



Nul n'est censé ignorer quel est le statut juridique des études promotionnelles de médicaments



Rev Med Suisse 2006 ; 2 : 2307-10

Coordination rédactionnelle:

Antonella Cereghetti et Odile Pelet
Avocates au Barreau

Rédaction:

Antonella Cereghetti
Avocate, diplômée en droit
européen (LLM)
Licenciée en sociologie
Rue du Grand-Chêne 4-8, 1002 Lausanne
acereghetti@freesurf.ch

Les médecins sont régulièrement sollicités par les entreprises pharmaceutiques de participer à des enquêtes sur des médicaments disposant déjà d'une autorisation de mise sur le marché. Quel que soit leur nom (études non interventionnelles, rapports d'expériences pratiques ou autres) elles ont toutes un caractère promotionnel plus ou moins prononcé et se déroulent selon un scénario à peu près identique: moyennant rémunération, rabais substantiels sur des appareils médicaux ou encore distribution gratuite d'échantillons, les médecins sont invités à recruter des patients et à recueillir quelques données en lien avec le médicament en question, souvent prescrit en remplacement d'un traitement efficace et bien toléré déjà en place dans la même indication,

puis à les transmettre à l'entreprise pharmaceutique concernée.

Or, cette activité n'est pas sans risque pour le praticien. Non seulement les enjeux scientifiques et financiers qui sous-tendent la recherche clinique ne sont pas de nature à simplifier les choses, mais le statut juridique de telles enquêtes n'est pas clair. En effet, la question se pose de savoir si elles sont soumises à la réglementation sur les essais cliniques de substances thérapeutiques ou si, au contraire, elles sont dispensées d'en remplir toutes les conditions. La réponse à cette question modifie considérablement le contenu des droits et obligations qui y sont liés et peut avoir des conséquences non négligeables en matière de responsabilité civile et pénale.

La majorité des médecins n'a que très rarement, voire jamais, participé au lancement de nouveaux médicaments et n'a donc qu'une connaissance lacunaire des critères scientifiques, éthiques et juridiques auxquels doivent répondre les études cliniques de médicaments. Aussi, est-il nécessaire de rappeler les grandes lignes du cadre légal qui régit les essais cliniques sur les médicaments et la jurisprudence rendue en 2005 à propos des études promotionnelles.

LA RÉGLEMENTATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE SUR LES ÊTRES HUMAINS

Si l'expérimentation sur les êtres humains n'est pas nouvelle, elle a longtemps été régie par des critères exclusivement scientifiques. La révélation de l'horreur des expériences pratiquées dans les camps de concentration nazis a conduit, en 1947, à la rédaction d'un document, le Code de Nuremberg,¹ qui définit en dix points les principes moraux, éthiques et légaux qui devraient être observés en la matière. Cette codification marque le début de l'approche éthique et juridique qui s'est

développée au cours de la deuxième moitié du XX^e siècle. En 1964, elle a été réactualisée et renforcée par la Déclaration d'Helsinki de L'Association médicale mondiale,² qui constitue la première référence mondiale en matière de recherche biomédicale et qui sera elle-même concrétisée, dès le début des années 90, par les Bonnes pratiques cliniques (BPC)³ de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) ainsi que par le développement des législations nationales.⁴

Cette évolution a rendu nécessaire une uniformisation législative sur le plan suisse. En effet, jusqu'à il y a peu, le principe constitutionnel de la subsidiarité cher au fédéralisme⁵ laissait le soin aux cantons de réglementer la recherche sur les êtres humains de sorte qu'il en découlait une grande disparité des règles applicables en la matière.⁶

Un premier pas vers l'unification a été franchi le 1^{er} janvier 1995, avec l'entrée en vigueur du Règlement sur les médicaments au stade d'essai clinique de l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (ci-après: règlement de l'OICM),⁷ règlement qui unifiait les règles helvétiques et les harmonisait avec l'Union européenne, les Etats-Unis et le Japon.⁸ Cependant, celui-ci ne contenait aucune disposition pénale et son caractère contraignant dépendait toujours de la législation cantonale. Aussi, l'entrée en vigueur, le 1^{er} janvier 2002, de la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux, dite «loi sur les produits thérapeutiques» (ci-après: LPTh), ainsi que de l'Ordonnance fédérale sur les essais cliniques (ci-après: OClin)¹⁰ constitue une deuxième étape importante.¹¹

Cette réglementation, qui se trouve aux articles 53 à 57 de la LPTh et dans l'OClin, ne concerne pas l'ensemble de la recherche clinique, mais uniquement les essais cliniques de substances thérapeutiques. Elle ne modifie pas fondamentalement la situation mise en place par le règlement de l'OICM, mais elle consacre le principe



selon lequel tout essai clinique de produits thérapeutiques sur l'être humain doit se dérouler conformément aux règles des bonnes pratiques et clarifie le cadre légal. En outre, elle le rend désormais contraignant, en prévoyant des sanctions pénales en cas de violation.

Ses objectifs principaux sont de protéger les sujets de recherche et d'assurer la qualité scientifique des essais cliniques. Pour y parvenir, elle institue une commission d'éthique indépendante, constituée de membres possédant l'expérience et les qualifications nécessaires pour apprécier les essais cliniques qui leur sont soumis, et dont le rôle ainsi que les tâches sont inscrits dans la loi. Elle prévoit des procédures d'autorisation, d'annonces¹² et de contrôle, fixe des règles strictes quant à la nature, au contenu et à la forme de l'information qui doit être donnée au sujet de recherche, à la responsabilité des

promoteurs, respectivement des organismes de recherche sous contrat (CRO) et des investigateurs, ainsi qu'à la prévention et à la couverture des dommages. Enfin, elle contient des dispositions pénales spécifiques.

Ainsi, le consentement des sujets de recherche doit être libre, exprès et éclairé. Il doit être recueilli par écrit (ou attesté par écrit) après que des informations complètes aient été données, notamment sur la nature et le but de l'essai, l'ensemble des actes d'analyse à appliquer, les risques, les inconvénients et les bénéfices prévisibles, le droit à une compensation en cas de dommage imputable à l'essai, l'existence d'autres traitements que ceux prévus dans l'essai et enfin, la liberté de se retirer en tout temps, sans préjudice pour la suite de leur prise en charge thérapeutique. En outre, les personnes mineures, interdites ou incapables de discernement font l'objet d'une protection particulière et les essais cliniques en situation d'urgence médicale ne sont autorisés qu'à des conditions extrêmement strictes.

Les droits et obligations des promoteurs, respectivement des CRO, et des investigateurs sont, quant à eux, précisés de manière systématique, tout particulièrement ceux qui concernent la responsabilité et la couverture du dommage, dont la réparation doit être garantie.

Le Code de Nuremberg

Dans son jugement de 1947, le Tribunal militaire appelé à juger les médecins qui ont initié ou participé aux expérimentations humaines dans les camps de concentration nazis, a posé les principes moraux, éthiques et légaux suivants :

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel.
2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société, impossibles à obtenir par d'autres moyens.
3. Les fondements de l'expérience sur l'homme doivent reposer sur les résultats d'expériences antérieures sur l'animal.
4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et/ou mental non nécessaire.
5. L'expérience ne doit pas être tentée s'il y a une raison a priori de croire

Enfin, la mise en danger de la santé d'un être humain, lorsque celle-ci résulte d'un essai clinique qui ne répond pas aux exigences posées par la loi, est érigée en infraction spéciale passible de sanctions pénales qui, suivant la gravité des violations commises (délit ou contravention) peuvent consister en une amende jusqu'à CHF 500 000.– ou une peine d'emprisonnement jusqu'à cinq ans.

LA JURISPRUDENCE RÉCENTE SUR LES ÉTUDES PROMOTIONNELLES

En 2005, le statut juridique des études promotionnelles a été abordé à deux reprises par la jurisprudence et la question de savoir si celles-ci doivent remplir les conditions de la réglementation sur les essais cliniques de médicaments a été résolue de manière divergente.¹³

Dans la première affaire, tranchée le 1^{er} avril 2005,¹⁴ la Commission fédérale de recours en matière de produits thérapeutiques (ci-après : CORE PT) devait déterminer si une étude qualifiée de *rapport d'expériences pratiques* comportant une mise à disposition massive et gratuite d'échantillons avait violé les dispositions légales sur la publicité des médicaments. A cette occasion, la Commission s'est demandée si une telle étude était soumi-

qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins conduisant les recherches servent eux-mêmes de sujet à l'expérience.

6. Les risques encourus ne doivent jamais excéder l'importance humaine du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.

7. Toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort du sujet expérimental doit être écartée.

8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées.

9. Le sujet humain doit être libre de faire interrompre l'expérience.

10. Les scientifiques chargés de l'expérience doivent être prêts à l'interrompre à tout moment s'il y a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des dommages pour le sujet expérimental.

1 Le texte du Code de Nuremberg peut être consulté sur le site <http://www.frsc.gov.qc.ca/fr/ethique/pdfs>

2 La Déclaration d'Helsinki de 1964 a été amendée en 1975 à Tokyo, en 1983 à Venise, en 1989 à Hong Kong, en 1996 à Somerset West (Afrique du Sud) et en 2000 à Edimbourg. En outre, deux notes explicatives ont été ajoutées en 2002 à Washington et en 2004 à Tokyo. Le texte actualisé peut être consulté sur le site <http://www.wma.net>

3 <http://www.ifpma.org>

4 Les principaux textes légaux nationaux et internationaux, ainsi que la jurisprudence existante en la matière peuvent être consultés sur le site <http://www.pharmalaw.org>

5 Le principe de la subsidiarité, énoncé à l'article 3 de la Constitution fédérale, implique que toute compétence qui n'est pas expressément attribuée à la Confédération appartient aux cantons.

6 Sur les relations entre les normes internationales, fédérales et cantonales en matière de recherche biomédicale avant 1995, voir Dominique Sprumont, La protection des sujets de recherche, 1993, p.183 et ss.

7 Règlement du 18 novembre 1993 sur les médicaments au stade d'essai clinique de l'Office intercantonal de contrôle des médicaments.

8 Ce règlement a été abrogé lors de l'entrée en vigueur, le 1^{er} janvier 2002, de la LPT et de l'OCLin.

9 RS 812.21.

10 RS 812.214.2.

11 Valérie Junod, Clinical drug trials, 2005, p. 20-4. Sprumont/Béguin, La nouvelle réglementation des essais cliniques de médicaments, in Bulletin des médecins suisses 2002;83: Nr 18, p. 894 et ss.

12 Les obligations d'annonce concernent aussi bien les annonces relatives à l'essai clinique lui-même (début, fin, arrêt, modifications éventuelles) que les annonces relatives aux événements qui y sont liés (événements indésirables, incidents thérapeutiques graves, décès).

13 Pour un commentaire détaillé et critique des ces deux décisions, voir Valérie Junod, Etudes promotionnelles et études cliniques: commentaire critique de deux arrêts, in sc! 3/2006.

14 Décision de la CORE PT/AG contre Swissmedic, HM 04.078, publiée au JAAC 69.99.

se à la LPT et à l'OClin et elle a répondu par la négative. Elle a considéré que dans la mesure où cette législation ne contenait aucune référence explicite aux rapports d'expériences pratiques, il fallait se référer aux explications complémentaires de l'OICM relatives à son ancien règlement régissant les essais cliniques,¹⁵ explications qui, à l'époque, les avaient exclus de son champ d'application.

Dans la seconde affaire, jugée le 18 août 2005,¹⁶ le Tribunal fédéral devait trancher la question de savoir si une étude dite *non interventionnelle* aurait du faire l'objet de l'annonce préalable prévue par la LPT et l'OClin. Ce faisant, il a également examiné le statut juridique de telles études et a considéré qu'elles étaient pleinement soumises à la réglementation sur les essais cliniques de substances thérapeutiques, confirmant ainsi une interprétation large de l'article 5 alinéa 1^{er} lettre a de l'OClin qui définit un essai clinique comme étant *toute étude réalisée sur l'être humain et visant à vérifier de manière systématique la sécurité, l'efficacité et d'autres propriétés d'un produit thérapeutique ou la biodisponibilité*.

Sans préjuger ici des futures décisions qui seront rendues en matière d'études promotionnelles, on peut néanmoins considérer comme très vraisemblable qu'à l'avenir, la jurisprudence s'inspirera plutôt de la manière de voir du Tribunal fédéral que de celle de la CORE PT. D'une part, les directives auxquelles se réfère la Commission concernent un règlement abrogé par l'entrée en vigueur de la LPT et de l'OClin.¹⁷ D'autre part, elles n'ont pas été expressément reprises par la réglementation actuelle et ne figurent plus dans les publications officielles, de sorte qu'elles sont pratiquement introuvables. Enfin, la CORE PT est amenée à disparaître très prochainement, avec l'entrée en vigueur en 2007 de la loi sur le Tribunal administratif fédéral, qui aura notamment pour

conséquence d'unifier les instances de recours en matière administrative.¹⁸

CONCLUSION

Si certaines études promotionnelles sont exclusivement de nature publicitaire, d'autres en revanche paraissent présenter un intérêt clinique et scientifique, par exemple en permettant de mieux connaître les effets secondaires ou les interactions d'une substance thérapeutique. La solitude du cabinet ne permet pas toujours d'examiner les propositions avec le regard critique nécessaire et il n'est parfois pas aisé de savoir si l'on peut y participer ou si au contraire, il vaut mieux décliner.

La nouvelle réglementation en matière d'essais cliniques de médicaments peut donner l'illusion que le cadre légal est désormais clair et que le praticien peut, sans autres, se fier aux promoteurs des études promotionnelles. Cependant, tel n'est pas toujours le cas. On vient de le voir, la situation juridique de telles études est loin d'être claire et, selon les règles de droit qui leur sont applicables, la responsabilité civile, pénale et/ou administrative du médecin peut-être engagée.

Or, la plupart de ces études ne sont pas soumises à une commission d'éthique et ne remplissent pas les conditions légales des essais cliniques de médicaments. En particulier, elles ne contiennent

pas de dispositions relatives à la couverture des dommages éventuels subis par le patient, n'indiquent pas qui, de l'industrie pharmaceutique ou du médecin est responsable, n'obligent pas à annoncer les incidents aux autorités compétentes ou encore ne précisent pas la manière dont l'étude est conduite. De surcroît, les résultats obtenus ne font pas l'objet de publications scientifiques sérieuses.

Avant d'accepter de telles collaborations, il est donc indispensable de se demander si l'étude proposée présente réellement un intérêt scientifique et, si tel est le cas, de s'assurer qu'elle a été annoncée auprès de la Commission d'éthique compétente dans le canton où elle se déroule,¹⁹ que ses conditions sont transparentes (financement, critères d'évaluation, commission d'éthique, publication des résultats, etc.) et que, si un patient recruté subit un dommage, la responsabilité éventuelle encourue par chacun (promoteur, CRO, investigateur) fait l'objet de règles claires.

Enfin et surtout, le praticien devrait se poser la question de savoir s'il est à même de remplir un rôle d'enquêteur ou de chercheur, sans que son rôle de médecin n'en souffre. La plupart du temps, la réponse à cette question permet, à elle seule, d'écarteler les doutes qui peuvent encore subsister sur la pertinence de l'étude proposée!

Les phases d'un essai clinique

Les essais cliniques sur les êtres humains débutent après les études pré-cliniques, c'est-à-dire après les expériences en laboratoire et sur les animaux. Ils sont répartis en quatre phases, qui se déroulent en principe successivement et qui, en droit suisse, sont toutes soumises à la réglementation sur les essais cliniques de substances thérapeutiques.

Les trois premières phases ont lieu avant l'autorisation de mise sur le marché, tandis que la quatrième a lieu après.

En *phase I*, la substance testée est administrée à un petit nombre de volontaires en bonne santé, afin de déterminer la toxicité spécifique et les doses maximales tolérées.

Les études de *phase II* sont menées sur un petit groupe homogène de pa-

tients avec pour objectif d'étudier l'efficacité de la substance testée et de déterminer la posologie optimale.

La *phase III* se déroule sur un nombre plus important de patients et vise à obtenir plus d'informations sur l'efficacité, les effets secondaires et les indications spécifiques du produit testé. Pour ce faire, des essais comparatifs sont réalisés, de manière aléatoire et le plus souvent, en double aveugle, soit avec un placebo, soit avec un médicament de référence dans l'indication thérapeutique étudiée.

La *phase IV* (appelée aussi pharmacovigilance) cherche à préciser les effets pharmacologiques, les contre-indications, les effets secondaires plus rares, etc.

15 Règlement sur les médicaments au stade d'essai clinique. Explications complémentaires. In Bulletin OICM 3/2000.

16 Arrêt du 18 août 2005, Swissmedic contre X., 2A. 522/2004.

17 Cf supra, n. 7 et 8.

18 L'article 85 de la LPT qui instaurait la commission fédérale de recours en matière de produits thérapeutiques est en effet abrogé par la loi sur le Tribunal administratif fédéral du 17 juin 2005.

19 Une liste des Commissions d'éthique reconnues par Swissmedic est disponible à l'adresse http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Liste_Ethikkommission.pdf



Quelques définitions

Sujet de recherche: toute personne participant à un essai clinique, qu'elle appartienne au groupe auquel on administre le produit thérapeutique à tester ou à un groupe de contrôle.

Promoteur: toute personne ou organisation qui assume la responsabilité du lancement, de la gestion ou du financement de l'essai clinique.

Investigateur: toute personne responsable de la réalisation pratique d'un essai clinique, soit la sélection et l'in-

formation des patients, l'administration du médicament et la collecte de données, ainsi que de la protection de la santé et du bien-être des sujets de recherche.

Commission d'éthique et de recherche (CER): organisme chargé de garantir la protection des sujets de recherche, conformément aux règles reconnues des bonnes pratiques des essais cliniques, et d'apprécier les essais cliniques du point de vue éthique et scientifique.

Organisme de recherche sous contrat

(CRO): personne ou organisme (commercial, universitaire ou autre) à qui le promoteur a confié par contrat l'exécution d'une ou plusieurs tâches ou fonctions liées à un essai.

Incident thérapeutique grave (ITG): toute manifestation fâcheuse d'ordre médical qui entraîne le décès du sujet de recherche, met sa vie en danger, nécessite son hospitalisation, prolonge une hospitalisation, entraîne une invalidité ou encore se traduit par une anomalie/malformation congénitale.

La carence en fer entrave la performance
La conséquence: Fatigue, apathie, harcèlement

Duofer[®] remplit les réservoirs de fer

La vitamine C favorise l'absorption du fer



C: fumarate de fer, gluconate de fer, vitamine C. I: anémie ferriprive et carence martiale latente. P: 1-2 cps filmés/l. CI: surcharge en fer, troubles de l'utilisation du fer, intolérance. EI: légers troubles gastro-intestinaux. P: 40 et 100 cps filmés. Catégorie de vente C. Andreal SA, 4054 Bale. Informations détaillées dans le Compendium Suisse des Médicaments.

Prestation obligatoire des caisses-maladie

Duofer