

# La nouvelle réglementation des essais cliniques de médicaments

D. Sprumont, M.-L. Béguin

**Le nouveau cadre légal des essais cliniques introduit par la loi fédérale sur les produits thérapeutiques n'entraîne pas de bouleversements majeurs par rapport à la réglementation antérieure. Le passage à une loi fédérale renforce la sécurité du droit en coordonnant davantage la législation suisse par rapport aux standards internationaux. Il y a globalement une simplification de la situation avec une meilleure répartition des compétences et des responsabilités entre les différents intervenants. Finalement, la LPTh a permis de consolider un ensemble de progrès accomplis sur le terrain pour harmoniser l'application des ICH-GCP à tous les stades de réalisation d'un essai. Evidemment, il reste encore des problèmes à résoudre: certains sont liés à une mauvaise information et formation des différents acteurs, d'autres sont intrinsèques à la réglementation.**

## Introduction

La réglementation de la recherche biomédicale impliquant des êtres humains a grandement évolué durant la dernière décennie. Au début des années nonante, elle présentait essentiellement un caractère éclaté et lacunaire, à l'image d'un puzzle usé auquel il manque des pièces. De nombreux cantons ne disposaient alors d'aucune législation concernant la recherche impliquant des êtres humains, ceux qui avaient légiféré en la matière s'étant souvent limités à renvoyer aux directives de l'Académie suisse des sciences médicales. L'entrée en vigueur du règlement de l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM) sur les médicaments au stade d'essai clinique, le 1<sup>er</sup> janvier 1995, a constitué un premier progrès notable par le simple fait d'unifier la réglementation en la matière au niveau suisse.<sup>1</sup> Ce règlement a permis à notre pays de rattraper son retard par rapport à d'autres Etats européens, aux Etats-Unis et au Japon. De plus, il a anticipé les changements importants qui se sont opérés dans ce domaine au niveau international, notamment l'adoption des ICH-GCP<sup>2</sup> qui font partie intégrante de la réglementation américaine, européenne et

japonaise depuis 1997.<sup>3</sup> Les investigateurs<sup>4</sup>, les promoteurs<sup>5</sup>, mais également les commissions d'éthique de la recherche (ci-après CER) ont été amenés à adapter leur pratique à ces nouveaux standards internationaux. Entre autres conséquences, il convient de mentionner l'ancrage des CER dans la législation cantonale et leur rattachement à l'administration sanitaire. Dans le même temps, les cantons ont fourni des efforts importants afin de se conformer au nouveau règlement, notamment en adoptant des dispositions d'exécution. A cette occasion, nombreux furent ceux qui élargirent le champ d'application des Bonnes pratiques des essais cliniques (ci-après BPEC), annexées au règlement de l'OICM, à l'ensemble des recherches biomédicales<sup>6</sup>, évitant ainsi de créer un déséquilibre dans le degré de protection garanti aux sujets de recherche selon qu'ils participent à un test de médicament ou à un autre type de recherche.

Une nouvelle étape vient d'être franchie, le 1<sup>er</sup> janvier 2002, avec l'entrée en vigueur de la loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, ci-après LPTh)<sup>7</sup> dont les articles 53 à 57 concernent les essais cliniques. Ils sont complétés par l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les essais cliniques de produits thérapeutiques<sup>8</sup> (ci-après OClin). Si cette nouvelle législation ne bouleverse pas la situation dans ce domaine, elle introduit plusieurs changements pratiques concernant la procédure de contrôle des essais cliniques, y compris le rôle des CER, mais également la répartition des obligations et des responsabilités entre les différents acteurs de la recherche, en particulier les chercheurs, les promoteurs et les organismes de recherche contractuels (ci-après CRO). Même si cette réforme législative se trouve en continuité avec la réglementation introduite en Suisse à partir de 1995, c'est l'occasion d'en étudier les principaux éléments en mettant tout particulièrement en lumière les incidences pratiques de la dernière révision. Toutefois, avant d'entrer dans le vif du sujet, il semble utile de rappeler les principaux enjeux de l'adoption de la LPTh, ainsi que quelques notions de base nécessaires à la compréhension de la réglementation de la recherche.

Correspondance:  
Pr Dominique Sprumont  
Université de Neuchâtel et Fribourg  
Institut de droit de la santé  
Avenue du 1<sup>er</sup> Mars 26  
CH-2000 Neuchâtel

### Contexte général de l'adoption de la LPTh

La nouvelle LPTh – accompagnée de ses nombreuses ordonnances d'application – concrétise un transfert de compétences des cantons vers la Confédération.<sup>9</sup> Ce transfert répond tout d'abord à un besoin important de faciliter et de renforcer la coopération nationale et internationale dans le domaine du contrôle des produits thérapeutiques. Sous l'ancien régime, celle-ci était entravée par un éclatement des réglementations et des autorités d'exécution – résultant de compétences cantonales, intercantionales et fédérales – ainsi que par de nombreux chevauchements et lacunes. De plus, la multiplication des procédures cantonales diminuait l'efficacité du système de contrôle. Il était donc devenu indispensable de réformer en souplesse notre réglementation afin qu'elle puisse faire face de manière unifiée aux progrès rapides dans le domaine des produits thérapeutiques. A ce propos, la nouvelle loi se contente de poser un cadre, ce qui permettra d'adapter de manière rapide et flexible les règles fédérales aux développements futurs des techniques et des standards internationaux. Les modalités d'application sont en effet en grande partie fixées par le Conseil fédéral sous forme d'ordonnances, rendant ainsi leur modification plus aisée.

Concrètement, jusqu'au 31 décembre 2001, l'OICM était chargé d'expertiser et d'enregistrer les médicaments avant leur mise sur le marché en Suisse, alors que l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) était compétent pour édicter la pharmacopée<sup>10</sup> ainsi que pour contrôler les produits immunologiques, le sang, les produits sanguins, les stupéfiants et les dispositifs médicaux. Les cantons n'étaient pas liés par les décisions de l'OICM et avaient chacun leur réglementation. Ils délivraient des autorisations de fabrication et de commerce de gros et procédaient à des inspections. Dès le 1<sup>er</sup> janvier 2002, la plupart des compétences cantonales sont transférées à la Confédération, qui les délègue à une nouvelle entité: l'Institut suisse des produits thérapeutiques ou Swissmedic (ci-après Swissmedic). Né du regroupement de l'OICM et de l'Unité principale des agents thérapeutiques de l'OFSP, cet établissement reprend leurs tâches et constitue désormais l'autorité compétente pour tous les produits thérapeutiques, à savoir les médicaments (y compris les vaccins, le sang, les produits sanguins et les stupéfiants) et les dispositifs médicaux.<sup>11</sup> Ses décisions ayant force obligatoire sur tout le territoire suisse, les enregistrements cantonaux de médicaments ne sont

en principe plus possibles et la nouvelle législation peut être appliquée de manière uniforme. Dans le domaine des essais cliniques, la LPTh entraîne également un transfert de compétences en faveur de Swissmedic, les cantons conservant toutefois leurs prérogatives concernant les droits des patients, ainsi que le contrôle des professionnels de la santé et des institutions de santé où se déroulent les essais. En outre, la législation d'application cantonale n'est plus une condition sine qua non pour imposer le respect de la LPTh, alors qu'elle l'était pour le règlement de l'OICM.

### Recherche biomédicale, essai clinique et pratique médicale

L'expression «recherche biomédicale» est souvent utilisée comme synonyme d'essais cliniques, voire d'essais cliniques de produits thérapeutiques. Par extension, le champ d'application de la réglementation de la recherche paraît limité aux seuls essais cliniques de médicaments. Une telle interprétation est toutefois trop restrictive. Il convient en effet de ne pas oublier l'importance des recherches épidémiologiques, qui portent sur des données médicales collectées principalement dans le cadre de la pratique – ces recherches impliquent généralement d'accéder aux dossiers des patients –, ainsi que des recherches avec du matériel biologique humain. Concernant ces dernières, elles sont en augmentation suite au développement des tests génétiques, qui présentent un grand potentiel en médecine prédictive et dans les domaines de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique.

De même que la recherche biomédicale va au-delà des essais impliquant une interaction directe entre les sujets humains et les chercheurs, autrement dit les essais cliniques, la réglementation de la recherche impliquant des êtres humains ne se limite pas aux seuls essais cliniques de médicaments. Il existe naturellement des essais en dehors du domaine des produits thérapeutiques. La réglementation de la LPTh ne couvre ainsi qu'une partie de l'ensemble des études menées dans notre pays, même si la tendance actuelle des cantons est d'élargir le champ d'application de cette réglementation à l'ensemble des recherches biomédicales.

L'ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques les définit comme suit: «toute étude réalisée sur l'être humain et visant à vérifier de manière systématique la sécurité, l'efficacité ainsi que d'autres propriétés d'un produit thérapeutique». Cette définition s'intè-

gre dans celle plus large de la recherche telle qu'elle était proposée dans les BPEC de l'OICM, à savoir «toute investigation systématique visant à développer ou à élargir des connaissances généralisables». Sur la base de ces définitions, il est possible d'établir une distinction entre recherche et pratique médicale. Premièrement, la recherche vise des objectifs qui vont au-delà de ceux de la pratique, voire qui peuvent parfois être divergents par rapport aux intérêts thérapeutiques des sujets (par exemple pour les essais de phase I<sup>12</sup> de médicaments). Alors que le médecin en tant que thérapeute se doit de préserver les intérêts exclusifs de ses patients, le chercheur poursuit également un intérêt scientifique. D'ailleurs, dans certaines études, les volontaires, malades ou en bonne santé, ne peuvent s'attendre à aucun bénéfice direct pour leur santé. Deuxièmement, en raison de son caractère systématique, la recherche implique une certaine rigidité dans l'application du protocole, rigidité qui se fait parfois au détriment des sujets pouvant être amenés à supporter davantage de désagréments et de risques que dans la pratique médicale. Quant au médecin, il tentera d'adapter le traitement à son patient, au besoin en le modifiant lorsque les effets tardent à se faire sentir ou, au contraire, lorsque le patient souffre d'effets secondaires indésirables. Le chercheur dispose donc d'une marge de manœuvre réduite par rapport au thérapeute. Troisièmement, un essai clinique repose en principe sur un protocole préétabli qui décrit point par point l'ensemble des étapes de la recherche, les hypothèses de travail avec les objectifs prévus, les risques prévisibles pour les sujets, les bénéfices attendus, etc. Dès qu'un médecin entend vérifier une hypothèse dont la portée va au-delà du patient concerné, il devrait établir un protocole. Concrètement, le passage de la pratique médicale à la recherche se fait dès qu'il existe un doute sur la nature de l'intervention. Si le médecin n'agit plus dans le seul intérêt de son patient, s'il renonce à adapter son traitement selon les seuls besoins de son patient, s'il collecte des données qui vont au-delà de ce qui est nécessaire pour le suivi médical de son patient, alors il se trouve dans une situation de recherche. Il devrait à ce moment formaliser son intervention et se soumettre aux exigences de la réglementation de la recherche.

## La LPTH et les essais cliniques de médicaments

### Généralités (structure et champ d'application)

L'article premier de l'OClin reprend les buts du règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique, à savoir «de garantir la protection des personnes participant à des essais cliniques de produits thérapeutiques et d'assurer la qualité des essais cliniques». L'OClin précise et complète les dispositions de la LPTH, qui se contente de renvoyer aux règles reconnues des BPEC. Ses structures sont ainsi comparables à celles de l'ancien règlement de l'OICM, à quelques nuances près. En effet, alors que le règlement de l'OICM comprenait en annexe des normes BPEC, l'article 4 de la nouvelle ordonnance renvoie directement aux ICH-GCP dans leur version du 1<sup>er</sup> mai 1996. Notons que pour les essais de dispositifs médicaux, l'OClin fait référence à la norme EN 540, qui correspond aux exigences actuelles dans l'Union européenne. Conformément à l'art. 26 OClin, Swissmedic peut en outre édicter des directives techniques sur le système d'autorisation et d'annonce ainsi que sur la documentation, en se basant sur les normes internationales harmonisées.<sup>13</sup>

Le champ d'application de la LPTH et de l'OClin est plus large que celui du règlement de l'OICM. On notera en particulier qu'il couvre également les essais cliniques de thérapie génique somatique. En ce qui concerne les essais de produits immunologiques, cela n'a pas de conséquence dans la mesure où l'ancienne ordonnance du 26 juin 1996 sur les essais cliniques de produits immunologiques se fondait déjà sur le règlement et les BPEC de l'OICM. Le changement est plus important pour les essais de dispositifs médicaux, qui sont maintenant soumis aux mêmes règles générales que les essais de médicaments. L'OClin opère toutefois une différence concernant les procédures de contrôle: selon l'art. 13, seule une partie des tests de dispositifs médicaux doit être annoncée à Swissmedic. Enfin, si l'OClin exclut de son champ d'application les tests avec des organes, tissus ou cellules d'origine humaine ou animale, le projet de loi fédérale sur la transplantation d'organes<sup>14</sup> récemment transmis à l'Assemblée fédérale reprend quasi textuellement les dispositions de la LPTH. Quant aux essais cliniques déjà en cours le 1<sup>er</sup> janvier 2002, ils restent soumis à l'ancien droit (art. 36 OClin).

### La protection des sujets de recherche (art. 54 LPTh, 6 OClin)

La protection des sujets de recherche est le but principal de la réglementation des essais cliniques de médicaments, son second objectif étant d'assurer la qualité des essais cliniques (voir ci-dessus). La LPTh et l'OClin reprennent et renforcent les exigences en la matière du règlement de l'OICM. Même si les changements impliqués restent limités, il est toujours utile de rappeler les règles de base, plus particulièrement celles sur le consentement et la protection des catégories vulnérables de sujets de recherche. Cela est d'autant plus important que ces dispositions correspondent aux normes du Conseil de l'Europe telles que consacrées dans la Convention européenne sur les droits de l'homme et la biomédecine<sup>15</sup> et dans son projet de protocole additionnel pour la recherche biomédicale.<sup>16</sup> Il conviendra d'en tenir compte dans le débat public que devrait prochainement susciter la procédure de ratification de la Convention.

#### *Consentement libre, exprès et éclairé des sujets de recherche: principes*

Aucun essai clinique ne peut commencer sans que les sujets aient donné leur consentement (libre<sup>17</sup>, exprès et éclairé) par écrit ou attesté par écrit, après avoir été informés de manière complète et plus particulièrement sur certains points énumérés par la loi elle-même (art. 54 LPTh). Le contenu de l'information et la manière dont le consentement est récolté doivent en outre être conformes à l'art. 4.8 des ICH-GCP (art. 6 OClin), qui comprend une liste relativement détaillée des informations à transmettre aux sujets. Il est par conséquent indispensable que le médecin qui procède à l'information et recueille le consentement des sujets de recherche en prenne connaissance. Il s'agit toutefois de ne pas prendre cette liste à la lettre en surchargeant les sujets d'informations qui ne sont pas directement pertinentes dans leur prise de décision. Nombreux sont en effet ceux qui déplorent la médiocre qualité des formulaires d'information des sujets et leur tendance à s'allonger inutilement.<sup>18</sup> Il est fréquent de voir des formulaires de plusieurs pages écrits dans un langage technique inintelligible. Il s'agit d'ailleurs souvent de mauvaises traductions de l'anglais ou de l'allemand.

Les investigateurs et les CER montrent du doigt la loi pour critiquer le caractère décourageant et incompréhensible de tels documents pour les sujets de recherche. L'article 10 al. 2 lit. h OClin précise pourtant que la tâche de la CER dans ce domaine est justement de vérifier

«si les informations – concernant en particulier le déroulement de l'essai clinique, les effets possibles du produit thérapeutique, de même que les droits des sujets de recherche et les procédures en revendication de ces droits – données par écrit aux sujets de recherche, sont adéquates et complètes». Le formulaire d'information des sujets n'a pas pour objet de limiter la responsabilité de l'investigateur et du promoteur, mais de permettre aux sujets de donner leur consentement en pleine connaissance de cause. Plus que la quantité des informations, il s'agit de privilégier la qualité de celles-ci et leur pertinence par rapport à la décision finale de la personne concernée de consentir à l'étude. L'investigateur doit vérifier en particulier si les sujets ont bien compris les informations transmises. Son devoir ne se limite pas à donner le formulaire d'informations aux sujets en leur demandant de le signer. Le temps est dans ce sens un facteur trop souvent négligé. Les sujets doivent pouvoir, sans précipitation, prendre connaissance du formulaire d'informations, être en mesure de poser des questions ou demander des compléments d'informations. Il faut laisser aux sujets potentiels le temps de se décider, de demander l'avis de leurs proches ou l'opinion d'un médecin.

Parmi les informations indispensables, il faut mentionner le fait que le sujet de recherche peut révoquer son consentement en tout temps, sans autre formalité et sans craindre de préjudice d'aucune sorte. Il doit notamment pouvoir continuer à bénéficier du suivi médical en rapport avec l'essai clinique.<sup>19</sup> La CER doit d'ailleurs vérifier que tel est le cas selon l'art. 10 al. 2 lit. k de l'OClin. Un dernier élément se doit encore d'être mentionné: le recrutement des sujets de recherche fait partie intégrante de la procédure de recueil du consentement des sujets<sup>20</sup> et, comme tel, doit faire l'objet d'une évaluation par la CER et les autorités compétentes. Selon les ICH-GCP et l'article 10 al. 2 lit. g OClin, l'investigateur doit fournir à la CER toute la documentation prévue à cet effet, *avant* de procéder au recrutement. En effet, la manière dont les sujets potentiels sont abordés peut avoir une grande influence sur leur décision de participer. Il s'agit de vérifier qu'ils ne sont pas manipulés à ce stade.

#### *Essais cliniques sur des personnes mineures, interdites ou incapables de discernement (art. 55 LPTh)*

En principe, de telles recherches ne sont admissibles que si elles présentent un intérêt thérapeutique pour les sujets de recherche. Des

essais cliniques sans bénéfice direct pour les sujets ne sont toutefois pas exclus mais doivent rester exceptionnels, pour des cas où il est escompté l'acquisition de connaissances importantes sur l'état des sujets de recherche, leur maladie ou leurs souffrances, en vue d'obtenir à terme un bénéfice pour eux-mêmes, pour d'autres personnes de la même classe d'âge ou pour les personnes atteintes de la même maladie ou présentant les mêmes caractéristiques; en outre, les risques et désagréments que doivent subir les sujets de recherche doivent être minimes.<sup>21</sup>

Qu'il s'agisse d'essais avec ou sans intérêt thérapeutique direct, ils ne peuvent être entrepris qu'aux conditions cumulatives suivantes:

- les essais sur des personnes majeures et capables de discernement ne permettent pas d'obtenir des résultats équivalents;
- les représentants légaux des sujets de recherche ont donné leur consentement;
- les sujets capables de discernement ont donné leur consentement;
- aucun indice ne laisse supposer que les sujets incapables de discernement auraient refusé de participer aux essais.

Ces exigences correspondent pour l'essentiel à celles fixées dans la Convention européenne sur les droits de l'homme et la biomédecine. Le fait que la Convention fasse l'objet de vives critiques sur cette question exige de s'y arrêter. En effet, pour certains, la vulnérabilité des enfants et des personnes incapables de discernement est telle qu'il faudrait interdire de mener avec eux toute recherche sans but thérapeutique. Cela est préoccupant dans la mesure où il existe un déficit important de données scientifiques sur l'innocuité et l'efficacité de nombreux traitements appliqués, par exemple, aux enfants. Ainsi, entre 50 et 90% des médicaments qui leur sont prescrits n'ont pas été testés pour leur tranche d'âge.<sup>22</sup> Il n'est pourtant pas possible d'extrapoler pour eux les résultats de recherches menées avec des adultes; l'enfant n'est pas un «adulte en modèle réduit». En effet, les fonctions de distribution, de répartition, de métabolisation, de résorption et d'excrétion diffèrent grandement entre les enfants et les adultes, mais également selon les classes d'âge. Poser l'interdiction de mener des études avec des enfants comme un dogme absolu ne fait ainsi qu'accentuer les incertitudes sur les traitements à leur proposer.

Paradoxalement, c'est pourtant un tel argument qui a abouti à un allègement de la protection des mineurs dans la nouvelle directive européenne sur les essais cliniques de médicaments.<sup>23</sup> Lors de la première lecture de cette

directive au Parlement européen, il a été proposé, sous la pression de députés allemands, d'interdire toute recherche sans but thérapeutique avec les enfants. L'article 4 lit. e de la directive dans sa version finale, qui se veut un compromis par rapport à la proposition susmentionnée, prévoit ainsi – entre autres restrictions – qu'un essai clinique ne peut être entrepris que si «certains avantages directs résultant de l'essai sont obtenus pour le groupe de patients». L'idée était d'empêcher les études sans but thérapeutique. Mais la directive européenne ne fait pas mention de bénéfice direct pour chaque sujet concerné. D'ailleurs, elle ne parle même pas de bénéfice direct, ce qui se comprend usuellement comme bénéfice direct pour la santé des personnes concernées, mais seulement d'avantage pour l'ensemble du groupe. Il en résulte une grave incertitude sur la protection véritablement accordée aux enfants à ces conditions. En effet, légalement, cette disposition permet des études avec placebo sur les enfants dans la mesure où une partie des enfants concernés peut en tirer un avantage. La directive ne dit cependant rien sur le pourcentage à partir duquel un avantage prévu pour une partie du groupe d'enfants peut être considéré comme un avantage pour l'ensemble du groupe. Sous couvert de limiter les études avec les enfants, la directive apparaît en fin de compte comme une marche arrière par rapport à la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine. L'ironie du sort veut que la directive sera bientôt en vigueur en Allemagne, alors que c'est dans ce pays que l'opposition à la Convention est la plus forte.

#### *Essais cliniques en situation d'urgence médicale (art. 56 LPT)*

Exceptionnellement, des essais peuvent être effectués en situation d'urgence médicale. Ils doivent toutefois remplir de strictes conditions, avoir l'aval de la commission d'éthique et un médecin non impliqué dans l'essai doit assurer l'assistance médicale du sujet de recherche et en défendre les intérêts. Cette exigence correspond aux prescriptions du règlement de l'OICM. On notera que ce médecin n'agit pas comme représentant du sujet-patient, mais bien comme garant de sa prise en charge thérapeutique conformément aux règles de l'art. Il est en droit notamment de mettre un terme à tout moment à l'intervention expérimentale, s'il le juge opportun du point de vue de la santé du patient concerné. Alors que les prestations fournies par l'investigateur devraient être couvertes par le budget de la recherche, celles du médecin de référence relèvent de la pratique médicale et peu-

vent être facturées à la caisse-maladie du patient en vertu de la LAMal.

### Les droits et les responsabilités des promoteurs et des investigateurs

Alors que jusqu'au 31 décembre 2001 le règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique et ses annexes décrivaient de manière détaillée les devoirs de tous les participants à un essai clinique (promoteur, moniteur et investigateur), ceux-ci sont maintenant définis principalement par les ICH-GCP, auxquelles renvoie l'Oclin. Ces normes correspondent pour l'essentiel aux anciennes dispositions de la réglementation de l'OICM. Elles ne sont toutefois pas exhaustives; il convient donc de se référer à l'Oclin pour savoir de quelle manière les ICH-GCP se concrétisent en droit suisse.

#### *Rapports entre investigateur, promoteur et CRO*

La LPTh et l'Oclin, qui doivent se lire à la lumière des ICH-GCP, précisent de manière systématique les tâches et responsabilités de l'investigateur et du promoteur. Avant de les passer en revue, il convient de souligner un élément nouveau dans l'Oclin: selon son art. 10 al. 2 lit. n, la CER doit vérifier en particulier «les clauses déterminantes de chaque contrat prévu entre le promoteur et l'investigateur ou entre un organisme de recherche sous contrat et le promoteur ou l'investigateur». Cette disposition joue un rôle central dans la nouvelle réglementation des essais cliniques. Elle a pour but de permettre une vérification *a priori* de la répartition des tâches et des responsabilités entre investigateur, promoteur et CRO. Une telle exigence répond aux changements structurels qui ont marqué la recherche durant les années nonante, en particulier le fait que l'industrie fait davantage appel à des CRO pour mener des essais cliniques, mais également pour en assurer le monitoring ou l'audit. Ainsi, la taille des unités de recherche des grandes compagnies pharmaceutiques est aujourd'hui comparable à celle des CRO, voire inférieure à certaines d'entre elles devenues de véritables multinationales de la recherche. Il devient dès lors parfois délicat de savoir qui est effectivement le promoteur d'une étude, avec tous les problèmes que cela entraîne. Lorsque plusieurs personnes sont responsables, le risque est grand que personne ne le soit. Il convient donc de trouver une solution pour éviter une dilution des responsabilités.

L'art. 10 al. 1 lit. n implique une clarification de la situation en vue d'écartier le risque qu'en cas de problèmes, chacun se renvoie la balle au détriment des sujets de recherche et de la

qualité de la recherche. Pratiquement, cet article exige que pour tout transfert de compétence dans l'exécution d'une tâche liée à la recherche, le délégant et le délégataire s'entendent sur l'étendue de cette délégation et les moyens mis en œuvre pour s'assurer que la tâche prévue sera correctement exécutée. Cela permet aussi de contrôler que l'un ou l'autre des intervenants ne se décharge pas de manière inappropriée de ses responsabilités. Ainsi, l'investigateur ne peut renier son obligation de garantir la protection de la santé des sujets en garantissant leur suivi médical. De même, le promoteur ne peut ignorer des rapports d'audit négatifs sous prétexte que l'étude est menée par une CRO. L'art. 10 al. 1 lit. n correspond en fait à l'obligation générale du promoteur de disposer de procédures standards opératoires (SOP), qui doivent être conçues de manière à ce que dans chaque situation soient identifiées les personnes responsables et leurs tâches respectives.

Un tel souci de transparence se retrouve aujourd'hui dans les formulaires de notification qui demandent des précisions sur les différentes personnes responsables d'un projet. Ainsi, lorsqu'une étude est effectuée par une CRO pour le compte d'une société pharmaceutique, cette société apparaît comme promotrice de l'étude et la CRO est mentionnée séparément. De même, il est exigé à chaque fois de désigner une personne de contact avec ses coordonnées complètes. Un tel procédé devrait faciliter le suivi des projets tout en renforçant les capacités de réagir en cas de problèmes.

#### *Prévention et couverture des dommages (art. 6 et 7 Oclin)*

Le promoteur et l'investigateur doivent convenir des modalités visant à prévenir tout dommage et veiller au traitement ainsi qu'au suivi médical des sujets de recherche lésés. Cette disposition a une portée préventive. Elle incite les principaux acteurs à s'organiser de manière à minimiser les risques et les inconvénients liés à une étude. Pratiquement, il reviendra à l'investigateur d'assumer cette responsabilité sur le terrain et au promoteur de lui fournir les ressources nécessaires pour y parvenir.

La LPTh prévoit qu'un essai clinique ne peut être réalisé sans «qu'une compensation pleine et entière des dommages subis dans le cadre de l'essai soit garantie aux sujets de recherche» (art. 54 al. 1 lit. b). Il faut comprendre cette expression comme garantissant aux sujets de recherche des indemnités pour l'ensemble des préjudices subis au sens du Code des obligations, en particulier: lésions corporelles (trai-

tement et réadaptation), frais d'inhumation, atteintes à la propriété (par ex. dégâts causés aux habits), perte de gain, perte de soutien et tort moral. Une restriction de la responsabilité à un seul type de dommages est donc illicite. La LPTh précise encore que les indemnités sont dues pour les dommages subis *dans le cadre* de l'essai. Cela implique un allègement du fardeau de la preuve, le sujet devant uniquement rendre vraisemblable qu'il existe un lien de causalité adéquat entre l'essai et le préjudice subi.<sup>24</sup> Le responsable du dommage conserve toutefois le droit de démontrer l'absence d'un tel rapport de cause à effet. Rappelons enfin que la responsabilité engagée dans le domaine de la recherche impliquant des êtres humains n'implique pas la faute du chercheur et se différencie ainsi de la responsabilité médicale.<sup>25</sup> Cela se comprend dans la mesure où, dans le cadre d'un essai clinique, c'est le sujet de recherche qui rend service à l'investigateur, contrairement au rapport patient-médecin où, en principe, c'est le patient qui bénéficie des services du médecin. Lorsque la recherche implique la participation de patients, il y a superposition de ces deux types de relations sans que l'une n'affecte l'autre. Le fait que la recherche présente un intérêt thérapeutique ne remet pas en cause la responsabilité particulière de l'investigateur vis-à-vis des sujets.

L'art. 7 de l'OClin prescrit que le promoteur répond des dommages décrits ci-dessus et qu'il doit garantir cette responsabilité, par exemple en concluant pour lui-même *et pour l'investigateur* une assurance couvrant leur responsabilité civile contractuelle et extra-contractuelle à l'égard des sujets de recherche. C'est donc le promoteur qui répond en première ligne des dommages liés à l'étude.<sup>26</sup> Une fois la victime indemnisée, il peut toutefois se retourner contre l'investigateur ou d'autres personnes dont la responsabilité est engagée. Le promoteur et l'investigateur peuvent aussi convenir d'assumer ensemble la réparation des dommages selon une clé de répartition préétablie. Cet accord n'a cependant pas d'incidence sur le droit du sujet de se tourner directement vers le promoteur en cas de dommages.

*Mesures de sécurité et obligation d'annoncer les événements indésirables (art. 20, 22 et 23 OClin)*

Si durant l'essai, les circonstances ou de nouvelles connaissances font apparaître des risques imprévus pour les sujets de recherche, le promoteur et l'investigateur doivent prendre immédiatement toutes les mesures de sécurité requises pour protéger les sujets de recherche contre tout danger immédiat. Ces faits nouveaux

doivent être immédiatement communiqués à Swissmedic par le promoteur et à la commission d'éthique par l'investigateur.

L'investigateur doit annoncer immédiatement au promoteur tout événement indésirable grave, même s'il n'a pas de rapport évident de cause à effet avec le traitement dispensé dans le cadre de l'essai clinique, puis lui fournir un rapport écrit exhaustif. Le promoteur, pour sa part, tient un registre de tous les événements indésirables qui lui ont été annoncés par l'investigateur.

Si le décès d'un sujet de recherche ou une atteinte grave à sa santé est présumé imputable à l'effet indésirable d'un médicament, le promoteur doit l'annoncer à Swissmedic et l'investigateur à la commission d'éthique aussi rapidement que possible, mais en tout cas dans les 7 jours. Tous les autres incidents graves et inattendus présumés imputables à des effets indésirables de médicaments doivent être annoncés dans les 15 jours. Pendant la durée de l'essai clinique, la liste de tous les incidents et effets indésirables de médicaments est présentée une fois par année à Swissmedic par le promoteur et à la commission d'éthique par l'investigateur.

Concernant le devoir d'annoncer les événements indésirables aux différentes personnes concernées, y compris les autorités, l'OClin procède à une distinction entre événement et effet indésirable. Cette distinction se retrouve dans la Directive européenne sur les essais cliniques de médicaments (art. 16 et 17). Il convient d'éviter de multiplier les annonces d'événements indésirables dont il n'est pas possible de tirer des conclusions sur les risques de l'essai. Il est donc important de faire un tri de ces événements, sur la base de critères préétablis par le promoteur et l'investigateur, pour déterminer ceux qui doivent être annoncés immédiatement au promoteur et que lui-même doit annoncer aux autorités. Un élément qui ne ressort pas expressément de la réglementation se doit encore d'être souligné: dans le cas d'essais multicentriques, le promoteur doit évidemment informer l'ensemble des investigateurs au même titre que les autorités. Cette obligation est rendue nécessaire afin de permettre aux investigateurs d'assumer leurs propres responsabilités vis-à-vis des sujets, notamment en termes d'information.

*Obligation d'archiver (art. 25 OClin)*

Le promoteur est tenu d'archiver toutes les informations relatives à l'essai clinique jusqu'à la date de péremption du dernier lot livré de la préparation testée, mais au minimum pendant 10 ans à partir de l'achèvement ou de l'arrêt de

l'essai clinique. Quant à l'investigateur responsable, il est tenu d'archiver – pendant 10 ans également – tous les documents nécessaires à l'identification et au suivi médical des sujets de recherche ainsi que toutes les autres données originales. Signalons que certains cantons fixent de plus longs délais de conservation compte tenu de l'intérêt pour la santé que présentent les données en question.<sup>27</sup>

#### *Introduction de nouvelles sanctions pénales (art. 86 et 87 LPTh)*

La LPTh érige en infraction spéciale<sup>28</sup> le fait de mettre intentionnellement en danger la santé d'êtres humains en effectuant ou en faisant effectuer un essai clinique qui ne satisfait pas aux exigences qu'elle pose. En pareil cas, un promoteur ou un investigateur est passible d'emprisonnement ou d'une amende jusqu'à Fr. 200 000.–. Comme cette disposition se limite aux cas de mise en danger de la santé, ses conditions d'application sont plus restrictives que les dispositions du Code pénal suisse qui répriment le simple fait de procéder à un acte médical et, *a fortiori*, un essai clinique sans le consentement des sujets. L'élément prépondérant dans ce cas n'est pas le danger lié à l'atteinte à l'intégrité corporelle, mais le fait que celle-ci ait été causée sans droit. Les art. 86 et 87 LPTh ont donc un effet moins protecteur que le Code pénal. Il s'agit néanmoins d'infractions poursuivies d'office selon la LPTh, ce qui pourrait s'avérer utile pour renforcer l'action des autorités de contrôle.<sup>29</sup>

#### **La procédure d'autorisation des essais cliniques (art. 9–15, 19, 21 et 27–28 Oclin)**

Avant de pouvoir conduire un essai clinique, l'investigateur doit obtenir l'avis favorable de la commission d'éthique compétente<sup>30</sup> – qui se prononce en principe dans les 30 jours suivant la réception du dossier – et l'annoncer à Swissmedic, en lui fournissant un dossier complet (documentation définie dans les ICH-GCP, avis favorable de la commission d'éthique, éventuel contrat avec un organisme de recherche). Si Swissmedic n'émet aucune objection, l'essai clinique peut débuter 30 jours après réception de la demande complète.<sup>31</sup>

On soulignera que les formulaires pour déposer un dossier auprès de la CER et de Swissmedic ont été harmonisés. Le but est de permettre une saisie unique des données pertinentes quel que soit le stade de la procédure. Les CER et les autorités (Swissmedic et l'OFSP) exigent le même formulaire de base, qui doit être complété par le formulaire d'avis de la CER et un formulaire spécifique pour les tests de médi-

caments et un autre pour les tests de dispositifs médicaux, lorsque le dossier est soumis à Swissmedic. L'ensemble de ces formulaires est disponible sur le site Internet de Swissmedic.<sup>32</sup>

Si le protocole subit une modification essentielle<sup>33</sup> après le début de l'essai, le promoteur doit en informer Swissmedic et confier à l'investigateur le soin d'obtenir l'avis favorable de la commission d'éthique, qui doit donner son avis dans les 30 jours. Si le promoteur n'apporte au protocole que des modifications mineures, celles-ci doivent tout de même être annoncées à la CER par l'investigateur.

Par la suite, Swissmedic peut en tout temps inspecter ou faire inspecter les sites de recherche, les installations et les laboratoires, et consulter l'ensemble de la documentation et des données concernant un essai clinique. Il en informe alors les autorités cantonales, qui peuvent prendre part à l'inspection. Dans certains cas, Swissmedic peut également interrompre un essai clinique, le soumettre à des charges ou à des conditions ou même l'interdire; avant de prendre une telle décision (qui sera communiquée immédiatement à la commission d'éthique compétente), Swissmedic doit accorder au promoteur ou à l'investigateur la possibilité de prendre position.

A différents moments, Swissmedic transmet aux cantons concernés un certain nombre d'informations comme le type d'essai, le début, l'arrêt, l'achèvement, l'avis de la commission d'éthique, le site de recherche, l'investigateur responsable, les inspections envisagées, etc.

Une fois l'essai achevé, le promoteur doit en informer Swissmedic et l'investigateur la commission d'éthique dans les 90 jours. En cas d'arrêt, ce délai est réduit à 15 jours et les motifs doivent être clairement indiqués.

Comme nous l'avons indiqué, les cantons conservent une compétence résiduelle en matière d'essais cliniques de produits thérapeutiques sous l'angle de la réglementation des professions concernées, des institutions de santé et du droit des patients. Ils peuvent ainsi, de leur propre chef, intervenir dans le déroulement d'un essai, lui imposer des conditions, voire l'interrompre en cas de problèmes. Ce serait par exemple le cas si un canton constatait qu'un médecin qui n'a pas d'autorisation de pratique agit comme investigateur dans un projet ou que les conditions de sécurité des sujets ne sont pas remplies dans un centre de recherche. De même, en tant qu'autorités de surveillance des CER, les cantons peuvent suspendre leurs activités s'ils ne respectent pas la législation ou remplissent incorrectement leur fonction.

### Les commissions d'éthique de la recherche (art. 9–12 et 29–34 Oclin)

#### *Avis de la commission d'éthique compétente*

Comme cela a déjà été dit, aucun essai clinique ne peut être entrepris sans l'avis favorable de la commission d'éthique compétente. Il incombe donc à l'investigateur de remettre à la commission un dossier regroupant en tous cas les pièces énumérées par l'Oclin, la commission pouvant exiger un complément d'information ou un rapport d'expertise externe.

Une fois le dossier complet en possession de la commission, celle-ci a pour mission d'examiner l'acceptabilité éthique de la recherche proposée, sa conformité avec les exigences légales et sa qualité tant sur le plan scientifique que médical, en tenant compte des conditions locales. L'objectif central est de s'assurer que la protection des sujets de recherche est garantie. L'Oclin énonce 14 points qui doivent être vérifiés de manière particulière, comme par exemple la pertinence de l'essai et de sa planification, si le bénéfice escompté l'emporte sur les risques prévisibles<sup>34</sup>, l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs, la qualité des installations, les informations données aux sujets de recherche, la manière dont ces derniers sont sélectionnés, si leur suivi est garanti après l'essai clinique, le mode d'indemnisation de l'investigateur et des sujets de recherche, etc. Dès la réception du dossier complet, la commission a 30 jours pour donner son avis.

Si des faits scientifiques nouveaux, des effets indésirables graves de médicaments ou des incidents graves l'exigent, la commission peut retirer son avis favorable ou procéder à la réévaluation d'un essai clinique. Le cas échéant, elle en informe rapidement l'investigateur responsable, le canton concerné et Swissmedic.

La commission doit archiver les protocoles et les informations qui lui sont transmises, ainsi que les procès-verbaux de ses séances et sa correspondance, pendant 10 ans dès l'achèvement ou l'arrêt de l'essai clinique. Swissmedic et les cantons ont le droit de consulter ces documents.

#### *Organisation des commissions d'éthique*

Selon la LPTh, les CER doivent être indépendantes et posséder l'expérience et les connaissances spécialisées requises. Le Conseil fédéral a la tâche de définir précisément leurs devoirs, leurs tâches, leur composition, le mode de désignation de leurs membres, leur mode de travail, leur financement et la procédure de surveillance (art. 57 LPTh), ce qu'il a fait dans l'Oclin.

Ce sont les cantons qui fixent la composition précise des commissions d'éthiques, en veillant à ce qu'elles disposent de l'expérience et des qualifications nécessaires pour vérifier et évaluer les aspects scientifiques, médicaux et éthiques des essais cliniques proposés. Pour ce faire, elles doivent notamment compter parmi leurs membres au moins trois médecins disposant d'une expérience approfondie dans l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des produits thérapeutiques ou dans le domaine des essais cliniques ainsi que trois non-médecins justifiant d'une expérience dans le domaine éthique, social ou juridique. Ces commissions, dont la composition doit être équilibrée du point de vue de la représentation des deux sexes et de celle des non-professionnels de la santé, peuvent faire appel ponctuellement à des experts. Les exigences de l'Oclin reprennent à ce sujet celles du règlement de l'OICM.

Ce sont également les cantons qui nomment les membres des commissions et en réglementent le financement. Ils doivent en outre veiller à la formation et au perfectionnement de leurs membres, ceci avec l'aide de Swissmedic, et sanctionner le règlement interne que se sera donné la commission.

Comme auparavant, un canton peut avoir plusieurs CER, en former une avec d'autres cantons ou reconnaître comme commission compétente la commission d'éthique d'un hôpital. Les cantons transmettent toutes les informations y relatives à Swissmedic, qui tient à jour et publie la liste de toutes les commissions d'éthiques de la recherche en Suisse. Le nombre des CER est longtemps resté stable. A la fin des années quatre-vingts, une cinquantaine de CER était listée auprès de l'Académie suisse des sciences médicales.<sup>35</sup> En mars 1998, l'OICM dénombrait 52 CER<sup>36</sup>. Deux ans plus tard, elles n'étaient cependant plus que 32.<sup>37</sup> Ce nombre correspond à la situation actuelle.<sup>38</sup> Considérant que, par exemple à Zurich, les activités des 9 sous-commissions sont coordonnées par un Comité cantonal, leur nombre est pratiquement plus bas. Plusieurs facteurs expliquent ce changement radical, notamment les efforts engagés par les cantons en matière d'harmonisation.

Il convient aussi de rappeler l'importance jouée par l'affaire VanTx sur la question du rôle des CER. Durant plusieurs années, la société VanTx, CRO sise à Bâle, a effectué pour le compte de l'industrie près du tiers des essais cliniques de phase I menés en Suisse, ce qui représentait près du 10% de l'ensemble des études notifiées à l'OICM durant cette période. La plupart de ces études étaient approuvées contre rémunération

par une commission d'éthique privée – la Freiburger Ethik Kommission International (FEKI) – inscrite au registre du commerce en tant que société à responsabilité limitée (sic). Après enquête, il s'est avéré que le chercheur principal de la société VanTx figurait parmi les administrateurs de la FEKI, jetant ainsi un doute sérieux sur l'indépendance de cette commission par rapport à la société VanTx. Au-delà de ce cas particulier, l'OICM et les cantons ont estimé nécessaire de rappeler le rôle essentiel des CER et de faire en sorte qu'il soit respecté dans la pratique.

Premièrement, le rôle des CER est avant tout d'assurer la protection des sujets de recherche. A ce titre, elles doivent être parfaitement indépendantes des chercheurs et des promoteurs afin d'éviter tout conflit d'intérêts au détriment des sujets de recherche. Cela exclut en particulier la possibilité pour une société de «posséder» sa propre CER. Un tel risque de conflit d'intérêts existe également pour les CER intégrées dans une institution de recherche, comme par exemple un hôpital universitaire. Même si ce risque est moins grand que pour les commissions privées, il a toutefois conduit de nombreux cantons à opter pour un modèle «géographique» des CER.<sup>39</sup> Les commissions cantonales tendent aujourd'hui à devenir la règle, à l'instar des exemples bernois ou bâlois. Deuxièmement, les CER remplissent leur rôle de protection des sujets de recherche en qualité d'organes de contrôle de la recherche et non en tant qu'organismes de service travaillant pour le compte des chercheurs et des promoteurs. Autrement dit, l'avis d'une CER ne doit pas être considéré comme une prestation fournie aux chercheurs, mais comme une fonction de contrôle de police sanitaire effectuée sous délégation des autorités. Cela signifie que la désignation d'une CER est une décision qui relève des cantons et de Swissmedic et qu'il n'existe aucune place en droit suisse pour des CER strictement privées, à savoir qui n'agiraient pas sous mandat officiel des autorités. Ceci explique la disparition de la Commission suprarégionale d'éthique de la recherche (CES) de l'ASSM de la liste des CER. En effet, aucun canton n'a renouvelé le mandat de la CES lorsqu'il s'est agi de remettre à jour la liste des CER en 2000.<sup>40</sup>

### Conclusion

Le nouveau cadre légal des essais cliniques introduit par la loi fédérale sur les produits thérapeutiques n'entraîne pas de bouleversements

majeurs par rapport à la réglementation antérieure. Le passage à une loi fédérale renforce la sécurité du droit en coordonnant davantage la législation suisse par rapport aux standards internationaux. Il y a globalement une simplification de la situation avec une meilleure répartition des compétences et des responsabilités entre les différents intervenants. Finalement, la LPTH a permis de consolider un ensemble de progrès accomplis sur le terrain pour harmoniser l'application des ICH-GCP à tous les stades de réalisation d'un essai. Evidemment, il reste encore des problèmes à résoudre: certains sont liés à une mauvaise information et formation des différents acteurs, d'autres sont intrinsèques à la réglementation.

En ce qui concerne la formation, il convient de signaler que cette question a été au cœur des débats dès 1995. L'OICM et l'industrie pharmaceutique se sont répartis les tâches. Le premier était en charge de la formation des membres des CER; il a mandaté la Société suisse d'éthique biomédicale (SSEB) à cet effet. Ainsi, les membres des CER ont bénéficié de séminaires de formation en 1995 et 1996 et, depuis 2001, la SSEB a recommencé l'exercice en collaboration avec l'Académie suisse des sciences médicales. Un nouveau programme est prêt pour 2002 et il devrait se poursuivre dans les années à venir avec le soutien de Swissmedic et des cantons. La formation des investigateurs, quant à elle, est de la responsabilité de l'industrie. Malheureusement, celle-ci n'a pas entièrement tenu ses engagements en la matière. Passée une première impulsion, notamment grâce à l'engagement du Dr Indermühle de Sandoz, l'industrie n'a plus organisé collectivement la formation des investigateurs. Certes, il existe certains programmes de formation, notamment les manifestations organisées par la Swiss Association of Pharmaceuticals Professionals (SWAPP), ainsi que la formation dispensée par l'European Center of Pharmaceutical Medicine (ECPM) dans le cadre de l'Université de Bâle,<sup>41</sup> mais cela ne touche qu'un nombre restreint de chercheurs. Cela est regrettable dans la mesure où les changements législatifs qui visent à faciliter la tâche des chercheurs et des promoteurs ne sont pas entièrement répercutés dans la pratique. Force est en effet de constater que la qualité des dossiers de recherche ne s'améliore pas autant que l'on pourrait l'espérer. Alors que l'industrie se plaint souvent des difficultés légales et administratives rencontrées en Suisse, la question se pose de savoir si une meilleure formation des investigateurs, des moniteurs, etc. ne permettrait pas de résoudre *a priori* une grande partie de ces pro-

blèmes. Cela est d'autant plus crucial que la part de la recherche financée par l'industrie est en forte augmentation depuis une décennie. Il faut garantir que le nombre croissant de médecins qui participent à des tests aient les connaissances requises, non seulement sur le plan scientifique, mais également juridique.

La formation des acteurs ne suffit cependant pas et des efforts législatifs supplémentaires paraissent inévitables. Soulignons à ce propos la volonté du Conseil fédéral de mettre en consultation dans le courant 2002 un avant-projet de loi sur la recherche impliquant des êtres humains. Cet avant-projet devrait marquer l'étape finale de l'harmonisation de la réglementation dans ce domaine en Suisse. Comme la LPT, il devra nécessairement reposer sur les dispositions déjà en vigueur et sur les normes internationales. Autrement dit, il ne devrait pas y avoir de changements par rapport à la législation actuelle sans motifs importants. Par contre, cette loi devrait permettre d'aborder des problèmes nouveaux qui ne sont pas encore réglés dans le droit actuel. En effet, la réglementation des essais cliniques ne s'arrête pas aux ICH-GCP. Depuis 2 ou 3 ans, des voix s'élèvent pour mettre en garde contre les risques d'abus liés à l'industrialisation de la recherche.<sup>42</sup> La proposition a été faite de garantir aux chercheurs le droit de participer à la conception des essais, le droit d'accéder à l'ensemble des données brutes récoltées dans le cadre d'un essai (y compris les données provenant d'autres investigateurs et d'autres sites pour les études multicentriques) et, finalement, le droit de contrôler la publication des résultats. Les principales revues médicales mondiales se sont engagées à ne publier que les résultats de recherches qui respectent ces conditions.<sup>43</sup> Il est vraisemblable que de telles exigences trouveront bientôt le chemin de la loi.

Dans le même sens, la manière dont sont fixées les priorités dans le domaine de la recherche pose problème. Tous les essais de médicaments ne visent pas à développer des nouveaux

produits. Certains cherchent à vérifier et à comparer l'efficacité et l'économicité de traitements déjà sur le marché. De telles recherches ne sont pas orientées vers le profit, elles peuvent même aller à l'encontre des intérêts de l'industrie qui rechigne de ce fait à y contribuer. Il est ainsi difficile de trouver un financement pour de telles recherches qui touchent à des questions de santé publique. Des efforts importants devraient pourtant être consentis afin de mieux évaluer la situation et d'améliorer l'efficacité et la qualité des soins. La course à la consommation induite par le développement de nouveaux médicaments – dont seule une partie répond d'ailleurs véritablement aux besoins des patients<sup>44</sup> – n'est sans doute pas entièrement dans le meilleur intérêt des patients et de la société en général.

L'un des objectifs principaux est aujourd'hui de préserver l'intégrité de la recherche.<sup>45</sup> La réglementation doit renforcer la transparence sur l'ensemble des intérêts divergents – notamment économiques – en matière de recherche qui peuvent avoir une incidence sur la protection des sujets de recherche. A ce propos, il y a de quoi s'inquiéter lorsque d'aucuns proposent que l'Etat joue le rôle de marieur entre l'industrie pharmaceutique et les universités. Il ne faudrait pas que la loi sur la recherche impliquant des êtres humains devienne une nouvelle loi sur la promotion de la recherche. Au contraire, elle doit garantir avant tout la protection des sujets, protection indispensable afin de maintenir la confiance du public en la recherche.<sup>46</sup> Sans cette confiance du public, des patients et des sujets, c'est l'ensemble de la recherche qui est en danger. Avant de jouer au marieur, il serait bon que la Confédération rappelle aux futurs époux leur responsabilités vis-à-vis de la société et s'assure qu'ils les remplissent. S'il faut sans conteste augmenter les investissements publics dans le domaine de la recherche afin de garantir son indépendance et assurer un haut niveau de qualité, ce n'est pas sans prévoir de sérieux gardes-fous ...

- 1 Méroz JC, Sprumont D. Le Règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique. *Bull Méd Suisses* 1994;75(17):674-6.
- 2 Guideline for Good Clinical Practice, International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Disponible dans la version originale anglaise auprès du secrétariat ICH, c/o IFPMA, 30 rue de Saint-Jean, case postale 758, 1211 Genève 13, ou sur Internet à l'adresse [www.ifpma.org/pdfifpma/e6.pdf](http://www.ifpma.org/pdfifpma/e6.pdf) et dans une traduction française à l'adresse [www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/guides/ich/efficacy/goodclin\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/guides/ich/efficacy/goodclin_f.html).
- 3 Pour plus de détails concernant le processus ICH et sa portée juridique, voir Sprumont D. Legal Protection of Human Research Subjects in Europe. *European Journal of Health Law* 1999;6:25-43.
- 4 Il s'agit de toute personne responsable de la réalisation pratique d'un essai clinique ainsi que de la protection de la santé et du bien-être des sujets de recherche. Seul un médecin qualifié à cet effet et autorisé à exercer sa profession peut se voir confier le rôle d'investigateur pour un essai clinique de médicament (art. 8 OClin).
- 5 Il s'agit de toute personne ou organisation qui assume la responsabilité du lancement, de la gestion ou du financement d'un essai clinique; lorsqu'un investigateur prend lui-même l'initiative d'un essai clinique et qu'il en assume l'entière responsabilité, il joue également le rôle de promoteur (art. 5 OClin). Le promoteur n'est pas nécessairement une compagnie pharmaceutique. Une université dans laquelle est testé un médicament peut ainsi être amenée à assumer la responsabilité de promoteur de cette étude.
- 6 Voir par exemple les législations des cantons du Valais, de Fribourg, de Berne, de Bâle-Ville et Bâle-Campagne, du Tessin ou encore la révision de la loi sur la santé publique du canton de Vaud adoptée le 19 mars 2002.
- 7 RS 812.21.
- 8 RS 812.214.2.
- 9 La Confédération avait toutefois déjà quelques compétences, notamment en matière d'appareils médicaux, de produits sanguins et de produits immunologiques (cf. Sprumont D. La répartition des compétences entre la Confédération et les cantons dans le domaine des recherches sur l'homme. *AJP/PJA* 1994;8:1007-14; et Gassmann J-L. La répartition des compétences dans le domaine de la formation, de la recherche et des médicaments. Dans: *La nouvelle constitution suisse*. Bâle: Helbing & Lichtenhahn; 2000. p. 171-89).
- 10 Il s'agit d'un recueil de prescriptions relatives à la qualité des médicaments, des excipients et de certains dispositifs médicaux (art. 4 al. 1 lit. g LPTh).
- 11 Il s'agit des produits, y compris les instruments, les appareils, les diagnostics in vitro, les logiciels et autres objets ou substances destinés à un usage médical, ou présentés comme tels, dont l'action principale n'est pas obtenue par un médicament (art. 4 al. 1 lit. b LPTh).
- 12 La phase I consiste en la première administration de la substance testée à des volontaires, habituellement en bonne santé.
- 13 Selon le rapport explicatif concernant l'ordonnance sur les essais cliniques (ci-après Rapport explicatif) p. 17, Swissmedic doit tenir compte des ICH-GCP ainsi que des directives européennes correspondantes. Ce système permettra à la réglementation de suivre en permanence l'évolution du droit international ainsi que les développements scientifiques et techniques (p. 2).
- 14 FF 2002 pp. 247-270
- 15 FF 2002 pp. 336-347
- 16 Disponible à l'adresse <http://legal.coe.int/bioethics/html/proto.htm>
- 17 Le consentement ne doit par exemple pas être influencé de façon déterminante par des avantages matériels exagérés (Message concernant la loi fédérale sur les produits thérapeutiques. FF 1999; p. 3151-307, ci-après Message, p. 3230).
- 18 Brody Baruch A. Making Informed Consent Meaningful. *IRB: Ethics & Human Research* 2001;23(5):1-5.
- 19 Rapport explicatif, p. 10.
- 20 Voir à ce propos: De Renzo Evan G. Coercition in the Recruitment and Retention of Human Research Subjects, Pharmaceutical Industry Payments to Physician-Investigator, and the Moral Courage of IRB. *IRB, A Review of Human Subjects Research* 2000;22(2):1-5, ainsi que Miller Franklin G, Shorr Andrew F. Advertising of Clinical Research. *IRB, A Review of Human Subjects Research* 1999;21(5):1-4.
- 21 C'est-à-dire ne pas dépasser ceux auxquels une personne raisonnable accepterait, dans la vie quotidienne ou dans le déroulement habituel d'examen ou de tests physiques ou physiologiques, de s'exposer ou d'exposer les personnes dont elle a la charge (Message, p. 3231).
- 22 Kleist P. Immer noch Waisenkind der Medizin. *Schweiz Ärztezeitung* 2001;82(42):2221.
- 23 Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ([http://europa.eu.int/eur-lex/fr/lif/dat/2001/fr\\_301L0020.html](http://europa.eu.int/eur-lex/fr/lif/dat/2001/fr_301L0020.html)).
- 24 Message p. 3229.
- 25 Sprumont D. La protection des sujets de recherche, notamment dans le domaine biomédical. Berne: Editions Stämpfli et Cie SA; 1993. Guillod O, Schweizer P. Expérimentation de nouveaux médicaments et responsabilité civile. Aspects de droit médical. Universités de Berne, Fribourg, Genève, Lausanne et Neuchâtel, enseignement de 3e cycle, droit 1986: responsable P. Tercier. Fribourg: Editions Universitaires; 1987. p. 93.
- 26 Le sujet lésé reste toutefois libre d'actionner directement l'investigateur ou un autre responsable comme, par exemple, l'hôpital où est menée l'étude. Le pt. 5.8.1. des ICH-GCP exige dans cette éventualité que le promoteur assure la protection de l'investigateur et couvre les frais et les conséquences d'une telle action, à l'exclusion des actions en responsabilité médicale.
- 27 Par ex. art. 59 de la loi fribourgeoise sur la santé du 16 novembre 1999.
- 28 En plus des infractions générales prévues par le Code pénal comme l'homicide – intentionnel ou par négligence –, les lésions corporelles – simples ou graves –, la propagation d'une maladie de l'homme, la mise en danger de la vie ou de la santé d'autrui, etc.
- 29 Kondo Oestreicher M, Méroz J-C, Dayer P. La nouvelle loi sur les produits thérapeutiques. *Méd Hyg* 2001;59:806-10.
- 30 En fonction du site de recherche concerné et éventuellement du type d'étude.

- 31 Swissmedic se contente de veiller à ce que la documentation soit complète, l'examen matériel étant de la compétence de la commission d'éthique; le rapport explicatif (p. 14) dit toutefois qu'«en cas de doute, cet examen peut être étendu aux aspects matériels de la documentation». Mais s'il s'agit d'essais cliniques de thérapie génique somatique ou de produits thérapeutiques contenant des microorganismes génétiquement modifiés, Swissmedic procède à un examen matériel car ces essais particuliers requièrent non seulement l'accord de la commission d'éthique, mais également l'autorisation de Swissmedic (art. 16 à 18 Oclin).
- 32 <http://www.swissmedic.ch>
- 33 Il s'agit notamment des modifications qui peuvent se répercuter sur la sécurité des sujets de recherche, de celles qui influent sur l'interprétation des documents fondamentaux sur lesquels se base l'essai clinique et de celles qui influent sur les autres paramètres évalués par la commission d'éthique (art. 19 Oclin).
- 34 Selon le rapport explicatif (p. 7 in fine), cette évaluation des risques constitue un aspect majeur de l'examen auquel procède la commission d'éthique, qui doit se conformer à cet égard aux principes établis dans la Déclaration d'Helsinki ([www.drcc.ap-hop-paris.fr/texteslois/helsinki.htm](http://www.drcc.ap-hop-paris.fr/texteslois/helsinki.htm)).
- 35 Ummel M, Restellini J-P. Expérimentation humaine: organisation et fonctionnement des commissions d'éthique médicale en Suisse. *Bull Méd Suisses* 1991;72(26):1096.
- 36 Bulletin mensuel de l'OICM 3/1998, p. 136.
- 37 Bulletin mensuel de l'OICM 7/2000, p. 444.
- 38 voir à ce propos la liste des CER publiée sur le site de l'Académie suisse des sciences médicales (<http://www.samw.ch>) ou sur celui de Swissmedic.
- 39 Sprumont D. Legal Protection of Human Research Subjects in Europe. *Eur J Health Law* 1999;6:25-43.
- 40 Truniger B, Spahr A, Pletscher W, Amstad H. Ethikkommissionen zwischen Anspruch und Wirklichkeit, Neun Jahre Überregionale Ethikkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. *Schweiz Ärztezeitung* 2001;82(45):2398-403.
- 41 Ces cours abordent toutefois les GCP principalement sous l'angle du développement des médicaments, et non sous celui de la protection des sujets. Pour plus d'informations, consulter: <http://www.ecpm.ch>
- 42 Voir par exemple, à ce propos, l'éditorial de Quick J. Maintaining the integrity of the clinical evidence base. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79(12):1093.
- 43 «The journals that are members of the International Committee of Medical Journal Editors [including the *BMJ*, *JAMA*, *The Lancet*, *NEJM*] will now routinely require contributors to disclose details of their own and their funders' roles in the study. We will ask contributors to sign a statement that they accept full responsibility for the conduct of the study, had access to the data, and controlled the decision to publish. If authors cannot satisfy us on these points we will not publish. In this way we hope to contribute to maintaining and improving the integrity of the scientific record.» *Br Med J* 2001:323-588.
- 44 Selon la revue Prescrire, seuls 5% des médicaments mis sur le marché en 2001 peuvent être qualifiés de nouveaux, les 95% restant n'étant que de simples copies de substances existantes sans véritable amélioration de leur efficacité ou de leur qualité. L'affaire du Lipobay ne fait que confirmer ce constat.
- 45 On notera que l'Académie suisse des sciences médicales a ouvert le débat sur la nécessité de clarifier les rapports entre le corps médical et l'industrie, au besoin, en adoptant des recommandations en la matière (cf. Bulletin ASSM, No. 1, février 2002).
- 46 Kelch R. Maintaining the public trust in clinical research, *N Engl J Med* 2002;346:285-7.