficacité soit atteint. D'un point de vue statistique, même lorsqu'un effet de sous-groupe significatif ou qu'un autre résultat positif au niveau des critères de jugement (*endpoints*) secondaires a pu être observé, aucune conclusion confirmatoire ne peut généralement être tirée. Les résultats seront alors en général insuffisants pour justifier une AMM et un ou plusieurs essais supplémentaires devront d'ordinaire être réalisés.<sup>18</sup>

## B. Bonnes pratiques

### **1. Procédures internes**

#### **[GP-05]**

**La FSMA considère qu'il est important que les sociétés biotech, lorsqu'elles jugent de la nature des informations et après avoir déterminé que certaines informations étaient privilégiées, documentent également comme il convient le raisonnement qui les conduit à définir le moment de publication.**

Ceci permettrait au besoin de démontrer qu'une approche réfléchie et cohérente a été suivie. Dans tous les cas, un émetteur ayant différé la publication d'informations privilégiées est tenu d'en informer la FSMA et de fournir une explication écrite de la façon dont les conditions de ce report ont été remplies.

#### **[GP-06]**

**La FSMA considère qu'il est important que les sociétés biotech aient mis en place des procédures et des mesures effectives (telles que des modèles de communiqués de presse) pour s'assurer que le délai entre le moment où des informations privilégiées surviennent (ou lorsque la confidentialité est rompue dans le cas d'une publication différée) et celui où elles sont publiées soit le plus court possible.**

Dans tous les cas, si la publication d'informations privilégiées est différée, les émetteurs sont légalement tenus d'apporter la preuve des dispositifs mis en place pour publier sans délai les informations privilégiées en question lorsque la confidentialité n'est plus garantie.

---

<sup>18</sup> Voir, par exemple, la section 5.4 des orientations de l'EMA sur l'analyse en sous-groupes dans les essais cliniques confirmatoires (janvier 2019) : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf)

## **2. Publication par d'autres parties**

Il arrive que d'autres parties (telles qu'une autorité de réglementation pharmaceutique ou, en cas de partenariat, une autre société biotech) publient des informations sur le même sujet.

**[GP-07]**

**La FSMA recommande, sans préjudice des obligations légales, que l'émetteur synchronise le plus possible sa publication avec celle de l'autre partie.**

Les émetteurs sont priés d'informer la FSMA des intentions de l'autre partie (pour autant qu'ils les connaissent) afin de juger de la nécessité de suspendre la cotation (afin, par exemple, de veiller à ce qu'aucune transaction ne soit exécutée sans que les investisseurs soient pleinement informés et au cas où l'autre partie compterait publier pendant les heures d'ouverture des marchés sur lesquels les actions de l'émetteur sont cotées).

## **3. Autres mesures de prévention des abus de marché**

**[GP-08]**

**Par ailleurs, la FSMA recommande aux sociétés biotech de prendre des mesures de prévention des abus de marché en sus de celles qui leur sont légalement imposées, quand et si cela leur semble approprié.**

Les émetteurs peuvent, par exemple, appliquer des périodes fermées supplémentaires pendant lesquelles les initiés ne réaliseront aucune transaction et prendre à tout moment contact avec la FSMA pour demander une suspension temporaire de cotation.

En matière de publication de résultats d'essais cliniques, le recours à ces mesures peut s'avérer utile notamment lorsque :

- l'on ne sait pas à quel moment exact une information privilégiée surviendra et s'il serait ou non légitime de différer la publication d'une information privilégiée ;
- l'émetteur a besoin de davantage de temps pour procéder à des analyses et des délibérations supplémentaires et préparer une communication appropriée.

## Partie III – Contenu de publications relatives à des informations privilégiées

### **Obligations légales**

Un communiqué de presse contenant des informations privilégiées doit permettre d'évaluer leurs retombées sur la situation, l'activité et les résultats de l'émetteur, et doit veiller à ce que les investisseurs ne soient pas induits en erreur.

- Bien que le **règlement MAR** ne prévoie pas de règles spécifiques en ce qui concerne le contenu des informations privilégiées à publier, il précise en son **article 12, paragraphe 1, point c)**, que la diffusion d'informations donnant ou susceptibles de donner des indications fausses ou trompeuses constitue une manipulation de marché.
- En vertu de **l'article 5 de l'arrêté royal relatif aux obligations des émetteurs**<sup>19</sup>, les émetteurs doivent mettre à la disposition du public toutes les informations nécessaires à la transparence, à l'intégrité et au bon fonctionnement des marchés. L'information donnée doit être fidèle, précise et sincère et permettre aux détenteurs de titres et au public d'apprécier l'influence de l'information sur la situation, l'activité et les résultats de l'émetteur. Ces exigences valent également pour les informations privilégiées.

Une liste de bonnes pratiques est présentée ci-dessous afin d'aider les sociétés biotech à respecter ces exigences. La première section présente des bonnes pratiques d'ordre général, s'appliquant à tout type d'information. La seconde section répertorie des bonnes pratiques classées selon le type d'information publiée (résultats d'efficacité et de sécurité, avancement du recrutement, décision d'arrêter un essai clinique, décisions relatives à une AMM, conclusion ou arrêt d'un partenariat).<sup>20 21</sup>

***Les émetteurs doivent tenir compte du fait que l'importance des bonnes pratiques spécifiques pour satisfaire aux exigences légales dépend des faits et circonstances spécifiques. Le présent document ne peut toutefois prendre en compte les spécificités de chaque cas. Il appartient au seul émetteur de déterminer quelles informations (dont celles figurant sur la liste non exhaustive de bonnes pratiques spécifiques ci-dessous) il convient de publier pour qu'un investisseur puisse prendre une décision d'investissement en connaissance de cause.***

<sup>19</sup> Arrêté royal du 14 novembre 2007 relatif aux obligations des émetteurs d'instruments financiers admis à la négociation sur un marché réglementé

<sup>20</sup> Il est rappelé que, conformément à l'article 2 du règlement d'exécution (UE) 2016/1055 de la Commission, un communiqué de presse contenant des informations privilégiées doit le préciser.

<sup>21</sup> Au cas où un émetteur déciderait de publier un communiqué de presse distinct au sujet d'événements n'étant pas considérés comme susceptibles d'influencer de façon sensible le cours de l'action (informations non privilégiées), la FSMA est d'avis qu'il est important que le fait que l'émetteur estime que leur impact n'est pas significatif ressorte clairement (du contenu) du communiqué de presse.

## A. Bonnes pratiques d'ordre général

### **1. Informations techniques et non techniques**

Les personnes qui investissent dans des sociétés biotech présentent des niveaux de connaissance et expérience divers dans les domaines scientifique et clinique (tout comme dans le domaine financier). Les essais cliniques portent toutefois sur des avancées scientifiques et font entrer en jeu des résultats de tests multidimensionnels et des techniques d'inférence statistique que des investisseurs moins avertis pourraient avoir de la peine à comprendre et à interpréter correctement. Une société biotech ne doit donc pas se contenter de publier des informations (techniques) que seuls des investisseurs plus avertis sont en mesure de comprendre. D'un autre côté, ne pas fournir des informations (techniques) essentielles (telles que des informations statistiques ou d'autres détails le cas échéant), en partant du principe que les investisseurs moins avertis ne peuvent pas les comprendre ou les interpréter correctement, laisse également à désirer.

La FSMA considère dès lors qu'il est de bonne pratique :

- [GP-09]  
**de présenter un mélange équilibré d'informations non techniques et d'informations techniques (de support) pour permettre aux investisseurs, quel que soit leur niveau de compétence en la matière, de prendre des décisions d'investissement éclairées ;**
- [GP-10]  
**de veiller à ce que les informations techniques n'ocultent pas les messages essentiels, non techniques, et à ce que ceux-ci soient toujours faciles à trouver et à comprendre.**

### **2. Informations « hard » et « soft »**

La FSMA demande aux émetteurs :

[GP-11]

**de publier des informations de manière aussi factuelle et objective que possible.**

Qui dit développement clinique dit toutefois aussi interprétation et appréciation, et des informations « soft » (telles que le point de vue d'un émetteur et des informations prospectives) peuvent également être considérées comme utiles pour les investisseurs.

La FSMA recommande donc :

- [GP-12]  
**de ne publier que des informations « soft » raisonnablement fondées ;**
- [GP-13]  
**d'inclure, le cas échéant, des mises en garde et des réserves explicites.**

Il arrive notamment que les entreprises biotech divulguent des informations quantitatives (partiellement) basées sur des prévisions de volume de ventes (telles que des valeurs d'accords de partenariats (*partnership deal values*) incluant des royalties).

L'on a toutefois observé que la majorité de ces prévisions étaient très imprécises (le plus souvent dans le sens d'une forte surestimation) et que les plus grandes erreurs de prévision se produisaient généralement aux premiers stades du développement clinique.<sup>22</sup> Une prévision plus fiable n'est

---

<sup>22</sup> Voir par exemple "Pharmaceutical forecasting: throwing darts?" (Cha M. et al., 2013, *Nature Review Drug Discovery*, 12: 737-738 – <https://www.nature.com/articles/nrd4127>).

généralement possible qu'après le lancement du produit, lorsque des informations plus dignes de foi sur les paramètres de prévision sont disponibles. Il a néanmoins également été observé que l'erreur de prévision restait élevée jusqu'à plusieurs années après le lancement commercial.

**La FSMA recommande par conséquent de :**

**[GP-14]**

**ne publier des informations basées sur des revenus escomptés que s'il est possible de raisonnablement prévoir ceux-ci et, si de telles informations sont incluses, de révéler les principales hypothèses sous-jacentes.**

### **3. Symétrie de l'information**

Il arrive que d'autres parties (comme une autorité de réglementation pharmaceutique ou, dans le cas d'un partenariat, une autre société biotech) publient également des informations sur le même sujet.

**Afin de veiller à ce que certains investisseurs ne soient pas privés d'informations essentielles par rapport à d'autres, la FSMA demande aux émetteurs de :**

– **[GP-15]**

**coopérer étroitement, dans la mesure du possible, avec l'autre partie ;**

– **[GP-16]**

**communiquer des informations identiques, à tous égards significatifs au moins, en tenant compte du fait que des obligations de publication différentes (moindres) pour l'autre partie ne dispensent pas l'émetteur de fournir les informations requises conformément aux exigences légales applicables.**

La loi primant sur les clauses de confidentialité contractuelles, la FSMA recommande vivement à l'émetteur d'informer en temps utile d'éventuels partenaires des obligations de publication auxquelles il est soumis.

### **4. Révision interne avant diffusion au public**

Diffuser des publications associant de manière équilibrée des informations techniques et non techniques qui soient à la fois scientifiquement correctes et faciles à comprendre peut constituer un challenge pour les sociétés biotech.

**La FSMA considère dès lors qu'il est de bonne pratique de :**

**[GP-17]**

**veiller, sans préjudice de l'obligation de la publier dès que possible, à ce qu'une équipe multidisciplinaire ait contrôlé l'information avant qu'elle soit diffusée au public et à ce que des procédures internes adéquates soient instaurées à cette fin.**

Bien que la haute direction et les responsables des relations avec les investisseurs aient en général au moins une compréhension globale des questions réglementaires, scientifiques et cliniques, il est de bonne pratique de veiller à ce que les informations soient également examinées par des experts en la matière. Un examen pluridisciplinaire doit contribuer à garantir que la communication soit correcte, objective et équilibrée, des mises en garde et des explications significatives étant ajoutées si nécessaire. Il pourrait par ailleurs être utile qu'un professionnel en relations publiques revoie le texte pour en vérifier l'intelligibilité et la lisibilité. Les émetteurs doivent toutefois garder à l'esprit que les communiqués de presse destinés à la communauté des investisseurs ne doivent pas être des outils de marketing.

## B. Bonnes pratiques spécifiques

### 1. Résultats d'efficacité et de sécurité

Lors de la communication d'informations sur les résultats d'efficacité et de sécurité, la FSMA considère qu'il est de bonne pratique de :

#### a) En général

##### [GP-18]

**fournir un titre et un résumé clairs reflétant fidèlement le contenu du communiqué de presse.**

Une bonne pratique serait que le résumé prenne la forme d'une énumération des principales conclusions.

##### [GP-19]

**expliquer les caractéristiques principales de l'essai clinique :**

- Par caractéristiques principales, il faut entendre la phase clinique de l'essai, son objectif et sa conception (comme le sujet de recherche, l'insu (*blinding*), le groupe de contrôle, la randomisation, la population cible, la taille de l'échantillon et les critères de jugement (*endpoints*)) ;
- Une bonne pratique serait d'inclure à la suite du corps du communiqué une section présentant les principales caractéristiques de l'essai, intitulée « À propos du [nom de l'essai] » et de faire référence au site web de l'émetteur (ou à des documents s'y trouvant) ou à des registres d'essais cliniques en ligne pour plus de détails.

##### [GP-20]

**présenter une analyse claire et bien structurée des principaux résultats et conclusions, donnant un aperçu équilibré des constats favorables et moins favorables.**

*L'analyse dépend et doit être adaptée en fonction, par exemple, de l'objectif et de la conception de l'essai, du fait qu'il s'agisse de résultats top-line ou complets, de la mesure dans laquelle le profil de sécurité a déjà été établi et de la nouveauté des résultats (qu'il s'agisse ou non de la première fois que des résultats d'un essai donné sont publiés).*

- Bien qu'il soit possible d'y joindre un autre document donnant plus d'informations (comme une présentation faite à une conférence analystes), le communiqué de presse lui-même devrait répertorier tous les constats majeurs ;
- Une bonne pratique serait d'également fournir des informations contextuelles pertinentes (voir point d) ci-dessous).

##### [GP-21]

**indiquer l'étape significative suivante et, autant que possible, son timing prévu.**

#### b) Objectifs et critères de jugement

##### [GP-22]

**inclure (dans le résumé) une déclaration explicite et univoque indiquant si les objectifs et critères de jugement (*endpoints*) primaires (pour l'échantillon d'analyse primaire) ont ou non été atteints.**

***Cette bonne pratique est sans préjudice du fait que l'interprétation de résultats d'essais cliniques dépend de l'ensemble des preuves obtenues et que tirer une conclusion binaire sur un seul critère de jugement serait dès lors exagérément simpliste.***

- S'il existe également des objectifs et critères de jugement secondaires aboutissant à des constats importants :

**[GP-23]**

**inclure une analyse des résultats obtenus pour (1) les objectifs et critères de jugement primaires et (2) les objectifs et critères de jugement secondaires clés, en les distinguant clairement ;**

- Si l'essai clinique comprend un groupe de contrôle avec un placebo ou un comparateur actif :

**[GP-24]**

**inclure une analyse des résultats après traitement en les comparant (1) à la situation de départ (avant traitement) et (2) à ceux du groupe de contrôle, en distinguant clairement les deux points de comparaison.**

### **c) Résultats spécifiques**

**[GP-25]**

**fournir une analyse objective et univoque des résultats incluant :**

- **des informations quantitatives en quantité suffisante pour étayer les principales conclusions, donnant une idée de la puissance clinique et, le cas échéant, statistique (en général indiquée par des valeurs-p).**
  - Ces informations sont importantes pour que les investisseurs soient à même de déterminer les chances de succès futur et, par conséquent, évaluer l'effet des informations sur la situation de l'émetteur ;
  - Une bonne pratique serait, si possible et utile, d'utiliser des tableaux donnant une vue d'ensemble quantitative des principaux résultats et pouvant être facilement lus avec le texte explicatif qui les accompagne ;
  - Des énoncés qualitatifs pourraient néanmoins suffire dans certains cas comme, par exemple, en ce qui concerne les données de sécurité, lorsque le critère de jugement primaire concerne l'efficacité, que le profil de sécurité est déjà bien établi et qu'il n'y a pas d'événements indésirables (graves) inattendus (par leur nombre).
- **à tout le moins, les explications et détails requis pour s'assurer que les investisseurs ne soient pas induits en erreur, comme des informations sur la manière dont l'émetteur est parvenu à ses résultats et les a présentés.**

La FSMA recommande donc que les émetteurs envisagent de fournir des explications et détails pertinents en ce qui concerne, par exemple :<sup>23</sup>

- l'échantillon d'analyse et les analyses en sous-groupe ;
- des analyses (post-hoc) non prédéterminées (ajustements) ;
- les valeurs-p et la méthode d'analyse associée.

---

<sup>23</sup> Voir également "Press releases for Phase 2 clinical trial topline results: Have the objective pre-specified efficacy results been disclosed?" (Su Z. & Livoti C., 2016, *Contemporary Clinical Trial Communications*, 4:A1-A2 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5935892/>)

*Bien que la FSMA soit consciente du fait qu'il arrive que certaines informations soient retenues en vue de conférences scientifiques et de publications dans des revues, étant donné leur politique d'embargo et de publication préalable, elle rappelle aux émetteurs qu'ils doivent fournir toutes les informations permettant aux investisseurs d'évaluer l'incidence des informations sur la situation, les activités et les résultats de l'émetteur.*

**[GP-26]**

**ne pas surestimer la significativité ni le caractère innovant des résultats, mais :**

- **établir, le cas échéant, une distinction entre significativité statistique et significativité clinique.**
  - Des résultats statistiquement significatifs ne le sont pas nécessairement cliniquement, et apporter la démonstration d'un effet d'au moins une taille minimum est même parfois considéré comme indispensable pour obtenir une AMM ;
  - Il se pourrait que cette distinction soit pertinente même si l'essai n'est pas doté d'une puissance statistique suffisante pour détecter un avantage clinique pertinent avec un degré de certitude scientifiquement acceptable. Il pourrait aussi être important de l'établir lorsque le communiqué de presse inclut des déclarations se rapportant à la "significativité" ;
  - Lorsque l'on pose, par exemple, que les résultats sont "significatifs", il est important que le lecteur voie clairement ce que cela veut dire (les résultats sont-ils par exemple statistiquement et/ou cliniquement significatifs et, en présence d'un groupe de contrôle, cela concerne-t-il les résultats par rapport à la situation de départ ou au dit groupe ?).
- **mentionner les avertissements importants, tels que les limites de l'étude.**

Il est important, le cas échéant, d'ajouter des mises en garde et des explications afin d'aider les investisseurs à interpréter les résultats correctement quelle que soit leurs connaissances et leur expérience en la matière.
- **s'assurer que l'on voie clairement la nouveauté apportée par les résultats.**

Si ce n'est pas la première fois que des résultats d'un essai donné sont publiés (par exemple lorsque des résultats intermédiaires ont déjà été dévoilés), il est de bonne pratique d'insérer une référence à la communication précédente et une comparaison avec les résultats précédemment publiés.

**d) Informations contextuelles**

**[GP-27]**

**fournir ou se référer à des informations contextuelles pertinentes, telles que :**

- **l'indication d'intérêt et le marché-cible (taille et tendances) ;**
- **la situation de concurrence par rapport à des traitements existants et leur rapport bénéfice/risque ;**
- **le produit candidat (et le comparateur actif éventuellement utilisé comme groupe de contrôle) et la manière dont l'émetteur pense qu'il pourra répondre à un besoin, en améliorant le rapport bénéfice/risque par rapport à d'autres traitements.**

Il serait de bonne pratique :

- d’inclure, après le corps du communiqué de presse, des sections présentant informations contextuelles concises et intitulées « Informations sur [l’indication d’intérêt/le produit candidat/le comparateur actif] ».
- de se référer à d’autres documents de l’émetteur (tels que le rapport annuel ou un prospectus) ou à des rapports de tiers pour plus de détails ou en tant que référence citant la source des informations.

## **2. Avancement du recrutement**

Lorsqu’il s’agit de signaler un écart entre niveaux prévu et réel de recrutement de patients, la FSMA considère qu’il est de bonne pratique de :

- [GP-28]  
donner, dans la mesure du possible, une indication actualisée du timing de publication de nouveaux résultats/de fin de l’essai en cours /du lancement de la prochaine étape significative ;
- [GP-29]  
faire mention, en cas de retard dans le recrutement, des actions qui seront prises ou qui sont du moins envisagées pour résoudre le problème.

## **3. Décision d’arrêter un essai clinique**

Lorsqu’il s’agit d’annoncer qu’un essai clinique a été arrêté, la FSMA considère qu’il est de bonne pratique de :

- [GP-30]  
spécifier quelles raisons et considérations fondamentales ont amené à prendre cette décision ;
- [GP-31]  
fournir, dans la mesure du possible, des informations sur la probabilité et le délai (minimum) d’éventuelle reprise des essais ou de possible démarrage d’un nouvel essai (modifié) ;
- [GP-32]  
mentionner, le cas échéant, si l’arrêt aura ou non un éventuel impact sur d’autres essais concernant le même produit candidat.

## **4. Décisions d’autorisation de mise sur le marché**

Lorsqu’il s’agit de publier des informations sur une décision concernant une AMM, la FSMA considère qu’il est de bonne pratique :

- [GP-33]  
d’en expliquer l’étendue et les éventuelles limitations ou restrictions qu’elle impose ;
- [GP-34]  
de faire part de l’étape significative suivante et, dans la mesure du possible, de son timing prévu.

## 5. Conclusion ou arrêt d'un partenariat

Lorsqu'il s'agit de publier des informations au sujet d'un nouveau partenariat, la FSMA considère qu'il est important :

### [GP-35]

de fournir suffisamment d'informations tant qualitatives que quantitatives.

- Par information qualitative, il faut par exemple entendre une description de la société partenaire, des objectifs et avantages du partenariat, des droits transférés, de leur étendue et du degré d'exclusivité, et de toutes clauses significatives portant sur des droits et obligations importants.
- Les informations quantitatives ont trait à la structure de l'opération-modalités de paiement.

Il est tout particulièrement important :

- d'indiquer si l'opération a ou non un impact direct sur la trésorerie en raison d'un paiement *up-front* et son montant ;
- d'isoler les autres éléments importants, tels que les paiements de jalons (*milestones*) et les paiements de royalties, et, en ce qui concerne ces derniers, de donner ne serait-ce qu'une indication de leur ampleur ;
- s'il est question d'une valeur de l'accord de partenariat, d'apporter des précisions quant à ses composantes, ce qui peut se faire en incluant une définition du calcul de ce montant (en ce qui concerne la prise en compte des royalties, voir ci-dessus Bonnes pratiques globales : 2. Informations « hard » et « soft ») ;
- de préciser si – et dans quelle mesure – l'émetteur va (continuer à) assumer (partiellement) d'éventuels coûts majeurs (de R&D ou autres).

Lorsqu'il s'agit de faire part de l'arrêt d'un partenariat, la FSMA considère qu'il est de bonne pratique

### – [GP-36]

de spécifier, dans la mesure où elles sont connues, les raisons et considérations à la base de cette décision ;

### – [GP-37]

de ne pas se contenter de dévoiler l'impact financier direct de l'arrêt (indemnités de résiliation par exemple) mais d'aussi aborder des considérations à plus long terme (comme la recherche d'un nouveau partenaire ou d'autres solutions).

## Addendum

### Interviews, présentations et publications scientifiques

#### Pas de divulgation d'informations privilégiées à un public limité

##### [C-21]

La FSMA rappelle aux émetteurs qu'aucune information privilégiée ne peut être révélée à un public limité.

Aucune information privilégiée ne peut, par exemple, être dévoilée lors d'interviews à la presse, d'exposés destinés à des investisseurs, des analystes ou des scientifiques et dans des publications scientifiques (telles que des articles et des posters), sans que l'émetteur l'ait divulguée à titre d'information privilégiée au public et à tous les détenteurs de titres au moyen d'un communiqué de presse conformément aux obligations légales.

##### [GP-38]

La FSMA considère qu'il est de bonne pratique que les émetteurs :

- publient, dans la mesure du possible, leurs présentations et leurs publications sur leur site web ou fournissent au moins un lien vers le site web de la tierce partie (en accès libre ou non) ;
- organisent des téléconférences au cours desquelles les analystes peuvent poser des questions tandis que les investisseurs se contentent d'écouter (*listen only*), et en mettent un enregistrement à disposition sur leur site web.

#### Déclarations lors d'interviews et d'exposés

##### [C-22]

La FSMA est d'avis qu'il convient de rester le plus fidèle possible à la communication officielle et d'être aussi factuel et objectif que possible lors d'interviews et d'exposés, en s'abstenant de toute surestimation de la signification des résultats des essais cliniques et du potentiel de revenus et de tout jugement de valeur concernant la valeur actuelle ou future des actions de la société.

Il convient de tenir compte du fait que la diffusion d'informations fausses ou trompeuses, comme des rumeurs et des nouvelles qui donnent, ou sont susceptibles de donner, des indications fausses ou trompeuses quant au cours d'un instrument financier, est considérée comme une infraction au règlement MAR (voir le considérant 47 et l'article 12, paragraphe 1, point c), du règlement MAR).

#### Annnonce d'une présentation ou d'une publication

L'annonce d'une présentation ou d'une publication ne constitue pas *en soi* une information privilégiée.

La FSMA considère qu'il est important :

- [C-23]  
qu'une telle annonce ne crée pas l'impression que l'acceptation pour présentation (lors d'une conférence) ou publication (dans une revue scientifique) est motivée par la significativité (clinique et statistique) des résultats ;
- [C-24]  
qu'il soit clair, si une telle annonce revient sur des résultats d'essais cliniques déjà publiés antérieurement, que ces résultats ne sont pas nouveaux (il serait dans ce cas de bonne pratique d'également inclure une référence au communiqué de presse relatif aux dits résultats).