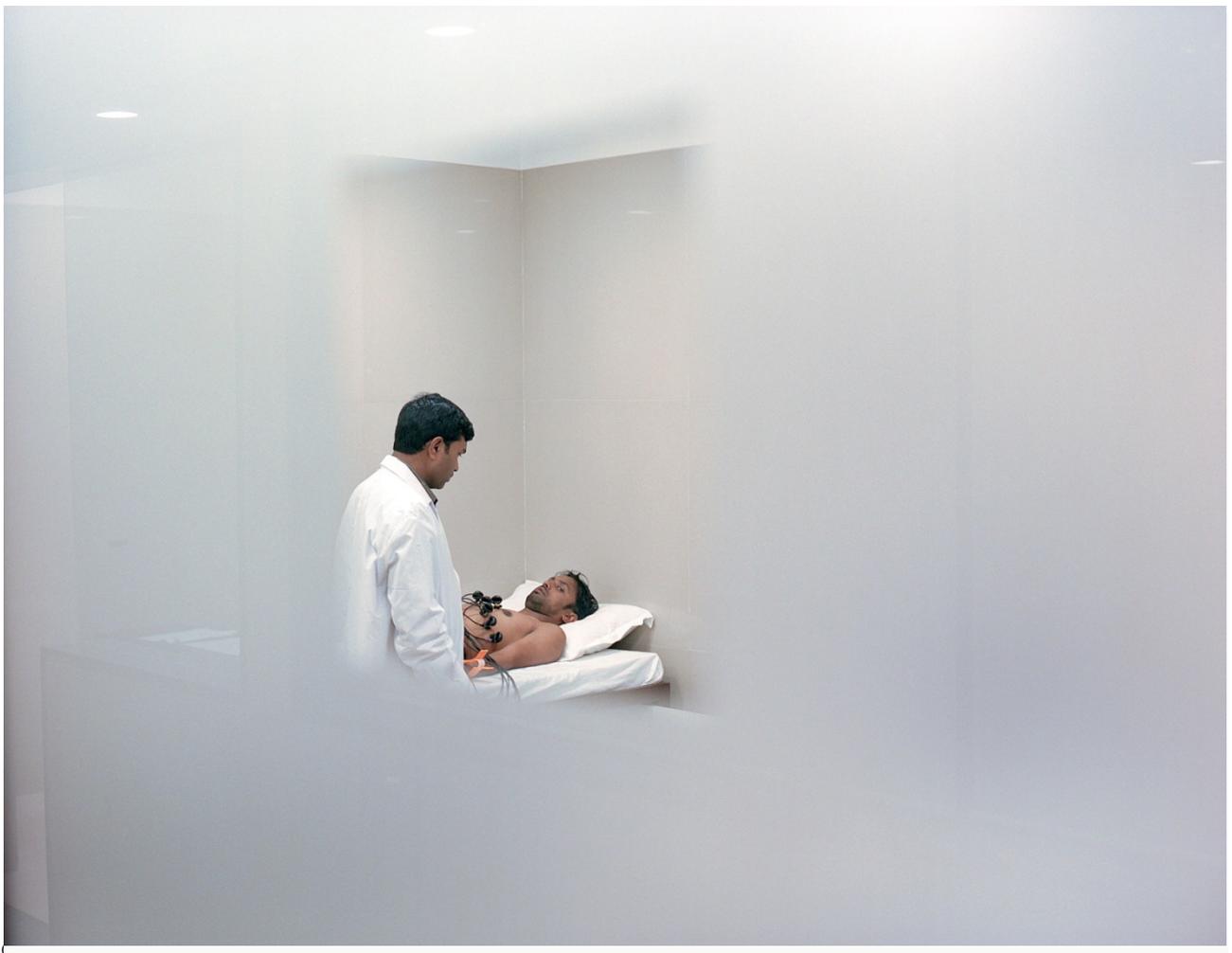


Essais cliniques dans les pays en développement: le rôle de Swissmedic dans la protection des participants vulnérables



La Déclaration de Berne – Ensemble pour un monde plus juste.

La Déclaration de Berne (DB) est une association suisse indépendante qui s'engage depuis plus de 40 ans pour des relations justes et équitables entre la Suisse et les pays en développement. Forte de quelque 23 500 membres et reconnue d'utilité publique, la DB lutte contre les racines de la pauvreté et contre les violations des droits humains dont sont victimes les populations défavorisées de la planète. Elle dénonce les activités irresponsables des entreprises dont le siège est en Suisse et mène des actions pour que les décideurs politiques et économiques assument leur responsabilité sociale et environnementale.

Plus d'informations sur www.ladb.ch

Déclaration de Berne

Av. Charles-Dickens 4, CH-1006 Lausanne

Tél. : +41 21 620 03 03 – Fax : +41 21 620 03 00

info@ladb.ch, www.ladb.ch

IMPRESSUM

Éditeur : Déclaration de Berne (DB)

Mention légale : Rapport disponible sur www.ladb.ch ou sur demande à info@ladb.ch.

Référence : Déclaration de Berne (Ed.), Essais cliniques dans les pays en développement: le rôle de Swissmedic dans la protection des participants vulnérables. Lausanne/Zurich (2013).

Photo page de titre : Patient indien participant à un test de médicaments © KEYSTONE/LAIF – Stephan Elleringmann

Introduction	6
1. Parcours d'un médicament	9
1.1. Le développement d'un médicament	9
1.2. Standards scientifiques et éthiques	11
1.3. Le cas des dispositifs médicaux	11
2. Fonctionnement de Swissmedic	12
2.1. Mandat de Swissmedic	12
2.2. Organisation	12
2.3. Autorisation de mise sur le marché	13
2.4. Financement	14
2.5. Le comité d'experts	15
3. L'éthique dans les essais cliniques	17
3.1. Introduction	17
3.2. Principes éthiques	17
3.3. Swissmedic et la loi suisse	18
3.4. Normes éthiques: les différences entre la DoH, ICH-GCP et la loi suisse	21
3.5. Les différents acteurs des essais cliniques	24
3.6. Les limites de la régulation	26
4. Contrôles éthiques des essais cliniques	27
4.1. Contrôles possibles	27
4.2. Contrôle par les commissions d'éthique étrangères	29
4.3. Contrôle par l'agence des médicaments étrangère lors de la demande d'essai clinique	31
4.4. Contrôles par Swissmedic lors de l'examen d'une AMM	31
4.5. Actions de Swissmedic lors de l'AMM	33
4.6. Améliorer les contrôles éthiques	34
5. Conflits d'intérêts et transparence	38
5.1. Introduction	38
5.2. Une industrie régulée ou cliente?	38
5.3. Le problème du «pantouflage» (revolving doors)	39
5.4. L'indépendance du comité d'experts	41
5.5. Transparence	42

Swissmedic et le contrôle éthique des essais cliniques	4
---	----------

5.6. Recommandations	44
Conclusions	45
Annexe I : Cas de violations éthiques en Suisse	46
Annexe II : Standards éthiques de ICH-GCP	47
Annexe III : Correspondance Swissmedic – Déclaration de Berne	48
Annexe IV : Quelques sources	61

Pour des raisons stratégiques et par souci de rentabilité, les firmes pharmaceutiques délocalisent de plus en plus souvent les essais cliniques de médicaments dans les pays en développement et émergents. Là où vivent suffisamment de gens pauvres, qui sont prêts à participer à des tests de médicaments parce qu'ils représentent leur seule opportunité de traitement. Là où les contrôles sont aussi plus lâches, augmentant considérablement le risque de violations éthiques. Face à ce phénomène, la DB a lancé plusieurs **enquêtes de terrain**, réalisées entre 2012 et 2013. Quatre enquêtes ont été menées en Argentine, en Inde, en Russie et en Ukraine pour connaître le contexte des essais cliniques sur place : le système de contrôle est-il satisfaisant ? Les standards éthiques sont-ils respectés ? Comment se passent les essais cliniques de firmes suisses ? Une enquête a également été réalisée en Suisse pour connaître l'action de l'agence suisse du médicament, Swissmedic, dans le contrôle éthique des essais cliniques menés à l'étranger ainsi que son fonctionnement institutionnel. Les enquêtes, confiées à des journalistes d'investigation et à une ONG spécialisée dans le domaine, ont donné lieu à des rapports disponibles sur www.ladb.ch ou sur demande à info@ladb.ch.

Ce rapport est basé sur l'enquête menée au sujet de **Swissmedic** par **Daniel Saraga**, journaliste scientifique.

Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CE	Commission d'éthique
CFM	Commission fédérale des médicaments
CRO	Contract Research Organisation
DoH	Declaration of Helsinki
DFI	Département fédéral de l'intérieur
ICH-GCP	Directives des bonnes pratiques cliniques de la Conférence internationale sur l'harmonisation
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
LaMal	Loi fédérale sur l'assurance-maladie
LRH	Loi relative à la recherche sur l'être humain
LPTh	Loi sur les produits thérapeutiques
OClin	Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques
OEPT	Ordonnance sur les émoluments des produits thérapeutiques
OFSP	Office fédéral de la santé publique
Omal	Ordonnance sur l'assurance-maladie
SM	Swissmedic
SMEC	Swissmedic Medicines Expert Committees

Introduction

La globalisation des essais cliniques et ses problèmes

La recherche médicale est essentielle pour développer de nouveaux traitements. Une étape incontournable consiste à effectuer des essais cliniques sur des êtres humains afin de s'assurer de la sécurité du traitement, de son efficacité ainsi que de l'optimisation de son utilisation.

De plus en plus, les entreprises pharmaceutiques occidentales se tournent vers les pays en développement ou émergents pour organiser leurs essais cliniques, en particulier en Europe de l'Est et dans l'ex-bloc soviétique, en Amérique du Sud, en Inde ou encore en Afrique du Sud.¹ Elles sont en particulier attirées par des coûts réduits, un environnement réglementaire moins strict ainsi que par la perspective de participants disponibles en grand nombre, faciles à motiver et à recruter. Elles sont également conscientes que des essais réalisés dans des pays pauvres abaissent fortement les risques d'actions en justice onéreuses en cas de problème.²

Mais les participants de condition modeste n'ont qu'un accès restreint au système de santé et s'engagent souvent dans l'espoir d'être soignés gratuitement. Ils sont mal informés du déroulement de l'essai et de leurs droits, comme celui d'abandonner sans justification l'étude à tout moment, ou de la possibilité de pouvoir parfois continuer à obtenir gratuitement le traitement dans le cas où celui-ci devait s'avérer efficace.

Des conventions internationales telles que la Déclaration d'Helsinki – et dans une moindre mesure les Directives des bonnes pratiques cliniques de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH-GCP) – énoncent des règles éthiques claires devant être respectées lors de ces recherches. L'OMS, l'ONU ainsi que certains gouvernements ont indiqué leur volonté de mieux protéger les participants des essais cliniques, également et en particulier lorsque ceux-ci se déroulent à l'étranger.³

Ces normes ne sont néanmoins pas respectées. Des manquements à l'éthique de base sont survenus dans les pays industrialisés⁴, et s'ils semblent avoir diminué sous nos latitudes, la globalisation des essais cliniques fait planer le risque de voir augmenter le nombre de cas d'abus dans les pays en développement.⁵ La communauté scientifique a commencé à débattre ouvertement des problèmes générés par la globalisation des essais cliniques.^{6,7} Des cas de violations éthiques dénoncés par les ONG⁸ et les médias ou portés devant les tribunaux ont attiré l'attention du grand public et du monde politique sur cette situation.

Violations éthiques dans les essais cliniques

Des études sans le consentement des participants

Aucun des 137 participants à un essai sur le médicament Cariporide effectué en Argentine en 1997 n'avait donné son consentement. La signature de 80 d'entre eux avait été falsifiée.⁹

En janvier 2012, GlaxoSmithKline a été condamné par un tribunal argentin pour n'avoir pas informé les parents des bébés recrutés pour leurs essais cliniques visant à tester le vaccin Synflorix. Quelques 24'000 bébés ont participé en Argentine, en Colombie et au Panama.¹⁰

Des participants cobayes et mal informés

L'un des cas les plus célèbres est celui du Trovan (Trovafoxacin), un antibiotique développé par Pfizer et testé au Nigéria lors d'une épidémie de méningite en le comparant à un antibiotique administré en faible dose. Les patients n'étaient apparemment pas informés qu'ils participaient à un essai clinique sur un médicament expérimental et qu'un traitement efficace existait. Onze enfants ont perdu la vie.¹¹

En 2003, la compagnie américaine Viral Genetics a effectué des essais pour un traitement contre le Sida, mais sans informer les participants des risques liés à l'étude. Ceux-ci ont déclaré ultérieurement n'avoir pas compris les formulaires de consentement, ne pas s'être fait rembourser les frais occasionnés par leur participation à l'étude et ne pas avoir été informés des résultats de l'essai.¹²

Des patients empêchés de quitter une étude

Lors d'une étude effectuée au Bangladesh sur des suppléments de fer, environ 80% des participants ont déclaré n'avoir aucune idée qu'ils étaient libres de quitter l'étude à tout moment.¹³

Une mère participant à un essai d'un médicament contre l'infertilité en Pologne a décrit comment l'organisme privé ayant mis en place la recherche pour le compte de l'entreprise pharmaceutique (une CRO ou Contract Research Organisation) a essayé de la décourager de quitter un second essai clinique et a exercé des pressions afin de lui faire signer une clause de confidentialité.¹⁴

L'utilisation dangereuse et injustifiée de placebo

En 2005 et 2006, une nouvelle formulation de l'antipsychotique Seroquel (AstraZeneca) a été testée sur des populations en Inde, Russie, Ukraine, Pologne, Bulgarie. Les participants étaient principalement diagnostiqués comme étant atteints de schizophrénie paranoïde. La moitié d'entre eux ont été mis sous placebo et contraints, pour les

besoins de l'étude, à arrêter leur traitement. Parmi les 87 participants assignés au groupe placebo, on a dénombré 36 rechutes (soit 41%) ainsi qu'un suicide – contre 9 rechutes parmi les 84 participants de l'autre groupe qui recevaient du Seroquel (soit 10,7%).¹⁵ L'utilisation d'un placebo était totalement injustifiée, d'autant plus que l'essai clinique ne testait pas une nouvelle molécule, mais une nouvelle formulation devant délivrer le médicament de manière lente.

Des contrôles éthiques insuffisants

Selon une étude de 2004, un quart des essais cliniques se déroulant en Inde n'avaient pas obtenu l'approbation d'une commission d'éthique.¹⁶ Seul un quart des commissions d'éthique indiennes suivait les lignes directrices prescrites, et des conflits d'intérêt ne pouvaient être exclus pour la moitié d'entre elles, selon une recherche de 2005.¹⁷ Seuls 16% de 73 essais cliniques effectués en Afrique subsaharienne satisfaisaient les principes éthiques internationaux.¹⁸ Enfin, une recherche plus récente effectuée en Inde, au Brésil, en Argentine et au Pérou a confirmé les carences de contrôle des essais cliniques, aussi bien de la part des autorités de régulation que de celle des commissions d'éthique dans les pays concernés.¹⁹

Des résultats d'études cachés

Les résultats des essais cliniques sont régulièrement cachés, volontairement ou inconsciemment, surtout lorsque les résultats sont négatifs (ce qu'on appelle le biais de publication ou «publication bias» en anglais)²⁰, et ce malgré les promesses pour davantage de transparence faites par les journaux scientifiques²¹ et les agences de régulation²². Les compagnies pharmaceutiques elles-mêmes ont déclaré vouloir davantage de transparence et se sont engagées²³ à annoncer de manière systématique leurs essais cliniques, à l'avance, dans des registres publics de type Clinicaltrials.gov, qui servent de bases de données recensant en principe tous les essais cliniques.

Néanmoins, de nombreux essais cliniques ne sont simplement pas annoncés. L'engagement des participants – leur corps qu'ils ont mis à disposition, le temps consacré aux essais sans parler des risques encourus – finit donc par être gaspillé et sacrifié pour des raisons commerciales et de marketing.

Le rôle que (ne) jouent (pas) les autorités de régulation

Par le contrôle qu'elles exercent sur le marché des produits thérapeutiques, les agences des médicaments telles que la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, l'European Medicines Agency (EMA) dans l'Union européenne ou Swissmedic en Suisse jouent un rôle crucial

dans la manière dont se pratiquent recherche pharmaceutique et essais cliniques. Ces derniers constituent en effet une base essentielle des dossiers présentés par les entreprises pharmaceutiques afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Les législations des différents pays stipulent clairement l'obligation, pour ces agences, de n'autoriser un médicament que dans le cas où les essais présentés dans le dossier se sont déroulés de manière éthique et, en particulier, de manière conforme aux conventions internationales. Les agences ont donc non seulement le pouvoir, mais également le devoir d'exiger des informations supplémentaires pour s'assurer que les règles autant scientifiques qu'éthiques ont bien été respectées. Elles possèdent également le pouvoir de refuser une demande d'autorisation dans les cas douteux.

La pression exercée par exemple par la FDA au niveau de la qualité des données scientifiques a porté ses fruits: un promoteur sait aujourd'hui qu'il est dans son intérêt de tout mettre en œuvre pour s'assurer que ses données soient «propres» (enregistrement procédurier des données, documentation à jour des appareils utilisés, etc.). Il évite ainsi le risque de se voir ultérieurement confronté à d'éventuels problèmes et retards, lors de l'examen de sa demande d'autorisation de mise sur le marché par les autorités.

Mais un tel effort manque encore clairement en ce qui concerne les questions éthiques. Les agences des médicaments n'effectuent que peu, voire aucun contrôle susceptible de les renseigner sur la manière dont se sont passés sur le terrain les essais cliniques figurant dans le dossier. De tels contrôles seraient certes peu aisés à mettre en place, car ces études ont, dans plupart des cas, pris place des années auparavant et dans des pays lointains. Mais ils restent absolument nécessaires pour faire respecter la loi. On peut relever que même les dossiers présentés aux agences des médicaments ne mentionnent parfois aucune considération éthique.²⁴

Sans pression exercée par les autorités, en particulier les agences des médicaments, il est difficile de croire que les principes éthiques énoncés dans les conventions internationales et parfois repris par les entreprises pharmaceutiques elles-mêmes²⁵ se voient effectivement respectés.²⁶ La manière la plus efficace pour faire respecter les principes éthiques se trouve sans aucun doute dans les mains des agences de médicaments des pays industrialisés: en retardant ou en fermant l'accès au marché à des produits développés de manière non éthique, elles pousseront les sociétés pharmaceutiques à tout faire pour assurer des essais cliniques en accord avec les principes éthiques internationaux.²⁷

Pour mener à bien leur mission de régulateur, les agences des médicaments doivent disposer d'une très grande

indépendance ainsi que d'une réputation irréprochable. Mais les rapports proches qu'elles entretiennent avec l'industrie, qui participe de manière directe à leur financement, menacent cette autonomie. La question des conflits d'intérêt ainsi que de la transparence est donc cruciale pour assurer le respect des normes éthiques lors des essais cliniques.

Portée de ce rapport

Ce rapport détaille le rôle joué par l'Institut suisse des produits thérapeutiques Swissmedic dans le contrôle des aspects éthiques liés aux essais cliniques des nouvelles substances thérapeutiques. Il s'intéresse en particulier aux essais menés dans les pays en développement et qui servent à une autorisation de mise sur le marché en Suisse. Ce rapport analyse les questions de conflit d'intérêt et de transparence dans l'activité de l'agence et esquisse un certain nombre de mesures qui pourraient être prises afin de renforcer les contrôles et de s'assurer de la mise en pratique, sur le terrain, des règles éthiques internationales.

Ce document ne fait que mentionner rapidement la situation dans d'autres pays – on peut en particulier souligner que la situation évolue en Europe avec une prise de conscience marquée de la nécessité de tenir compte des problèmes éthiques. Ce rapport ne fait également

qu'esquisser l'important problème posé par le manque de transparence des données des essais cliniques, qui permet aux entreprises pharmaceutiques de dissimuler les résultats négatifs apparaissant lors de leurs études et de tromper autant les agences de régulation que le milieu de la recherche et le corps médical.²⁸ Comme mentionné plus haut, cette opacité soulève également des questions éthiques pour les participants, dont l'engagement en faveur de l'avancement des connaissances médicales finit par disparaître dans les tiroirs.

Le premier chapitre explique la procédure de mise sur le marché d'un médicament et le rôle joué par Swissmedic. La structure de l'Institut et son fonctionnement sont détaillés dans le chapitre 2.

Le chapitre 3 détaille les questions éthiques énoncées dans les conventions internationales qui doivent être considérées lors d'un essai clinique ainsi que la manière dont la législation suisse (et, de manière succincte, européenne) les incorpore ou non.

Le chapitre 4 analyse le rôle que Swissmedic joue, pourrait et devrait jouer dans le contrôle du respect des normes éthiques internationales lors d'essais cliniques réalisés à l'étranger mais servant à obtenir l'accès au marché suisse. Les problèmes de transparence et de conflits d'intérêts sont finalement analysés dans le chapitre 5.

1. Parcours d'un médicament

1.1. Le développement d'un médicament

Avant d'être mis sur le marché, un médicament doit être testé lors de nombreux essais cliniques qui devront démontrer son efficacité et son innocuité (sécurité). En moyenne, un médicament nécessitera 65 essais cliniques et la participation de 4'000 patients.²⁹

Le parcours d'un nouveau médicament passe par les étapes suivantes:³⁰

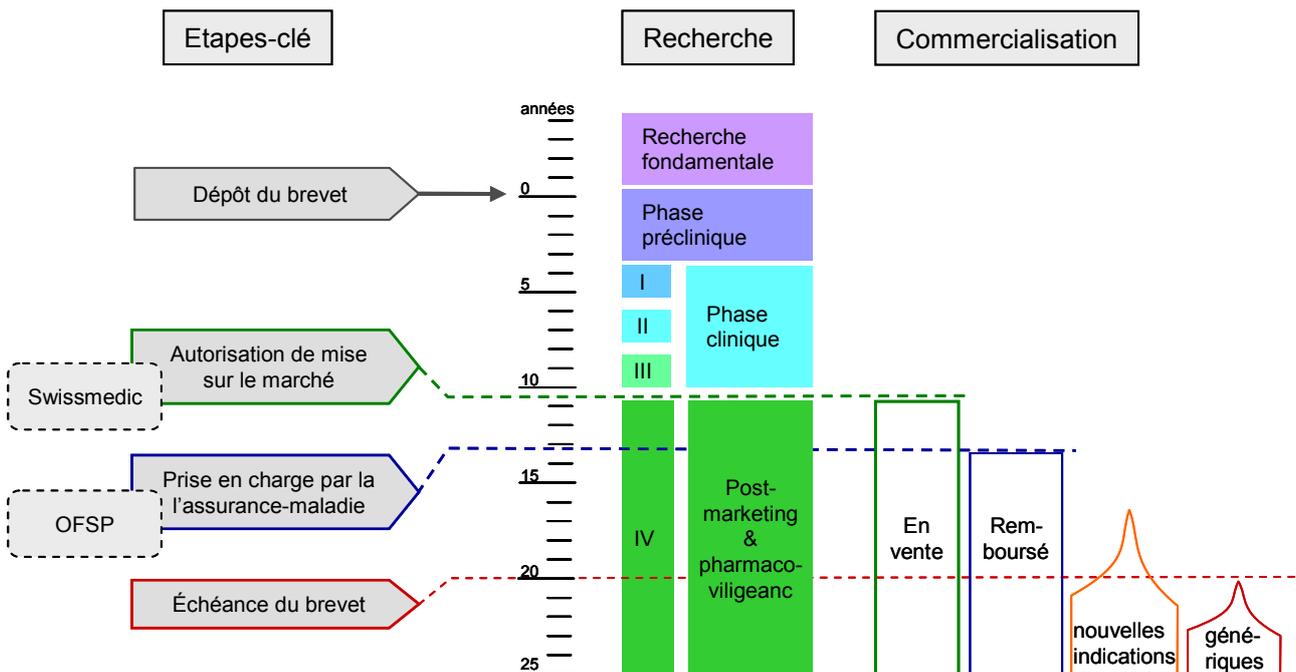
1. Recherche fondamentale et phase préclinique: études sur des cultures cellulaires et des animaux.
2. Essais cliniques de phase I: sécurité, tolérance, effets secondaires sur des sujets sains (10-100 participants).

3. Essais cliniques de phase II: efficacité de la molécule, détermination de la dose optimale sur des sujets atteints de la maladie concernée (100-300 participants).
4. Essais cliniques de phase III: comparaison avec placebo et traitements de référence sur des malades (>1000 participants).

Une fois mis sur le marché, des études peuvent se poursuivre en phase IV:

5. Essais cliniques de phase IV: pharmacovigilance (surveillance des effets secondaires y compris à long terme); études sur des sous-groupes de patients; développement de nouvelles indications thérapeutiques et de nouveaux marchés.

Figure 1: Le développement d'un nouveau médicament.³¹



1.1.1. Essais cliniques

En principe, tout essai clinique effectué en Suisse doit:³²

1. avoir été approuvé par une commission d'éthique compétente;
2. avoir été annoncé à l'autorité de surveillance compétente (Swissmedic).

Swissmedic a le pouvoir d'interdire un essai clinique et, en tout temps, de procéder à des inspections afin de contrôler l'exécution du protocole annoncé.³³

La question de la législation suisse, de son champ d'application (juridiction) et de son influence sur les pratiques de Swissmedic sera discutée plus avant dans les chapitres 3 et 4.

Changement de loi

Le domaine des essais cliniques des produits thérapeutiques est actuellement régi par la Loi fédérale sur les produits thérapeutiques (LPTh) d'octobre 2001 ainsi que par ses dispositions d'exécution (ordonnances). Suite à l'acceptation par le peuple suisse en mars 2010 d'un nouvel article constitutionnel, une nouvelle Loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH) a été adoptée par le Parlement en septembre 2011, destinée en particulier à «protéger la dignité, la personnalité et la santé de l'être humain dans le cadre de la recherche»³⁴. Son entrée en vigueur est prévue une fois les ordonnances finalisées, vraisemblablement au 1^{er} janvier 2014.

1.1.2. Autorisations

Il faut distinguer deux types d'autorisation concernant un médicament, une fois les essais cliniques terminés:³⁵

Commercialisation

Pour pouvoir être commercialisé et utilisé en Suisse, un médicament doit d'abord obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou homologation délivrée par Swissmedic. La procédure d'AMM est régie par la LPTh et ses dispositions exécutives.

Remboursement par l'assurance maladie obligatoire

Pour pouvoir être remboursé par l'assurance-maladie obligatoire (LAMal), un médicament doit être inscrit sur la Liste des spécialités par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP).

1.1.3. L'autorisation de mise sur le marché par Swissmedic

Les résultats des essais cliniques (en particulier de phase III) constituent une partie essentielle du dossier présenté à Swissmedic pour une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Conformément à la LPTh, Swissmedic

délivre ou refuse une AMM après avoir vérifié que le produit thérapeutique remplit les critères suivants:³⁶

1. Le procédé est de qualité.
2. Il est sûr.
3. Il est efficace.

De plus, l'entreprise faisant la demande d'AMM doit être titulaire d'une autorisation de fabriquer, d'importer ou de pratiquer le commerce de gros.

Swissmedic prend sa décision en se basant sur la recommandation émise par des groupes d'experts, les «Swissmedic Medicines Expert Committees» (SMEC).

Il faut souligner que les considérations d'économicité (rapport entre l'efficacité du médicament et son coût) ne sont pas prises en compte lors de l'examen d'une AMM³⁷, mais le seront lors de l'inscription (ou non) sur la Liste des spécialités de l'OFSP.

Aspects éthiques

La LPTh ne met pas en avant de manière explicite le respect des normes éthiques comme critère d'octroi de l'AMM. En revanche, l'Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd) stipule que «la documentation sur les essais cliniques doit permettre de démontrer en particulier que les essais sur l'homme ont été effectués selon les règles reconnues des Bonnes pratiques cliniques»³⁸, qui elles comprennent le respect des règles éthiques (voir 3.3. *Swissmedic et la loi Suisse*).

1.1.4. Remboursement par l'assurance-maladie et détermination du prix par l'OFSP

Un médicament ayant obtenu une AMM peut être commercialisé en Suisse, mais n'est pas encore pris en charge par l'assurance-maladie obligatoire (LAMal).

La Liste des spécialités

Pour être remboursé dans le cadre de la LAMal, le médicament doit être inscrit sur la Liste des spécialités de l'OFSP. Les conditions principales sont:³⁹

1. Le médicament doit être efficace, approprié et économique.
2. Il doit produire l'effet thérapeutique recherché à un coût aussi réduit que possible.
3. L'évaluation du prix se fait en comparant l'efficacité du médicament aux traitements déjà existants ainsi qu'aux prix pratiqués à l'étranger, sans oublier les coûts liés au développement de la nouvelle substance.⁴⁰

L'OFSP décide si un médicament doit être remboursé par l'assurance-maladie obligatoire et détermine son prix. Pour ces décisions, il se base sur les recommandations d'un groupe d'experts, la Commission fédérale des médicaments

(CFM), qui joue ainsi un rôle comparable à celui du SMEC de Swissmedic.

Remboursement hors liste des spécialités

L'Ordonnance sur l'assurance-maladie prévoit le remboursement de médicaments ne figurant pas sur la Liste des spécialités (ou de l'utilisation d'un médicament faisant partie de la Liste mais pour une autre indication que celle autorisée) dans deux cas:⁴¹

1. si son usage est indispensable pour d'autres prestations prises en charge par l'assurance obligatoire des soins;
2. si le médicament permet d'atteindre un bénéfice élevé contre une maladie potentiellement mortelle ou pouvant occasionner des problèmes de santé graves et chroniques, dans le cas où aucune alternative thérapeutique autorisée et efficace n'existe.

1.1.5. Surveillance du marché

Swissmedic a également pour mandat de surveiller le marché suisse des produits thérapeutiques en mettant en place les mesures suivantes:⁴²

1. pharmacovigilance et veille des dispositifs médicaux;
2. contrôle du marché des produits thérapeutiques;
3. surveillance de la publicité.

La pharmacovigilance exige que les praticiens communiquent tous les effets secondaires ou contre-indications des médicaments afin que les autorités (Swissmedic) puissent réagir rapidement si ces données devaient indiquer des problèmes de sécurité.

Le contrôle du marché se préoccupe entre autres du problème des contrefaçons de produits thérapeutiques et de leur vente non contrôlée, par exemple sur internet.

La publicité et les informations sur les produits thérapeutiques sont également contrôlées par Swissmedic.⁴³

1.2. Standards scientifiques et éthiques

Le développement, l'autorisation et l'utilisation des médicaments doivent satisfaire à des standards scientifiques et éthiques (voir Tableau 1 : *Principes éthiques liés au développement d'un médicament*).

Principes éthiques généraux du développement d'un médicament selon la loi suisse

La protection de l'être humain doit primer sur les intérêts de la science et de la société.⁴⁴

Les participants des essais cliniques ont été correctement informés et protégés.⁴⁵

Les données scientifiques rassemblées par le fabricant et les chercheurs sont fiables et permettent de démontrer l'efficacité (ou non) de la substance thérapeutique.

La production industrielle du médicament est de haute qualité⁴⁶ et sa commercialisation est conforme.⁴⁷

L'information relative à l'utilisation du médicament (publicité, information aux patients et aux médecins) est correcte.

Tableau 1: Principes éthiques liés au développement d'un médicament.

1.3. Le cas des dispositifs médicaux

L'autorisation de mise sur le marché d'un dispositif médical (implant, stent, instruments de mesure, etc.) diffère de celui des médicaments.

En principe, la procédure d'accréditation se déroule à travers les organismes privés notifiés qui ont obtenu le permis de délivrer des accréditations, sans intervention directe des autorités. La transparence est plus difficile à atteindre, ces organismes privés pouvant (ou devant, selon la loi) refuser de livrer des informations commerciales (voir Annexe I, *Les anneaux cardiaques de Genève*). Cette différence de procédure peut se justifier dans le cas de dispositifs particulièrement simples, mais il serait souhaitable qu'elle s'atténue pour des dispositifs plus risqués.⁴⁸

Le scandale des implants mammaires Poly Implant Prothèse (PIP) a contribué à faire prendre conscience des problèmes liés à cette pratique, en particulier les questions relatives à la surveillance et à la transparence.

2. Fonctionnement de Swissmedic

2.1. Mandat de Swissmedic

2.1.1. Responsabilités

L'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) a pour tâche centrale de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits thérapeutiques à usage humain et vétérinaire, qui comprennent les médicaments ainsi que les dispositifs médicaux.⁴⁹ Le Conseil fédéral établit un mandat de prestation pluriannuel; le Département fédéral de l'intérieur conclut ensuite chaque année un contrat de prestation avec Swissmedic. Swissmedic est en particulier responsable des points suivants:⁵⁰

1. Accorder l'autorisation d'effectuer des essais cliniques en Suisse.
2. Accorder l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à un médicament ou un dispositif médical pour qu'il puisse être commercialisé en Suisse.
3. Accorder l'autorisation de production de produits thérapeutiques (y compris inspection des fabriques).
4. Établir des normes légales et techniques.
5. Informer le public ainsi que l'industrie des produits thérapeutiques.
6. Organiser la surveillance du marché, en particulier la pharmacovigilance et la lutte contre les produits thérapeutiques illégaux ou de qualité inférieure.

L'Institut doit veiller à ce que les produits thérapeutiques autorisés soient de qualité irréprochable, sûrs et efficaces.⁵¹

2.1.2. Des intérêts divergents

Ce mandat place immédiatement Swissmedic entre deux intérêts divergents, car l'institut doit

1. d'une part protéger les consommateurs et les patients;
2. d'autre part permettre à l'industrie de commercialiser ses produits dans un délai et à des coûts raisonnables.

Le mandat de Swissmedic identifie de manière claire la question des conflits d'intérêts créés par cette situation⁵² mais souligne également la nécessité d'éviter d'alourdir les procédures administratives⁵³, en soulevant la question de la proportionnalité entre les moyens (contrôles accrus et procédures ralenties) et l'objectif à atteindre (éviter les conflits d'intérêts et les contrôler).

Les problèmes soulevés par cette double allégeance seront discutés plus en détail dans le chapitre 5, *Conflits d'intérêts et transparence*.

2.2. Organisation

2.2.1. Statut de Swissmedic

Swissmedic fait partie de l'administration «décentralisée»: il s'agit d'un établissement de droit public autonome géré par la Confédération avec le concours des cantons.⁵⁴ Il est rattaché au Département Fédéral de l'Intérieur (DFI). Ses activités ne sont pas soumises aux instructions directes du DFI⁵⁵, mais sont encadrées par les mandats et contrats de prestation établis avec le Conseil fédéral et le DFI. Ce statut démontre la volonté de l'Etat d'instaurer une régulation du marché des médicaments indépendante de la politique et de l'industrie: «La fiabilité et l'indépendance du contrôle suisse des produits thérapeutiques [doivent être] garanties».⁵⁶

2.2.2. Organisation

Swissmedic est divisé en 4 unités: mise sur le marché, surveillance du marché, autorisations et secteur juridique; auxquelles s'ajoutent l'état-major, le département personnel et finance, et celui des infrastructures. Le directeur de Swissmedic (actuellement Jürg Schnetzer) est nommé par le Conseil fédéral.

Le Conseil de l'institut joue le même rôle qu'un conseil d'administration au sein d'une société anonyme, avec pour devoir de surveiller l'exécution du mandat de prestations et du contrat de prestations.⁵⁷

Conseil de l'institut de Swissmedic	
Christine Beerli (présidente)	avocate, vice-présidente du Comité international de la Croix-Rouge, ancienne directrice de la Haute école technique et informatique de la HES Bern, ancienne conseillère nationale
Dr. iur. Carlo Conti	conseiller d'Etat; chef de la Direction de la santé publique du canton de Bâle-Ville
Dr. med. vet. Markus Dürr	ancien conseiller d'Etat du Canton de Lucerne
Anne-Sylvie Fontannaz	pharmacienne cantonale du canton de Vaud, Lausanne
Prof. Dr. med. Reto Obrist	ancien directeur du Département d'oncologie du Canton du Valais
Prof. Dr. Gerhard Schmid	avocat, Bâle
Prof. Dr. med. Peter M. Suter	Vice-président de l'Académie suisse des sciences médicales

Tableau 2: Composition du Conseil de l'institut de Swissmedic

2.3. Autorisation de mise sur le marché

L'une des missions les plus importantes et les plus exposées de Swissmedic consiste à autoriser – ou non – la commercialisation en Suisse d'un produit thérapeutique. Cela concerne autant des produits fabriqués en Suisse qu'importés de l'étranger, qu'ils soient fabriqués par une entreprise helvétique ou non.

2.3.1. Les critères de base

Swissmedic doit principalement s'assurer que les produits sont sûrs et efficaces:

1. Ils ne doivent pas mettre en danger l'être humain et les effets secondaires doivent être clairement annoncés.
2. Ils doivent fonctionner conformément à leur indication.

2.3.2. L'AMM et la Liste des spécialités

Il est important de rappeler que ce n'est pas Swissmedic mais l'OFSP qui juge du rapport entre les bénéfices qu'un traitement apporte et les risques qu'il engendre ainsi que les coûts (pour la société) qu'il occasionne.

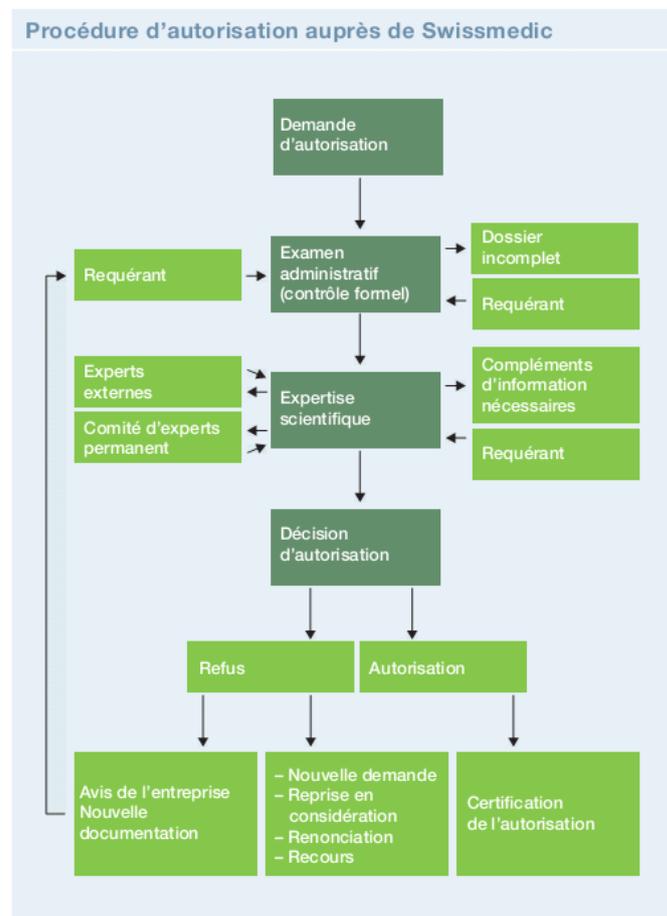
Obtenir une AMM n'est pas un gage d'efficacité absolu. Un médicament autorisé ne figure pas forcément sur la Liste des spécialités ou ne sera pas forcément recommandé par les associations de médecins.

2.3.3. Procédure

Le promoteur d'une nouvelle substance thérapeutique (l'entreprise pharmaceutique) dépose auprès de Swissmedic un dossier complet qui contient en particulier le résultat des essais cliniques. Il faut souligner qu'il démarre souvent des procédures auprès de différentes agences (EMA, FDA, etc.) en parallèle.

Swissmedic examine le dossier sur le plan formel et le soumet à son comité d'experts, qui émet un avis positif ou négatif. Le plus souvent, un avis négatif sera accompagné de questions ou de nouvelles exigences adressées au promoteur, qui pourra alors réagir et améliorer son dossier, avant de le soumettre à nouveau. En cas de réponse positive, l'AMM est octroyée.

Figure 2: Procédure d'autorisation auprès de Swissmedic.⁵⁸



2.3.4. Chiffres

Swissmedic autorise chaque année quelques dizaines de nouvelles substances actives à usage humain. On peut noter que sur les centaines de médicaments dits «novateurs»⁵⁹ autorisés par Swissmedic, seules quelques dizaines contiennent des molécules vraiment nouvelles (les «nouveaux principes actifs»).

Nombre d'autorisations (A) et de demandes (D)	2010	2011	
Médicaments novateurs et modifications essentielles d'indication	315	171	A
Nouveaux principes actifs	37	20	A
<i>dont procédure rapide d'autorisation (importance élevée)</i>	6	10	A
Médicaments non novateurs (génériques, nouvelle galénique ou posologie)	1'708	609	A
Médicaments déjà autorisés par des agences de médicaments étrangères reconnues par Swissmedic (EMA, FDA, etc.)	142	113	D

Tableau 3 : Nombre des examens d'AMM principaux effectués par Swissmedic.⁶⁰

Les rapports annuels de Swissmedic différencient les nouveaux principes actifs – pour lesquels il indique le nombre d'AMM délivrées, mais pas le nombre de demandes déposées – des principes actifs connus ou déjà autorisés à

l'étranger – pour lesquels, à l'inverse, il ne mentionne que le nombre de demandes.

Une transparence plus grande consisterait à divulguer le nombre de demandes d'AMM déposées, acceptées et refusées ainsi que les raisons des éventuels rejets. De plus, il serait souhaitable que les essais cliniques qui s'y rattachent puissent être clairement indentifiables (voir chapitre 5 *Conflits d'intérêts et transparence*).

2.4. Financement

Le financement de Swissmedic provient à 20% de la Confédération et à 80% de l'industrie des produits thérapeutiques (voir Tableau 4).

De son côté, le financement de la Confédération doit couvrir des tâches d'intérêt général qui comprennent notamment la surveillance du marché des dispositifs médicaux et de celui des médicaments (en partie financé par les émoluments).⁶¹

Les contributions de l'industrie sont perçues sur la vente de produits thérapeutiques autorisés en Suisse⁶² ainsi que lors des procédures effectuées par Swissmedic⁶³ – une autorisation de mise sur le marché coûte en général 70'000 francs (voir Tableau 5).

La forte dépendance financière de Swissmedic envers l'industrie des produits thérapeutiques remet clairement en question son indépendance vis-à-vis du secteur économique que l'Institut est censé réguler. Ces relations commerciales favorisent de plus des rapports étroits entre les employés de Swissmedic et les représentants de l'industrie, ce qui crée des risques de conflits d'intérêt et génère un problème de «revolving doors» (ou «pantouflage»). Ces points seront discutés dans le chapitre 5 *Conflits d'intérêts et transparence*.

Financement de Swissmedic, en 1'000 CHF	2009		2010		2011	
Emoluments	64'128	79.6%	63'979	79.8%	64'135	80.2%
Emoluments de procédure et recettes	23'777	29.5%	24'493	30.5%	24'346	30.4%
Emoluments de vente	40'351	50.1%	39'486	49.2%	39'789	49.7%
Autres recettes	89	0.1%	82	0.1%	58	0.1%
Contribution fédérale	16'164	20.1%	15'943	19.9%	15'624	19.5%
Autres résultats d'exploitation	169	0.2%	175	0.2%	180	0.2%
Total	80'550	100%	80'179	100%	79'997	100%

Tableau 4: Financement de Swissmedic⁶⁴

Exemples de frais d'émoluments perçus par Swissmedic, en CHF		
Autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain	Nouveau principe actif	70'000
	Principe actif connu avec innovation	28'000
	Principe actif connu sans innovation	15'000
Autorisation de mise sur le marché de médicaments complémentaires	Nouveau principe actif	6'000
	Médicament homéopathique ou anthroposophique sans indication	500
Emoluments pour l'autorisation d'un essai clinique de médicament		1'000

Tableau 5: Exemples d'émoluments perçus par Swissmedic⁶⁵

2.5. Le comité d'experts

Nommés par le Conseil de l'institut de Swissmedic, les comités d'experts «Swissmedic Medicines Expert Committees» (SMEC) jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement de Swissmedic et en particulier pour les autorisations de mise sur le marché.⁶⁶ Les préavis qu'ils donnent sur une demande d'AMM seront le plus souvent suivis.

Les SMEC sont composés du Human Medicines Expert Committee pour les médicaments à usage humain et du Veterinary Medicines Expert Committee pour les médicaments à usage vétérinaire. Le Human Medicines Expert Committee (HMEC) se réunit une douzaine de fois par an et émet une soixantaine de recommandations – soit davantage que le nombre de nouveaux principes actifs autorisés (entre 20 et 40 par an), mais moins que le nombre de médicaments novateurs (entre 100 et 400).

2.5.1. Pluralité des voix

Les comités d'experts de Swissmedic

Les experts des SMEC sont choisis par Swissmedic pour leurs compétences et leur faculté à juger les informations et les données présentées lors d'une d'AMM. Ils sont tous scientifiques et, pour la très grande majorité, médecins (la plupart travaillent dans des hôpitaux universitaires ou cantonaux; certains dans le privé). Le HMEC comprend 7 membres ordinaires et 37 membres extraordinaires. Parmi les 44 membres, 43 sont des scientifiques spécialistes de domaines biomédicaux (dont 39 médecins) et un statisticien. Un membre (Klaus-Heinrich Zimlich) se déclare comme travailleur indépendant.⁶⁷

La Commission fédérale des médicaments de l'OFSP

Cette homogénéité des experts du SMEC peut être contrastée avec la composition de la Commission fédérale

des médicaments (CFM) de l'OFSP qui émet des recommandations pour l'acceptation de nouvelles substances dans la Liste de spécialités (laquelle détermine le remboursement par l'assurance-maladie obligatoire) ainsi que pour le prix du médicament. La composition de cette commission est fixée par la loi⁶⁸: elle doit comprendre 16 membres dont:

1. deux représentants des assurés;
2. deux représentants des assureurs-maladie;
3. deux représentants de l'industrie pharmaceutique;
4. trois médecins, dont un représentant la médecine complémentaire;
5. trois pharmaciens, dont un représentant la médecine complémentaire;
6. un représentant des hôpitaux;
7. un représentant des facultés de médecine et de pharmacie (expert scientifique);
8. un représentant des cantons;
9. un représentant de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic).

Le but de cette répartition est d'assurer une représentation équilibrée des différents milieux intéressés: assurés, assureurs, industrie, médecins, pharmaciens, hôpitaux, scientifiques, cantons et autorité de surveillance.

C'est le contraire pour le SMEC de Swissmedic, qui est entièrement composé de scientifiques, qui doivent, selon le Conseil fédéral, «être déliés d'intérêts spécifiques» (comme les membres du Conseil de l'institut de Swissmedic).⁶⁹

Compromis ou indépendance?

Les deux approches – représentation des milieux intéressés ou recours à des experts scientifiques – ont leurs avantages et leurs inconvénients.

La représentation des milieux intéressés a l'avantage de faciliter la recherche d'un compromis capable de tenir compte d'exigences multiples: le médicament doit être efficace (patients) mais également économique (assureurs)

et pratique pour les soignants (médecins et hôpitaux) tout en étant commercialement viable pour l'entreprise pharmaceutique (industrie). Le défaut de cette approche réside dans le fait «que les décisions prises ne sont pas le fruit de l'application stricte des règles légales ou scientifiques, mais le résultat d'une lutte entre intérêts divergents».⁷⁰

Un comité uniquement composé d'experts scientifiques offre une garantie de technicité et une apparence de neutralité, avec des décisions qui semblent être plus «objectives». Pourtant, les critères pris en compte par les experts des SMEC semblent biaisés en faveur d'une efficacité du médicament jugée sur un plan davantage scientifique que pratique. Certains produits autorisés par Swissmedic sont d'ailleurs refusés par la CFM car les avantages apportés ne sont pas convaincants dans un contexte réaliste et pratique.⁷¹

Un comité d'experts homogène crée une dynamique de groupe consensuelle, dans laquelle les avis divergents s'expriment beaucoup moins et la pensée critique tend à s'essouffler.⁷² Un groupe d'experts des SMEC composé uniquement de chercheurs habitués à effectuer des recherches cliniques prendra moins en compte les facteurs

sociétaux et en particulier éthiques lors de l'examen d'une AMM. Ils travaillent d'ailleurs souvent avec l'industrie pharmaceutique dans le cas d'essais cliniques, une proximité qui – sans même soupçonner un risque de conflit d'intérêt – pourrait biaiser inconsciemment leur jugement. Une plus grande diversité dans les comités d'experts de Swissmedic pourrait ainsi être souhaitable.⁷³

Ce problème pourrait être atténué par une transparence plus grande (par exemple, publication de tous les procès-verbaux des séances), car le fait de savoir que leur travail sera ausculté pousse généralement les individus à exprimer leurs critiques – au moins pour la forme.⁷⁴

2.5.2. Conflits d'intérêt

Le risque de conflit d'intérêt est immédiat, car la plupart des experts des SMEC entretiennent des rapports professionnels avec l'industrie pharmaceutiques: leurs recherches peuvent concerner des produits d'une entreprise pharmaceutique et sont souvent financées par l'industrie. Les experts détiennent parfois des actions de sociétés cotées ou encore assument des mandats de conseil privés. Ces points seront analysés dans le chapitre 5 *Conflits d'intérêts et transparence*.

3. L'éthique dans les essais cliniques

3.1. Introduction

La Déclaration d'Helsinki⁷⁵ (DoH) de l'Association médicale mondiale (World Medical Association) est l'un des premiers textes à avoir posé des bases éthiques à vocation universelle concernant la recherche sur l'être humain. Elaborées en partenariat avec l'industrie, les «Directives des bonnes pratiques cliniques de la Conférence internationale sur l'harmonisation»⁷⁶ (dénommées «Bonnes pratiques cliniques», «International Conference on Harmonization – Good Clinical Practice» ou encore «ICH-GCP») rassemblent un ensemble de directives des meilleures pratiques qui définissent des standards de qualité scientifique tout en incluant des aspects éthiques.⁷⁷ Ces principes éthiques concernent les recherches sur l'être humain effectuées aussi bien dans les pays du Nord que du Sud.

Il faut souligner que pour les entreprises pharmaceutiques, ni la DoH ni même ICH-GCP ne possèdent de caractère contraignant (alors même qu'ICH-GCP a été élaboré principalement par l'industrie). Le respect de ces conventions repose donc uniquement sur une base volontaire. La situation est différente en ce qui concerne les agences des médicaments, dont les bases légales se réfèrent explicitement à la DoH ou à ICH-GCP ainsi qu'au respect de leurs standards (voir 3.3. *Swissmedic et la loi suisse*).

3.2. Principes éthiques

Les principaux critères éthiques énoncés par la DoH, ICH-GCP et la législation suisse sont résumés dans le Tableau 6 –

la législation suisse renvoie ici à la fois aux lois actuellement en vigueur (en particulier la LPTh) et à celles qui devraient entrer en vigueur en 2014 (en particulier la LRH, voir 3.3.1. *Une nouvelle législation: la LRH*). La loi suisse se réfère directement à ICH-GCP – au contraire de la loi européenne qui fait une référence directe à ICH-GCP mais aussi à la DoH – mais précise dans certains cas des règles différentes ou plus explicites.

Alors que l'essence de la DoH concerne l'éthique, ICH-GCP se focalise davantage sur l'harmonisation des régulations et non pas des engagements éthiques.⁷⁸ Bien que l'industrie pharmaceutique ait tendance à minimiser les différences entre la DoH et ICH-GCP⁷⁹, il est manifeste que ICH-GCP va moins loin que la DoH. D'une manière générale, ICH-GCP est considérée par de nombreux commentateurs comme assurant moins bien la protection des participants.^{80,81}

De plus ICH-GCP déclare d'ailleurs implicitement pouvoir s'éloigner de la DoH:⁸²

*Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles **that have their origin** in the Declaration of Helsinki, and that are **consistent** with GCP and the applicable regulatory requirement(s).*

ICH-GCP 2.1, p. 9

Les différences entre la DoH, ICH-GCP et la législation suisse seront discutés ensuite plus en détail dans la section 3.4. *Normes éthiques: les différences entre la DoH, ICH-GCP et la loi suisse*.

	Principe	Description	DoH	ICH-GCP	Loi suisse
1	Commission d'éthique	Un essai clinique doit obtenir l'autorisation d'une commission d'éthique et respecter le protocole établi.	83	84	85,86
2	Registre des essais cliniques	Tout essai clinique doit être enregistré dans une base de données avant de recruter les participants.	87	N/A	88
3	Risque/bénéfice	Les bénéfices attendus de la recherche doivent justifier les risques qu'elle implique.	89	90	91
4	Sécurité	La sécurité du participant prime sur toute autre considération.	92	93	94
5	Compensation	Si la participation à un essai clinique devait entraîner une atteinte à la santé du participant, une compensation devrait être prévue.	(95)		96,97
6	Consentement éclairé	Le participant doit être informé de la nature de l'essai clinique, de ses risques, de son déroulement et de son droit à quitter l'essai. Il doit comprendre ces informations.	98	99	100,101

7	Populations vulnérables	Les populations vulnérables susceptibles d'être forcées de participer pour des raisons sociales, économiques ou de santé doivent être particulièrement protégées.	102	103	(104)
8	Utilité du traitement	La participation de populations vulnérables à un essai clinique ne peut être justifiée que lorsque la recherche peut vraisemblablement aboutir à des traitements utiles pour elles. ¹⁰⁵	106	N/A	
9	Accès au traitement après l'essai	Dans le cas où un traitement devait s'avérer efficace, son accès pour les participants vulnérables devrait être assuré une fois l'essai terminé.	107	N/A	
10	Placebo	Des essais cliniques testant un principe thérapeutique contre un placebo (dans le groupe contrôle) ne sont en principe pas autorisés. Le groupe contrôle doit recevoir le meilleur traitement existant.	108	N/A	109

Tableau 6: Principaux critères éthiques liés aux essais cliniques.

3.3. Swissmedic et la loi suisse

La Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh), qui régit actuellement la procédure d'autorisation de mise sur le marché ainsi que les essais cliniques, exige que tout essai clinique de produits thérapeutiques sur l'être humain se déroule conformément aux règles reconnues des «Bonnes pratiques des essais cliniques».¹¹⁰ Ces dernières sont «précisées par le Conseil fédéral» en «tenant compte des normes et des directives reconnues sur le plan international». Ce ne sont finalement que l'Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd) ainsi que l'Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (OClin) qui donnent une référence claire en mentionnant explicitement ICH-GCP:

La documentation sur les essais cliniques doit permettre de démontrer en particulier [...] que les essais sur l'homme ont été effectués selon les règles reconnues des Bonnes pratiques des essais cliniques

OEMéd art. 5 al. 1

Directives internationales. 1. Les essais cliniques de médicaments doivent être conformes aux Directives des bonnes pratiques cliniques de la Conférence internationale sur l'harmonisation (Directives ICH-GCP) dans la version du 1^{er} mai 1996.

OClin art. 4.

Pour résumer: la LPTh exige, via l'OClin, que les essais cliniques respectent les principes de ICH-GCP. La Déclaration d'Helsinki n'apparaît donc que de manière indirecte, et ceci via ICH-GCP (voir Figure 3 : Bases légales

actuelles des principes éthiques sous-tendant les activités de Swissmedic).

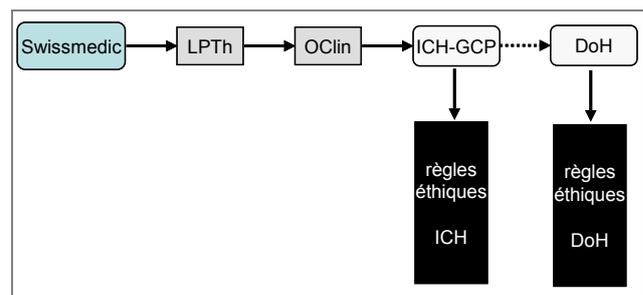


Figure 3: Bases légales actuelles des principes éthiques sous-tendant les activités de Swissmedic

Essais en Suisse et essais à l'étranger

En se référant aux conventions internationales, ces lois incluent en pratique et de manière implicite les essais cliniques effectués à l'étranger et déposés lors d'une demande d'AMM (voir 4.4. Contrôles par Swissmedic lors de l'examen d'une AMM).

3.3.1. Une nouvelle législation: la LRH

La base légale va subir d'importantes modifications à partir du 1^{er} janvier 2014, avec l'entrée en vigueur de la nouvelle loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH). Celle-ci va remplacer certains articles de la LPTh, en particulier ceux consacrés au respect des normes éthiques lors d'essais cliniques (art. 53 à 57 inclus).

La LPTh continuera de réglementer les procédures d'autorisations de mise sur le marché (AMM) ainsi que l'autorisation formelle des essais cliniques, alors que la nouvelle LRH stipulera les principes éthiques liés aux projets de recherche. Elle détaillera leur supervision (en particulier le travail des commissions d'éthique), les

questions de transparence ainsi que la coordination entre instances (du ressort de l'OFSP).

Une loi également pertinente pour les essais à l'étranger

La LRH a été conçue pour les essais cliniques menés en Suisse et de manière implicite ne se rapporte qu'à eux. Elle ne pose aucune exigence explicite pour l'autorisation, la conduite et la supervision d'essais cliniques réalisés à l'étranger mais dont les résultats seront potentiellement utilisés en Suisse, pour une AMM.

Néanmoins, il n'existe aucune mention stipulant que les dispositions de la LRH devraient se limiter exclusivement à la Suisse. En particulier, elle n'empêche aucunement Swissmedic de prendre contact avec des autorités étrangères pour tenir compte de la dimension internationale des essais cliniques. La LPTh exige le respect des bonnes pratiques cliniques pour les essais cliniques servant à l'AMM de médicaments en Suisse, qu'ils aient été menés en Suisse ou à l'étranger (voir 4.4. *Contrôles par Swissmedic lors de l'examen d'une AMM*).

Une séparation des aspects éthiques

Une conséquence importante de la nouvelle LRH et des ordonnances associées consiste en une séparation, au niveau légal du moins, entre aspects éthiques et scientifiques.

Les aspects éthiques seront principalement couverts par la LRH. Selon les ordonnances mises en consultation en 2012, une instance pourrait être mise en place au sein de l'OFSP afin de coordonner le travail des commissions d'éthique, des chercheurs et de Swissmedic et d'assurer des tâches de communication.¹¹¹

D'un autre côté, les questions scientifiques continueront d'être traitées par la LPTh et concernent en premier lieu Swissmedic. L'ampleur de cette séparation et ses conséquences concrètes sont difficiles à appréhender au moment d'écrire ce rapport dans la mesure où les ordonnances qui encadreront l'application de la LRH sont encore en discussion.

Néanmoins, cette nouvelle législation pourrait avoir pour effet de séparer les questions éthiques et scientifiques et d'éloigner ainsi les aspects éthiques du champ de compétence de Swissmedic.¹¹² Alors qu'aujourd'hui, Swissmedic se base sur les recommandations des commissions d'éthique pour accepter ou non la réalisation d'un essai clinique en Suisse, il est possible que l'indépendance de ces commissions d'éthique se renforce avec l'entrée en vigueur de la nouvelle loi. Il est ainsi envisageable que l'amodirissement de la responsabilité de Swissmedic pour les aspects éthiques des essais cliniques effectués en Suisse ait une influence sur la volonté – et la

compétence – de l'agence à se pencher sur les conditions dans lesquelles ont été réalisées les recherches (en Suisse ou à l'étranger): ne risque-t-elle pas d'accorder moins d'importance au contrôle des aspects éthiques, sous prétexte que c'est désormais du ressort des commissions d'éthique ?

D'autres inquiétudes

Dominique Sprumont, professeur de droit à l'Institut de droit de la santé de l'Université de Neuchâtel, soulève certaines critiques sur la LRH:^{113,114}

1. Conflits d'intérêt

Elle ne considérerait la question des conflits d'intérêt que dans un cadre scientifique¹¹⁵ et aurait pour conséquence de régler ces questions uniquement entre scientifiques, alors que la problématique des conflits d'intérêt dépasse clairement ce cadre.

2. Recherches internationales

La LRH passerait également en grande partie à côté de l'internationalisation de la recherche, selon Dominique Sprumont:¹¹⁶ il aurait fallu prévoir une disposition qui donne la compétence à un organe fédéral (par exemple l'OFSP) pour régler les questions soulevées par les recherches internationales, dont la pratique est de plus en plus fréquente. Alors que des entités telles que le Fonds national suisse (responsable d'allouer les moyens financiers au chercheurs actifs en Suisse) ou des entreprises pharmaceutiques suisses peuvent financer des recherches à l'étranger, la LRH ne fournirait pas de base légale claire pour coordonner leur contrôle avec les autorités compétentes des pays concernés et coopérer avec elles afin de garantir une protection efficace des participants, et ceci quel que soit le pays dans lequel se déroulent les recherches.

3. Commissions d'éthique

La LRH ne réglerait pas non plus la question des commissions d'éthique: elles gardent trop de pouvoir alors qu'elles devraient être réorganisées «en profondeur».¹¹⁷ Elles peuvent certes «conseiller les chercheurs sur les questions éthiques notamment et prendre position, à leur demande, sur des projets non soumis à la présente loi, notamment les projets réalisés à l'étranger»¹¹⁸ mais il ne s'agit que d'une possibilité, et non d'une obligation.

4. Une occasion manquée

La LPTh exige clairement de la part de Swissmedic de s'assurer que les essais cliniques effectués à l'étranger et qui servent à l'AMM de médicaments en Suisse respectent les conventions internationales. Néanmoins, la LRH ne donne aucune disposition permettant de vérifier ce que fait un

chercheur suisse à l'étranger. Alors qu'elle est censée réglementer ce qui se passe durant les essais cliniques, elle ne le fait que partiellement.¹¹⁹

3.3.2. Bases éthiques et légales aux Etats-Unis et en Europe

La situation aux Etats-Unis (FDA)

En 2008, l'agence américaine des médicaments (la FDA) a décidé de ne plus suivre la DoH mais de se référer uniquement à ICH-GCP, une évolution qui a soulevé de nombreuses critiques parmi les scientifiques, les bioéthiciens et les ONG.^{120,121} Pour certains commentateurs, ce choix a probablement été motivé en partie par la volonté d'éviter les règles plus restrictives sur les essais contre placebo.¹²²

La situation dans l'Union européenne (EMA)

Une directive européenne de 2005¹²³ déclare explicitement que les essais cliniques doivent satisfaire aux principes de la DoH.

Clinical trials shall be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, adopted by the General Assembly of the World Medical Association (1996).

Art. 2.1.3.

Il faut cependant souligner que cette directive fait référence à la version de 1996 de la DoH, qui présente des différences considérables par rapport aux versions de 2000 et 2008. En particulier, la version 1996 de la DoH ne fait aucune mention d'un accès au traitement après-essai, qui n'est apparue que dans la version de 2000 (voir 3.4.2. Accès au traitement après l'étude)

On peut relever que l'Union européenne travaille sur un nouveau règlement communautaire.¹²⁴ Ce *Proposal for a regulation on clinical trials* ne mentionne la DoH qu'à deux reprises et de manière peu concrète:

This Regulation is in line with the major international guidance documents on clinical trials, such as the most recent (2008) version of the World Medical Association's Declaration of Helsinki and good clinical practice, which has its origins in the Declaration of Helsinki.

Art. 63, p.24

Ce document n'aborde d'ailleurs pas les questions éthiques usuelles (placebos, accès au traitement après-essai) et ne

mentionne pas la question des populations vulnérables des pays en développement.

Par contre, l'EMA semble vouloir aborder ces questions de manière explicite. Dans son *Reflection Paper* d'avril 2012 consacré aux aspects éthiques des essais cliniques effectués en dehors de l'UE¹²⁵, l'EMA intègre des références explicites à la DoH dans sa version de 2008, en particulier pour les questions des populations vulnérables¹²⁶, les placebos¹²⁷, l'accès au traitement après-essai.¹²⁸ Il ne s'agit cependant que d'un «document de réflexion», sans caractère contraignant.

3.3.3. Déclaration d'Helsinki ou seulement ICH-GCP?

La loi suisse (et les législations d'autres pays se référant à ICH-GCP) est d'emblée confrontée à une question délicate: implique-t-elle uniquement le respect d'ICH-GCP, ou également celui de la Déclaration d'Helsinki (via sa référence implicite dans ICH-GCP)? A ce sujet, les avis divergent.

Uniquement ICH-GCP

Selon la professeure de droit Valérie Junod¹²⁹, «la mention de la DoH dans l'ICH E6 (ICH-GCP) n'implique pas que tous les principes de la DoH soient incorporés dans cette directive ICH»¹³⁰. Le texte d'ICH-GCP reste volontairement vague:

*Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, **consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki**, and that the clinical trial data are credible.*

ICH-GCP Introduction, p.1

*Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles **that have their origin in the Declaration of Helsinki**, and that are **consistent** with GCP and the applicable regulatory requirement(s).*

ICH-GCP 2.1, p. 9

Au lieu de parler directement des principes de la DoH, le texte d'ICH-GCP parle des principes qui ont leur origine dans la DoH. Il ajoute encore la condition que ces principes soient cohérents avec ICH-GCP, ce qui soulève une ambiguïté importante: la compatibilité est-elle définie par la présence commune dans les deux textes ou simplement par l'absence d'incompatibilité explicite?

On peut voir deux interprétations:

1. Présence commune dans les deux textes: seuls les principes ayant leur origine dans la DoH qui sont repris explicitement dans ICH-GCP sont valables selon ICH-GCP. (Auquel cas la mention de DoH est dans les faits inutile).
2. Absence d'incompatibilité: tous les principes ayant leur origine dans la DoH et qui ne contredisent pas explicitement des principes d'ICH-GCP sont valables, y compris donc les principes qui n'existent que dans la DoH.

Comme la législation suisse se réfère uniquement à ICH-GCP, il suit de cette interprétation que la loi suisse n'inclut pas la DoH. Ainsi, les essais cliniques effectués en Suisse ne devraient, par exemple, pas spécialement éviter le recours au placebo. Pour le cas où des essais considérés en Suisse lors d'une demande d'AMM ont été effectués sur des populations vulnérables, la loi suisse n'exigerait pas que l'accès au traitement après-essai soit assuré.

De nombreux gouvernements des pays industrialisés ont opté uniquement pour ICH-GCP (et non pas pour la DoH ou alors dans sa version moins contraignante de 1996) afin, justement, d'éviter de devoir respecter certains principes issus de cette dernière.¹³¹ La Déclaration d'Helsinki n'est, dans les faits, que peu ou pas respectée – en particulier pour éviter ses principes restreignant l'utilisation de placebo et encourageant l'accès au traitement après l'essai.

1	D'après ce point de vue, la Déclaration d'Helsinki n'est pas respectée en pratique.
2	Elle ne doit pas l'être selon la loi suisse – que ce soit pour des essais réalisés en Suisse ou ailleurs.

ICH-GCP implique la DoH

Le professeur de droit Dominique Sprumont défend un autre point de vue. Selon lui, la référence à la DoH contenue dans ICH-GCP rend les principes de la DoH contraignants, même pour le droit suisse.

This reference to the Declaration of Helsinki is completed in appendix G of the ICH-GCP which reproduces in extenso its 1996 version. This is of particular importance, as the ICH-GCP has been formally incorporated into the drug regulations of the EU, the US FDA and the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan.

(...) Indirectly, this static reference to the ICH-GCP [in Oclin art. 4] should be understood as a reference to the 1996 version of the Helsinki Declaration. In that sense, the situation in the

Swiss law is similar to the one in the EU and the US [en 2007, soit avant l'abandon de la DoH par la FDA, ndlr] concerning drug trials.

*(...) a physician should follow the 2000 version [de la DOH] according to his professional rules [FMH], while, on the other hand, he is obliged to comply **with the 1996 [de la DoH] version as required by the drug regulation.***

The Helsinki Declaration and the Law: An International and Comparative Analysis¹³²

Cet article considère que le droit suisse, bien qu'il ne mentionne pas explicitement la DoH, est similaire à celui de l'UE et des Etats-Unis, qui contiennent (ou contenaient jusqu'en 2008 dans le cas des Etats-Unis) des références explicites à la DoH.

D'après ce point de vue, la Déclaration de Helsinki fait partie intégrante des lois suisses sur les essais réalisés en Suisse. Comme nous le verrons plus bas (voir 4.4.2. *L'AMM pour contrôler les aspects éthiques*), la loi suisse ne fait pas de distinction entre essai clinique réalisé en suisse et à l'étranger en ce qui concerne le respect des conventions éthiques internationales. Par conséquent, cette deuxième interprétation (ICH-GCP implique la DoH) signifierait que les essais cliniques à l'étranger utilisés lors d'une demande d'AMM en Suisse se devraient de respecter la DoH.

D'après ce point de vue, la Déclaration d'Helsinki doit être respectée en Suisse, autant pour les essais cliniques effectués en Suisse que pour les essais faits à l'étranger et présentés lors d'une demande d'AMM.
--

3.4. Normes éthiques: les différences entre la DoH, ICH-GCP et la loi suisse

La loi suisse se réfère de manière directe à ICH-GCP mais pas à la DoH, ce qui soulève la question de l'importance de la DoH sur le plan légal helvétique (voir plus haut 3.3.3. *Déclaration d'Helsinki ou seulement ICH-GCP ?*).

Nous présentons ici les différences les plus importantes entre la DoH, ICH-GCP et la loi suisse lorsqu'elle est explicite.

3.4.1. Populations vulnérables

DoH

La DoH exige explicitement que les populations vulnérables participant à ce type de recherche soient protégées et puissent espérer en bénéficier.¹³³

ICH-GCP

ICH-GCP définit clairement ce qu'est une population vulnérable, mais ne donne aucun critère nécessaire pour justifier son recours lors d'un essai clinique ou non.

Loi suisse

La LRH consacre son chapitre 3 aux exigences supplémentaires liées à la recherche sur des «personnes particulièrement vulnérables».

Un projet de recherche ne peut être réalisé sur des personnes particulièrement vulnérables que si des résultats équivalents ne peuvent pas être obtenus autrement.

LRH art. 11 al. 2

Cette catégorie concerne:

1. les personnes incapables de discernement (notamment les enfants);
2. les adolescents;
3. les femmes enceintes;
4. les embryons et fœtus in vivo;
5. les personnes privées de liberté;
6. la recherche en situation d'urgence.

Dans sa définition des populations vulnérables, la législation suisse se concentre essentiellement sur les personnes incapables de discernement. Ce choix restrictif est à contraster avec la définition usuellement admise des populations vulnérables. Celle-ci se focalise sur les personnes en situation de contrainte (économique ou de santé) qui seraient amenées à espérer pouvoir bénéficier du traitement, des individus dont «la décision de se porter volontaire [dans le cadre d'un essai clinique] risque d'être indûment influencée, que cela se justifie ou non, par l'attente d'un traitement préférentiel en cas d'acceptation ou par la crainte de désapprobation ou de rétorsion en cas de refus»¹³⁴ et des personnes «incapables de protéger leurs propres intérêts»¹³⁵. Cette définition est également reconnue par les entreprises pharmaceutiques.¹³⁶

La loi Suisse ne fait ainsi aucune mention des populations pauvres des pays en développement ou émergents, qui seraient susceptibles de se trouver en situation de contrainte et de participer à des essais cliniques dans l'espoir d'obtenir un traitement autrement inaccessible.

3.4.2. Accès au traitement après l'étude**DoH**

La DoH mentionne l'accès au traitement après l'essai clinique pour les participants vulnérables:

(...)The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.

DoH (version 2008) art. 14

At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled (...) to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.

DoH (version 2008) art. 15

On peut relever que cette clause fut introduite en 2000:

At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study.

DoH (version 2000) art. 20

et n'apparaissait pas dans la version de 1996. Pour certains commentateurs, ce changement aurait été à l'origine de l'abandon par la FDA en 2008 de toute référence à la DoH.^{137,138}

ICH-GCP

ICH-GCP ne mentionne pas l'accès au traitement pour les participants, vulnérables ou non.

Loi suisse

La loi suisse ne mentionne pas cette question.

Efforts internationaux

Même si le principe d'accès au traitement peut sembler ambigu¹³⁹, les gouvernements de plusieurs pays émergents travaillent sur la question de l'accès au traitement après la fin des essais cliniques. Au Brésil, plusieurs résolutions du Conselho Nacional de Saúde (le Conseil national de la santé, rattaché au Ministère de la santé ; la plus haute instance éthique du pays) soulignent depuis 1996 la nécessité pour les participants de pouvoir continuer à obtenir le meilleur traitement possible après l'essai, sans restriction de durée.¹⁴⁰ Des actions en justice ont été intentées contre des compagnies pharmaceutiques qui refusaient de fournir un traitement après la fin de l'essai.¹⁴¹

En Inde, les lignes directrices de l'Indian Council of Medical Research (ICMR) ont consacré en 2006 un chapitre à cette question; une loi est à l'étude mais le projet n'a pas encore été rendu public.¹⁴² En Argentine, plusieurs résolutions du Ministère de la santé depuis 2007 stipulent que les participants devraient continuer à recevoir le meilleur traitement possible après l'essai, et qu'il revient à la commission d'éthique concernée de déterminer la durée du

traitement si l'accès n'est pas garanti par d'autres moyens.¹⁴³

3.4.3. Compensation en cas de problème

DoH

La DoH ne fait que mentionner la possibilité d'une compensation en cas de problème, sans l'exiger de manière explicite:

(...) The protocol should include information regarding (...) provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study.

DOH art.14

ICH-GCP

ICH-GCP procède de même:

Both the informed consent discussion and the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should include explanations of the following: (...) The compensation and/or treatment available to the subject in the event of trial-related injury.

If required by the applicable regulatory requirement(s), the sponsor should provide insurance or should indemnify (legal and financial coverage) the investigator/the institution against claims arising from the trial, except for claims that arise from malpractice and/or negligence.

ICH-GCP art. 4.8.10 et 5.8.1

Loi suisse

La loi suisse va ici plus loin en mentionnant explicitement l'obligation d'assurer une compensation financière en cas de problème.

Une compensation pleine et entière des dommages subis dans le cadre de l'essai [doit être] garantie aux sujets de recherche.

LPT art. 54 Al. 1b

Quiconque initie un projet de recherche sur des personnes répond des dommages que celles-ci subissent en relation avec le projet.[...] Le droit à l'indemnisation des dommages se prescrit par trois ans à compter du jour où la personne concernée a connaissance du dommage et de la personne responsable et au plus tard par dix ans à compter de la fin du projet de recherche.

La responsabilité doit être garantie de manière appropriée, sous la forme d'une assurance ou sous une autre forme.

LRH art. 19 et 20 (à partir de 2014)

3.4.4. Placebo

DoH

La DoH limite clairement le recours aux essais contre placebo et signale que les abus de cette option doivent être évités le plus possible.

The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances: The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

DoH (version 2008) art. 32.

La version 2008 est perçue comme étant moins restrictive¹⁴⁴ que les versions précédentes

In any medical study, every patient - including those of a control group, if any - should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method. This does not exclude the use of inert placebo in studies where no proven diagnostic or therapeutic method exists.

DoH (version 2000) art. 29

The potential benefits, hazards and discomfort of a new method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods.

In any medical study, every patient - including those of a control group, if any - should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method. This does not exclude the use of inert placebo in studies where no proven diagnostic or therapeutic method exists.

DoH (version 1996) art.II. 2 et 3

La version de 2008 rajoute en effet une seconde possibilité pour utiliser un placebo, formulée de manière plutôt vague, à savoir: "Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm". En fait, ce changement était apparu dans une version intermédiaire de la DoH en 2002, dans une note rajoutée à l'article 29.¹⁴⁵

ICH-GCP

ICH-GCP n'en parle pas, mais une autre directive d'ICH-GCP laisse clairement la possibilité d'organiser des essais contre placebo:

(...) whether a particular placebo-controlled trial of a new agent will be acceptable to subjects and investigators when there is a known effective therapy is a matter of patients, investigator, and IRB judgment, and acceptability may differ among regions and (...) populations chosen.

ICH-GCP Topic E 10¹⁴⁶

Il s'agit d'un point important pour l'industrie, car il est bien plus facile d'obtenir des résultats positifs contre placebo que contre le meilleur traitement disponible.¹⁴⁷ Une étude européenne juge la protection des participants offerte par ICH-GCP comme «faible» dans ce contexte.¹⁴⁸

Loi suisse

Avec l'entrée en vigueur de la nouvelle loi concernant la recherche sur l'être humain (LRH) en janvier 2014, la législation suisse comprendra également un article consacré à la question du placebo.

Le recours à un placebo ou la renonciation à un traitement ne sont autorisés que si l'on ne s'attend à aucun risque supplémentaire de dommage sérieux ou irréversible pour la personne concernée; en outre, au moins une des conditions suivantes doit être réalisée:

a. aucun traitement conforme à l'état actuel de la science n'est disponible;

b. l'utilisation d'un placebo est nécessaire pour des raisons méthodologiques impératives et scientifiques afin de constater l'efficacité ou la sécurité d'une méthode thérapeutique.

LRH art. 13 (dès 2014).

Cet article s'inspire fortement de la disposition correspondante de la DoH (version 2008).¹⁴⁹ Une différence notable se trouve dans l'alinéa b permettant l'utilisation

d'un placebo pour des «raisons méthodologiques impératives et scientifiques»: cette possibilité figure également dans la DoH, mais cette dernière précise que «le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option», une mention qui ne figure pas dans la LRH. Sans l'exigence de ce devoir de diligence et sans définition précise de ce qui est entendu par «raisons méthodologiques impératives et scientifiques», le risque existe de voir de nombreux essais cliniques de médicaments se dérouler contre des placebos, comme c'est déjà le cas aujourd'hui.¹⁵⁰

3.4.5. Résumé des différences

Entre ICH-GCP et la DoH – Au contraire de la DoH, ICH-GCP n'exige pas:	
1	de limiter les études effectuées sur des populations vulnérables aux traitements susceptibles de leur être utiles;
2	d'assurer au participant vulnérable l'accès au traitement étudié ou à d'autres soins ou bénéfices appropriés une fois l'essai terminé
3	de limiter au maximum les essais cliniques contre placebo.
Entre la loi suisse et la DoH	
1	La loi suisse (dès 2014) ne limite pas les études effectuées sur des populations vulnérables aux traitements susceptibles de leur être utiles.
2	Elle n'assure pas au participant vulnérable l'accès au traitement étudié après la fin de l'essai, mais exige la mise en place d'un système de compensation en cas de problème.
3	Elle dit également vouloir limiter les essais cliniques contre placebo, mais de manière peu contraignante.

3.5. Les différents acteurs des essais cliniques

De nombreux acteurs sont impliqués dans le déroulement d'un essai clinique et peuvent potentiellement jouer un rôle important dans le respect des normes éthiques.

3.5.1. Le promoteur de l'essai clinique

Le promoteur (le plus souvent une entreprise pharmaceutique) décide de la forme de l'essai clinique et de son application:

1. sa durée;
2. où il aura lieu et avec quels patients;
3. l'utilisation de placebo ou quel type de médicament sera administré au groupe contrôle;

4. dans quelles circonstances arrêter l'essai ou le prolonger;
5. publier ou non les résultats;
6. informer ou compenser les participants.

C'est le promoteur qui exerce une certaine pression à obtenir des résultats, rapidement, en grand nombre et si possible positifs (et avec des données «propres»).

Pour une société pharmaceutique commerciale, la motivation première à faire respecter l'éthique dans les essais cliniques qu'elle organise viendra principalement de considérations économiques. Une telle pression peut se mettre en place si les agences des médicaments commencent à exercer des contrôles accrus (voir 4.4. *Contrôles par Swissmedic lors de l'examen d'une AMM*).

3.5.2. Les commissions d'éthiques

Les commissions d'éthiques doivent contrôler un projet d'essai clinique et sa réalisation. Leur rôle sera discuté dans le point 4.2. *Contrôle par les commissions d'éthique étrangères*).

3.5.3. Médecins, chercheurs et institutions de recherche

Ils jouent un rôle crucial car ce sont eux qui, dans les faits, mènent l'étude et informent bien (ou mal) les participants.

Les chercheurs ne connaissent pas tous aussi bien les règles éthiques et peuvent agir de manière très différente. Pour Dominique Sprumont, leur responsabilité doit être également considérée¹⁵¹, qu'il s'agisse de chercheurs publics ou privés.

On peut argumenter qu'un examen des questions éthiques lors de la demande d'AMM intervient bien trop tard: les essais ont déjà eu lieu des mois, voire des années auparavant et sont le plus souvent déjà terminés. Cet argument plaide pour une intervention bien plus précoce, basée sur des contrôles lors de l'exécution de l'essai clinique. Cela demande de s'intéresser davantage aux chercheurs et aux comités d'éthique.

En Suisse, les problèmes éthiques dans la recherche médicale les plus récents ont davantage concerné les chercheurs dans le secteur public que les entreprises pharmaceutiques (voir Annexe I, *Cas de violations éthiques en Suisse*), selon Dominique Sprumont, qui déplore également une certaine baisse de l'attention portée par les chercheurs aux questions éthiques soulevées par leurs recherches.¹⁵²

Même dans le cas d'études pour le compte d'une entreprise pharmaceutique, ce seront des chercheurs travaillant le plus souvent pour des institutions publiques (dans les pays industrialisés) qui effectueront les essais cliniques. Ils ont par conséquent un rôle important à jouer pour assurer le respect des règles éthiques. La situation est

différente dans les pays du Sud, où des cliniques privées sont souvent intéressées à participer à des essais cliniques.

3.5.4. Les participants

Les participants connaissent le plus souvent très mal leurs droits et ne comprennent que partiellement les enjeux d'une participation à un essai clinique.

Des campagnes d'informations permettraient d'améliorer la situation et de les encourager à faire valoir leurs droits et à exiger la meilleure information possible au sujet des études auxquelles ils participent.

3.5.5. Les agences des médicaments

Les agences des médicaments assument la responsabilité finale. Elles peuvent jouer un rôle très important pour le respect des normes éthiques en indiquant clairement, lors de l'AMM, que le respect des standards éthiques est une condition non-négociable pour obtenir une AMM. S'il est à ce moment trop tard pour contrôler le déroulement de l'essai clinique par des inspections, l'agence des médicaments peut certainement vérifier les données transmises par les commissions d'éthique et les interroger pour tenter de vérifier les standards éthiques.

En contrôlant l'accès au marché, les agences des médicaments possèdent un instrument économique très puissant. Une sanction, un refus d'accéder au marché ou un simple retard dans la procédure d'AMM pourrait s'avérer très convaincant, car l'examen d'une AMM se fait bien après le dépôt des brevets et chaque retard pris dans la décision se chiffre en dizaines, voire en centaines de millions de dollars de perte pour le promoteur. Confrontée au risque d'un tel retard, une entreprise pharmaceutique verrait alors qu'il est dans son propre intérêt de respecter les normes éthiques internationales et prendrait les mesures adéquates pour l'assurer.

Le point central est donc l'efficacité des contrôles éthiques effectués par les autorités, ainsi que des conséquences qu'auraient des violations.

Le rôle de l'agence des médicaments helvétique Swissmedic sera discuté dans le point 4.2. *Contrôle par l'agence des médicaments étrangère lors de la demande d'essai clinique*, et dans le point 4.4. *Contrôles par Swissmedic lors de l'examen d'une AMM*).

3.5.6. Les CROs

Les entreprises pharmaceutiques ne doivent pas nécessairement organiser elles-mêmes les essais cliniques. Elles peuvent recourir à des sociétés privées, les Contract Research Organisations (CROs) qui prennent en main toute l'organisation des essais et leur gestion. Les CROs peuvent rédiger les protocoles de recherches, trouver des centres hospitaliers pour y mener les essais, recruter des

participants, contrôler le déroulement des essais et délivrer les résultats de la recherche à l'entreprise pharmaceutique commanditaire.

Le recours de plus en plus fréquent aux CROs a soulevé de vives inquiétudes¹⁵³ car elles évoluent dans un environnement législatif peu régulé dans la majorité des pays du Sud.¹⁵⁴ Elles se trouvent au centre d'un conflit d'intérêt important: elles sont censées assurer des études rigoureuses, mais risquent de perdre leurs clients (les entreprises pharmaceutiques) si elles n'arrivent à les satisfaire en fournissant des résultats positifs.

L'utilisation de CROs n'est pas forcément négative: les CROs ont aidé à faire respecter les normes techniques de ICH-GCP («clean data»)¹⁵⁵. En ce sens, il est possible d'envisager qu'elles puissent également aider à faire respecter les normes éthiques, car elles se trouvent déjà sur le terrain.

Pour autant que la pression exercée par les agences des médicaments soit suffisante, on peut imaginer qu'un cercle vertueux puisse se mettre en place: convaincues que le respect des normes éthiques apporte un avantage économique central, les entreprises pharmaceutiques

pourraient exiger des CROs le contrôle, sur place, de la manière dont s'effectue un essai clinique.

3.6. Les limites de la régulation

Des règles éthiques visant à protéger les sujets de recherche existent et figurent, explicitement ou indirectement, dans les lois de différents pays. Pourtant, des violations de ces principes continuent à survenir et ont été documentées (voir *Introduction*). En tout état de cause, disposer de règlements ne suffit pas pour s'assurer du bon respect des conventions.¹⁵⁶ Pour y arriver, il est essentiel que les promoteurs ressentent non seulement une pression morale exercée par la société civile, mais avant tout une pression économique suffisante pour les convaincre que respecter les règles éthiques est devenu crucial pour leurs affaires. Pour instaurer cette pression, il est nécessaire que des contrôles soient régulièrement effectués, et que les cas d'abus portent à conséquence: des enquêtes doivent être menées (avec pour conséquence un retard dans l'AMM), l'accès au marché refusé, et des sanctions prises.

4. Contrôles éthiques des essais cliniques

Pour s'assurer du respect des conventions éthiques, la bonne volonté et la confiance ne suffisent pas. Le contrôle – assorti de sanctions – joue un rôle déterminant.

4.1. Contrôles possibles

4.1.1. Les principales normes éthiques

Tous les essais cliniques à la base d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) déposée auprès de Swissmedic – quels que soient les pays dans lesquels ils ont été effectués – doivent respecter les normes éthiques internationales, selon Dominique Sprumont (voir *ICH-GCP implique la DoH*, p. 21).

Nous rappelons ici les principaux aspects éthiques:

1. consentement éclairé du participant;
2. considération de la vulnérabilité des participants;
3. utilisation limitée de placebo;
4. compensation financière en cas de problème et assurance pour les participants;
5. accès au traitement après l'essai (pour les populations vulnérables).

4.1.2. Situation actuelle

La figure 4 présente de manière schématique les différents acteurs intervenant dans les essais cliniques et les contrôles qu'ils peuvent effectuer.

Ces points seront discutés en détail dans les sections suivantes.

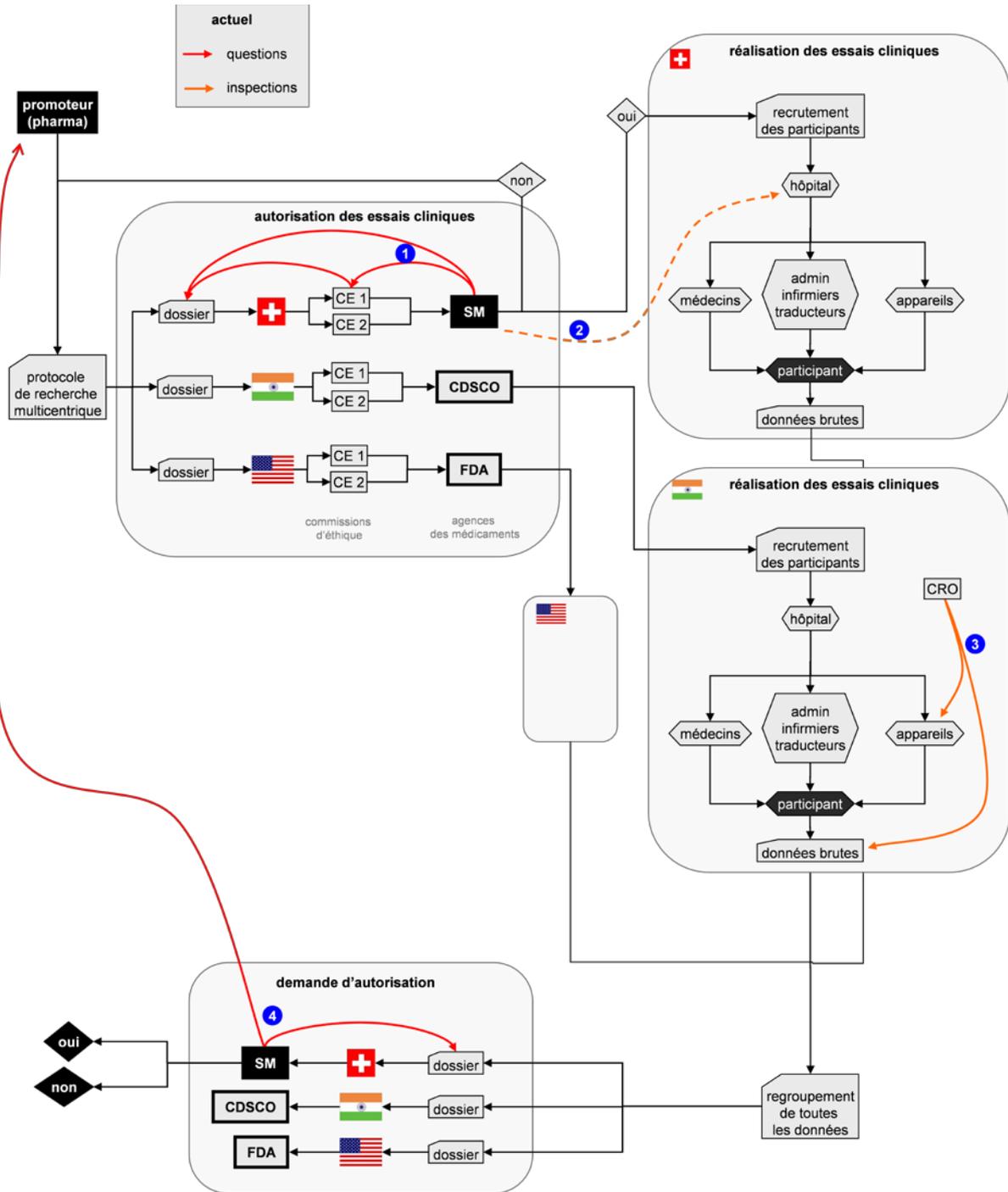
4.1.3. Plusieurs possibilités de contrôle

Les contrôles peuvent principalement se faire à trois niveaux:

1. la commission d'éthique «locale» (c'est-à-dire dans le pays où se déroule l'essai clinique) avant l'autorisation et pour toute modification conséquente de l'essai clinique;
2. l'agence des médicaments locale, lors de l'annonce d'un nouvel essai clinique;
3. l'agence des médicaments locale ou dans un pays industrialisé, lors de l'examen d'une demande d'AMM.

Avant leur déroulement, les essais cliniques doivent obtenir l'avis favorable d'une commission d'éthique locale (CE) ainsi que l'autorisation de l'agence des médicaments responsable. Dans ce cas, la procédure d'autorisation doit s'assurer que le protocole et les caractéristiques de l'essai clinique correspondent aux exigences nationales et en particulier aux normes éthiques en vigueur. Celles-ci peuvent s'inspirer des conventions éthiques internationales (ICH-GCP et DoH) ou les reprendre directement.

Lors de l'examen d'une AMM, l'agence des médicaments doit s'assurer que les données présentées proviennent d'essais cliniques qui satisfont aux conventions éthiques.



- 1 Les agences des médicaments (Swissmedic/SM, FDA, CDSCO en Inde) examinent les dossiers et posent des questions aux promoteurs. En cas de doute, elle peuvent s'adresser aux commissions d'éthique (CE) dans leur propre pays.
- 2 En Suisse, il arrive dans de rares cas que Swissmedic organise des inspections dans les centres de recherche (hôpitaux) dans lesquels se déroule un essai clinique.
- 3 Les CROs peuvent contrôler sur place l'intégrité des données brutes et les documents attestant de la bonne maintenance des appareils utilisés («clean data»).
- 4 Lors de l'examen de l'AMM, l'autorité des médicaments ne regarde en principe que le rapport soumis par le promoteur. C'est vers lui qu'elle se tourne si elle relève des points problématiques

Figure 4: parcours d'un médicament et contrôles possibles – situation actuelle

4.2. Contrôle par les commissions d'éthique étrangères

Les commissions d'éthique (CE) – Independent Ethics Committee (IEC) ou Institutional Review Board (IRB) – jugent les demandes d'essais cliniques réalisés dans les institutions dont elles sont responsables. Une recherche effectuée à l'étranger sera donc prise en charge par une commission d'éthique locale du pays concerné. Si une entreprise pharmaceutique organise un essai clinique par l'intermédiaire de chercheurs locaux (par exemple dans des pays du Sud), c'est une CE locale qui devra donc juger le projet.

Les comités d'éthique peuvent prendre des formes diverses et être régionaux ou décentralisés, étatiques ou rattachés à des institutions privées. Dans la plupart des pays de l'ex-bloc soviétique, par exemple, le traditionnel comité d'éthique centralisé rattaché au Ministère de la santé s'est récemment vu accompagné par la création des comités d'éthique décentralisés.

4.2.1. La qualité variable des commissions d'éthique locales

L'indépendance et les compétences des commissions d'éthique ont également été remises en question pour des commissions d'éthique occidentales et helvétiques^{157,158}, mais le cas des CE des pays en voie de développement est particulièrement préoccupant.^{159,160} Dans son livre de 2006, Sonia Shah dénonce le problème posé par l'absence de CE indépendantes dans les pays en développement¹⁶¹: il n'existait en 2000 aucune CE au Maroc, ni en Haïti jusqu'en 1999; le concept d'une CE non biaisée était «nouveau» en Ouganda.

Durant la dernière décennie, plusieurs pays émergents ont modifié leur législation sur les essais cliniques et exigé – notamment dans des pays où régnait jusqu'alors le « tout centralisé » – la mise en place de commissions d'éthique décentralisées. Il est cependant à craindre que, par inexpérience et manque de ressources, ces organes restent encore inopérants à l'heure actuelle ou peu indépendants.

Dans le cas d'un chercheur suisse désirant mener lui-même une recherche à l'étranger, il devrait, en principe, soumettre son projet à une CE helvétique (celle attachée à son institution), mais cette condition ne s'applique pas aux études multicentriques, menées dans plusieurs pays en même temps.¹⁶²

Certains chercheurs prennent eux-mêmes la décision de soumettre leur projet de recherche à une CE d'un pays industrialisé s'ils doutent que les CE locales puissent garantir un jugement pertinent.¹⁶³

4.2.2. Renforcement des CE locales

Des initiatives ont été mises en place afin de former les membres de CE étrangères, de les aider à acquérir des moyens et capacités plus importants, de partager les connaissances et d'uniformiser la qualité des CE autour du globe.

L'OMS a, par exemple, mis en place le projet SIDCER¹⁶⁴ (Strategic Initiative for Developing Capacity in Ethical Review), qui regroupe quatre différentes plateformes d'échanges et de capacity building: FECCIS¹⁶⁵ (Communauté des Etats Indépendants), FERCAP¹⁶⁶ (Asie et Pacifique), FLACEIS¹⁶⁷ (Amérique latine) et PABIN (Afrique). D'autres initiatives issues du milieu académique et des ONGs soutiennent la formation sur les questions éthiques.¹⁶⁸

Les agences des médicaments peuvent jouer un rôle important dans ces initiatives, en participant à ces plateformes et en soutenant l'organisation de workshops et le partage de connaissances. L'Agence française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) aurait ainsi participé à des projets visant à renforcer les capacités et les compétences des commissions d'éthique dans les pays en développement.¹⁶⁹

Pourtant, les questions d'éthique sont intrinsèquement liées à la culture, et certains spécialistes interrogés^{170,171} s'accordent à dire qu'on ne peut simplement demander à des CE du Nord de trancher à la place des CE du Sud pour des essais cliniques s'y déroulant. Il s'agit donc de mettre en place des partenariats.

Un exemple de partenariat

Le transfert de connaissances entre commissions d'éthique du Nord et du Sud peut fonctionner de manière relativement souple, comme le montre un exemple apporté par la Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), une organisation à but non lucratif qui promeut des partenariats entre industries pharmaceutiques, instituts publics et représentants de patients du Sud afin de développer de nouveaux médicaments pour des maladies tropicales négligées. Elle peut agir en tant que promoteur du médicament, auquel cas c'est elle qui demande les autorisations d'essais cliniques auprès des agences de médicaments locales.

DNDi voulait organiser des essais cliniques pour tester un traitement contre la maladie du sommeil (trypanosomiase africaine) en République démocratique du Congo.¹⁷² Les commissions d'éthique locales étant particulièrement faibles, DNDi a organisé, en février 2012, un atelier d'un jour réunissant des commissions d'éthique françaises et congolaises ainsi que des commissions plus expérimentées venant d'autres pays d'Afrique. Le but n'était pas de prendre une décision à la place de la commission congolaise, mais de favoriser les échanges de pratiques – il s'agissait d'un atelier

informel. La demande a par la suite été examinée par la commission congolaise uniquement.

La question des relations Nord-Sud

La globalisation des essais cliniques engendre des problèmes et génère des risques d'abus concrets. L'analyse de la situation reste pourtant relativement dichotomique, avec la crainte des pays industrialisés que les pays en développement ne soient pas à la hauteur pour régler ces problèmes, souligne Dominique Sprumont.¹⁷³ Mais la situation est plus subtile: «Certains membres des commissions d'éthique africaines sont mieux formés que leurs homologues occidentaux. Il existe également des problèmes en Suisse.» Il s'agit donc de se méfier d'une lecture trop simpliste.

4.2.3. Au-delà des commissions d'éthique

Les CE jouent un rôle important, mais pas unique, dans le respect des normes éthiques. Car la manière dont s'effectuent les essais cliniques dépend, dans les faits, entièrement des centres de recherches (hôpitaux et cliniques privées) qui recrutent des participants, des médecins qui effectuent les essais ainsi que des autres intervenants (personnel infirmier et administratif, traducteurs).

En principe, ce sont les CE locales qui sont responsables de s'assurer du comportement adéquat de ces intervenants. Mais si celles-ci manquent de compétence ou de capacité, il serait opportun que les agences des médicaments envisagent d'éventuels contrôles directs des centres de recherche et ceci même à l'étranger – une chose qu'elles font déjà pour les sites de production pharmaceutique.

4.2.4. Rôle actuel de Swissmedic

Relations internationales

Swissmedic collabore avec l'OMS dans un certain nombre de programmes internationaux:¹⁷⁴

1. mise sur le marché accélérée de médicaments prioritaires, en particulier dans les pays en voie de développement (Prequalification of Medicines Programme¹⁷⁵);
2. pharmacovigilance;
3. contrefaçons;
4. inspections GMP de fabricants de vaccins;
5. régulation des produits sanguins;
6. participations à des conférences des agences de régulation.

Mais il faut souligner que, de manière globale, ces programmes ne concernent pas les questions éthiques des essais cliniques.

Prise de position de Swissmedic

Dans le cadre de la préparation de ce rapport, nous avons rencontré à une reprise des responsables de Swissmedic. Lors de cette séance, les responsables de l'Institut nous ont transmis une présentation expliquant ses engagements internationaux.¹⁷⁶ Le seul programme mentionné qui soit lié à des aspects éthiques est:

7. Participation de Swissmedic au Paediatric Medicines Regulators' Network, qui regroupe 26 autorités de régulation. Parmi ses objectifs figure celui de promouvoir la conduite appropriée des essais cliniques en pédiatrie et de travailler sur les examens scientifiques et éthiques des essais cliniques.

Swissmedic ne nous a plus reçus par la suite, malgré nos demandes réitérées. Dans une réponse écrite (voir Annexe III) ses représentants ont souligné qu'ils entretiennent «des relations étroites avec des autorités étrangères et des organisations internationales» et qu'ils ont accueilli, en 2008, une conférence rassemblant les différentes agences des médicaments (International Conference for Drug Regulatory Authorities). Ces efforts semblent modestes au regard des défis importants soulevés par la globalisation des essais cliniques.

Un engagement plus important de Swissmedic?

Les problèmes posés par la qualité variable des CE locales sont bien connus et soulèvent la question de la responsabilité des agences des médicaments occidentales, qui ignorent de manière passive ce problème.

Il serait souhaitable de voir Swissmedic prendre des mesures actives de renforcement des compétences des CE locales, par exemple en participant à des programmes internationaux de formation et de renforcement des capacités ou en mettant directement en place des projets de partage de connaissances et d'expériences.

Questions :	
1	Swissmedic ne devrait-il pas participer activement aux programmes internationaux de renforcement des capacités des CE locales de type SIDCER?
2	Swissmedic pourrait-il favoriser l'organisation d'ateliers bilatéraux afin d'échanger connaissances et expériences entre CE helvétiques et locales – d'une manière similaires à celui organisé par DNDi?

4.3. Contrôle par l'agence des médicaments étrangère lors de la demande d'essai clinique

L'agence des médicaments peut autoriser ou refuser une demande d'effectuer un essai clinique uniquement dans son propre pays. En principe, les essais cliniques effectués à l'étranger ne sont pas annoncés à Swissmedic, qui n'est de toute façon pas compétent pour les autoriser. Ils seront donc autorisés (ou non) par l'agence des médicaments locale.

Ces organismes possèdent-ils le personnel suffisant pour juger les demandes d'essais cliniques et pour effectuer des contrôles? Ont-ils la même volonté que leurs homologues des pays industrialisés?

L'internationalisation des essais cliniques exige une grande coordination entre les différentes agences des médicaments. Le manque de contact entre Swissmedic et ses homologues pose la question de savoir si la confiance implicite que l'Institut témoigne à ses homologues étrangers est bien fondée. Davantage de collaboration serait utile pour échanger des informations et des expériences.

Mais espérer d'une agence étrangère des contrôles sur place peut paraître naïf. Car même en Suisse, des contrôles sur le terrain sont rares. Swissmedic n'a effectué des inspections des hôpitaux durant un essai clinique que dans de rares exceptions. Il lui est arrivé une seule fois d'interroger les participants afin d'estimer s'ils étaient bien informés^{177,178} – d'ailleurs, selon la loi, il revient à la commission d'éthique d'aller vérifier.¹⁷⁹

Cette absence de contrôle soulève des questions, car des études scientifiques ont clairement montré que la plupart des participants, même dans les pays du Nord, ne comprennent pas bien la nature de l'essai clinique, ses risques ou ses bénéfices éventuels.^{180,181}

Questions :	
1	Swissmedic peut-il continuer à se reposer uniquement et entièrement sur les autres agences des médicaments pour s'assurer de la rigueur dans la procédure d'autorisation d'essais cliniques effectués dans des pays tiers mais utilisés pour une AMM en Suisse?
2	Swissmedic entretient des contacts réguliers avec ses homologues européens et états-unis, mais pratiquement aucun avec les pays en développement ou émergents. Davantage d'échanges d'expérience avec les agences de médicaments étrangères au niveau des autorisations des essais cliniques ne seraient-ils pas bienvenus dans ce contexte globalisé?

3	Les autorités devraient-elles organiser des interviews des participants afin de s'assurer du respect du principe du consentement éclairé et encourager les commissions d'éthique à le faire – voire l'exiger? Des recherches menées pour juger de la compréhension des participants devraient-elles être encouragées par les autorités afin de mieux juger l'efficacité de l'information des participants, un aspect essentiel pour s'assurer du respect du principe de consentement éclairé?
---	---

4.4. Contrôles par Swissmedic lors de l'examen d'une AMM

C'est à ce niveau que Swissmedic pourrait probablement jouer le plus grand rôle: en considérant avec soin les aspects éthiques des essais cliniques faits à l'étranger et figurant dans une demande d'AMM déposée en Suisse.

4.4.1. L'AMM et le clean data

L'exigence du clean data

Les agences des médicaments ont exercé avec succès une grande pression au niveau des données «propres» (clean data). Ce concept fait référence à des normes précises qui réglementent de façon extrêmement rigoureuse la manière dont les données sont récoltées et enregistrées¹⁸². Les formulaires doivent être correctement remplis, l'utilisation du crayon est proscrite, les changements ou biffures doivent être justifiés, l'entretien des appareils de mesure doit être documenté, etc. Il s'agit d'exigences extrêmement procédurières.

Les agences des médicaments contrôlent ces aspects lors de l'examen d'une AMM. Dans le cas où des manquements seraient observés, les données peuvent être invalidées et une contagion est même possible, c'est-à-dire que tout un essai clinique peut se voir invalidé si une partie des données n'est pas «clean».¹⁸³

Le pouvoir des agences de médicaments

Délocaliser les essais cliniques n'était au début pas forcément toujours profitable, car des données peu «clean» pouvaient invalider des résultats et faire perdre des investissements conséquents.¹⁸⁴ Mais la pression exercée par les agences des médicaments a porté ses fruits. Selon Valérie Junod, un promoteur fera aujourd'hui tout pour assurer des données «clean» afin de minimiser les risques de problèmes avec une agence de régulation, surtout pour des essais cliniques de phase III, les plus coûteux.

Les promoteurs sous-traitent souvent l'organisation des essais cliniques à des Clinical Research Organisations (CROs), des entités privées qui ont pris des tailles

importantes. Celles-ci sont mandatées pour délivrer des données propres, et organisent elles-mêmes des audits des sites de recherche qui seront effectués par des entreprises internes ou externes aux CROs.¹⁸⁵

La pression des autorités a ainsi instauré un cercle vertueux: les promoteurs eux-mêmes désirent des données «clean», le font savoir aux CROs qui organisent des audits. Et ceci même (ou en particulier) dans le cas d'essais cliniques effectués à l'étranger.

4.4.2. L'AMM pour contrôler les aspects éthiques

En principe, Swissmedic ne peut autoriser ou refuser que les essais cliniques effectués en Suisse.

Mais la situation est plus complexe pour les essais cliniques dont les données figurent dans une demande d'AMM. La loi ne fait dans ce cas aucune distinction entre des recherches effectuées en Suisse ou à l'étranger: tous deux doivent respecter les normes éthiques internationales.

Swissmedic ne peut contrôler que les essais cliniques effectués en Suisse, mais les études réalisées à l'étranger doivent bien évidemment être conformes aux mêmes principes fondamentaux que ceux énoncés dans le droit suisse. Cela découle directement du fait que pour obtenir une AMM en Suisse, il convient de respecter le droit suisse.

Dominique Sprumont¹⁸⁶

Point à souligner :

Il n'existe aucune base légale qui puisse permettre à Swissmedic de fermer les yeux sur des violations des conventions internationales. Appliquer la loi exige donc que Swissmedic s'assure du respect des normes éthiques lors des essais cliniques présentés lors d'une demande d'AMM.

La passivité des agences des médicaments

Les violations éthiques risquent fortement de passer inaperçues lors de l'examen d'une AMM, car les agences des médicaments n'enquêtent vraisemblablement pas sur ces aspects de manière systématique. Elles ne réagissent et prennent des mesures qui si elles remarquent, par hasard, des problèmes.¹⁸⁷

Ces agences jouent donc un rôle passif et réactif, en n'intervenant que lors de violations manifestes. Elles se remettent de facto à la société civile (ONG, journalistes, associations de patients ou de chercheurs) pour enquêter sur les cas de violation et les dévoiler.

Tout grand scandale éthique est susceptible de faire réagir les agences des médicaments et de voir invalidé une partie ou l'entier des données qui auraient été obtenues en

violation des normes éthiques internationales. Les entreprises pharmaceutiques ont intérêt à éviter ce genre de grand problème, mais pas pour de petites violations éthiques.¹⁸⁸

Accords internationaux

Effectuer des contrôles exigerait de Swissmedic qu'il s'adresse aux agences de régulation locales des pays dans lesquels se sont déroulés les essais cliniques présentés lors d'une demande d'AMM, et donc d'établir des accords d'entraide internationale pour faciliter la coordination des agences de régulation et leur travail.

De tels accords existent déjà: ils permettent par exemple à une autorité de demander à des inspecteurs d'une agence étrangère d'effectuer sur place des inspections des sites de production, afin d'assurer la qualité des médicaments importés. Ces accords pourraient être étendus afin d'incorporer l'échange d'information nécessaire pour clarifier des soupçons de violations de normes éthiques.

4.4.3. Droits et devoirs de Swissmedic

Swissmedic a la compétence pour autoriser les essais uniquement effectués en Suisse, ainsi que l'obligation légale de considérer a posteriori (lors de l'examen d'une AMM) les conditions dans lesquelles se sont déroulés des essais cliniques à l'étranger. Malgré des dispositions sur les relations internationales qui permettent à Swissmedic de collaborer avec des institutions étrangères pour évaluer le respect des normes éthiques internationales, l'Institut ne le fait en pratique jamais pour des essais cliniques réalisés dans des pays en développement.

Dispositions pour les échanges d'informations

Le contrôle d'essais cliniques effectués dans le passé et à l'étranger passe par des échanges d'informations avec les autorités de régulation et éventuellement les commissions d'éthique locales.

La LPTH mentionne clairement des dispositions sur les relations internationales qui donnent à Swissmedic les compétences pour régler les questions d'échange d'informations soulevées par l'application de la loi:

1. Les services de la Confédération chargés de l'exécution de la présente loi peuvent solliciter des renseignements des autorités étrangères compétentes ou des organisations internationales.
2. Ils sont autorisés à communiquer à des autorités étrangères compétentes ou à des organisations internationales des données non confidentielles collectées en vertu de la présente loi.

3. Ils sont autorisés à communiquer à des autorités étrangères compétentes ou à des organisations internationales des données confidentielles collectées en vertu de la présente loi si cette mesure permet d'éviter de graves risques pour la santé ou de mettre au jour un trafic illégal ou d'autres infractions graves à la présente loi.

4. Ils sont autorisés à communiquer à des autorités étrangères compétentes, à leur demande, des données confidentielles collectées en vertu de la présente loi, à condition: a. que les autorités étrangères requérantes garantissent le respect de la confidentialité; b. qu'elles utilisent les données exclusivement dans le cadre d'une procédure administrative en relation avec l'exécution de dispositions relatives aux produits thérapeutiques; c. que soient communiquées uniquement des données nécessaires à l'exécution de dispositions relatives aux produits thérapeutiques; d. que ne soit divulgué aucun secret de fabrication ni aucun secret commercial, à moins que la communication de données soit indispensable pour parer à des dangers menaçant directement la santé.

5. Le Conseil fédéral peut conclure des accords internationaux sur la communication de données confidentielles à des autorités étrangères ou à des organisations internationales, pour autant que l'exécution de la présente loi l'exige.

6. Les dispositions sur l'entraide internationale en matière pénale sont réservées

LPT art. 64 «Assistance administrative internationale»

Une disposition similaire figure également dans la nouvelle LRH (dès 2014).¹⁸⁹

4.5. Actions de Swissmedic lors de l'AMM

Swissmedic dit avoir parfaitement conscience des problèmes générés par la globalisation des essais cliniques. Lors de notre rencontre¹⁹⁰ avec des responsables de l'agence, ceux-ci nous ont néanmoins confirmé qu'aucun contrôle dans des pays en développement n'est effectué, et que l'agence n'entretient aucune relation avec les intervenants locaux, ni même avec les agences de médicaments locales.

Il est impossible de contrôler sur la base d'un dossier, il faudrait être sur place pour vérifier. Il faudrait renforcer la coopération.

Françoise Jacquet, cheffe division Etudes cliniques, Swissmedic

We would not know where to start in China. Wir sind zu klein, mit unseren Partnern Informationen auszutauschen

Petra Dörr, cheffe de l'état-major, Swissmedic

Wir nehmen keine Kontakt in Indien.

Verena Henkel, cheffe adjointe division Clinical Review, Swissmedic

Swissmedic ne réalise lui-même actuellement aucune inspection des BPC [Bonnes pratiques cliniques ou ICH-GCP] à l'étranger.

Correspondance Swissmedic – Déclaration de Berne¹⁹¹

En cas de doute, Swissmedic cherche des informations supplémentaires, mais ne se tourne en pratique que vers les promoteurs¹⁹². Dans les faits, l'agence fait donc entièrement confiance aux entreprises pharmaceutiques désirant commercialiser un nouveau médicament, c'est-à-dire aux acteurs du marché qu'elle est censée réguler. Il s'agit d'une situation paradoxale qu'il faudrait changer.

Il semble clair que l'Institut devrait prendre un rôle plus actif dans ses efforts pour assurer des essais cliniques éthiques – mais cet aspect est négligé, au contraire de la question de l'intégrité des données («clean data»), qui a fini par porter ses fruits (voir 4.4.1. *L'AMM et le clean data ci-dessus*).

Dans son Reflection Paper, l'homologue européen de Swissmedic, l'EMA, a clairement signalé son intention d'empoigner ce problème et déclare explicitement vouloir «identifier les études qui peuvent donner lieu à des questionnements éthiques (par ex. autour de leur design, de l'environnement législatif local dans lequel l'essai est mené, de la vulnérabilité des sujets d'étude) et obtenir, le cas échéant, des garanties supplémentaires que ces essais ont été menés de manière éthique». ¹⁹³ Mais Swissmedic n'a pu fournir de preuve d'action concrète au-delà des principes de base. A nos questions, l'agence répète simplement ces principes et mentionne poser «des questions détaillées aux promoteurs» (voir Annexe III).

Questions :

- | | |
|---|--|
| 1 | Comment Swissmedic peut-il assurer le respect des lois (et n'autoriser des médicaments que si les essais cliniques ayant servis à l'AMM ont respecté les normes éthiques) alors que l'agence se repose uniquement sur les promoteurs pour récolter des informations supplémentaires en cas de doute? |
|---|--|

2	Comment Swissmedic peut-il assurer le respect des normes éthiques alors que l'agence n'entretient <i>aucun contact</i> avec les autorités des pays émergents dans lesquels se déroulent certains essais cliniques?
---	--

4.6. Améliorer les contrôles éthiques

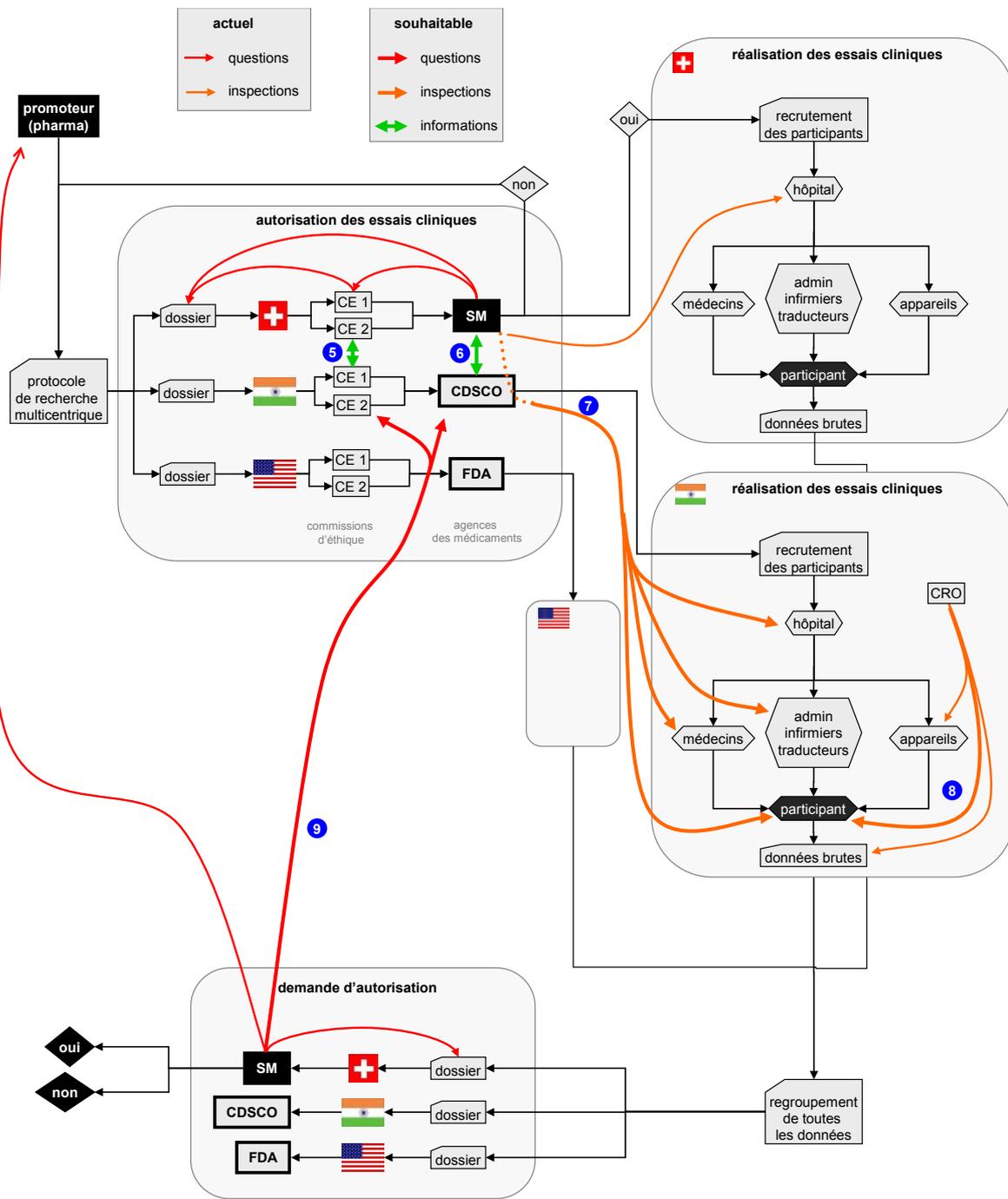
4.6.1. Contrôles éthiques supplémentaires souhaitables

Pour s'assurer du respect de normes éthiques, une agence des médicaments devrait, dans l'idéal, entretenir des relations avec les intervenants suivants afin d'être en mesure de leur demander des informations supplémentaires:

1. l'agence des médicaments locale pour demander des éclaircissements sur le dossier d'essai clinique présenté pour obtenir l'autorisation de le mener;
2. la commission d'éthique locale qui a examiné elle aussi la demande;
3. les centres d'investigation où se déroulent les essais (hôpitaux, cliniques privées) et les médecins en charge de la recherche afin de pouvoir demander des renseignements supplémentaires ou même organiser des inspections;
4. les participants aux essais (délicat d'un point de vue légal, car leur anonymat se doit d'être protégé, mais sans le moindre contact avec les participants il est impossible de s'assurer qu'ils ont bien compris le protocole ou ont été informés de leurs droits).

En pratique, l'agence devra probablement devoir adresser ses demandes à ses homologues étrangers.

Le schéma présenté dans la figure 5 résume les interventions et contrôles supplémentaires qui seraient utiles pour mieux assurer le respect des normes éthiques.



- 5 Les commissions d'éthique occidentales et locales échangent davantage d'informations et harmonisent leurs pratiques, soutenues par les organisations internationales et les agences des médicaments.
- 6 Swissmedic entretient des rapports avec ses homologues également dans les pays en voie de développement, et pas seulement en Europe ou dans les pays occidentaux.
- 7 Swissmedic encourage ses homologues locaux à effectuer des inspections lors d'essais cliniques qui pourraient servir à une demande d'AMM déposée en Suisse. En particulier, des contrôles auprès des participants sont encouragés.
- 8 La pression exercée par les agences des médicaments lors de l'AMM (ultérieure) encourage les promoteurs à exiger des CROs d'effectuer également des audits sur les questions éthiques.
- 9 En cas de doute lors de l'examen d'un AMM, Swissmedic ne se contente pas d'interroger le promoteur sur les questions éthiques mais prend directement contact avec ses homologues locaux, voire même avec les comités d'éthique locaux.

Figure 5 : Contrôles supplémentaires envisageables lors du parcours d'un médicament

4.6.2. Difficultés

Mettre en œuvre ce type de contrôles supplémentaires se heurterait sans aucun doute à des difficultés autant pratiques que de principe.

Des contrôles difficilement objectivables

Au contraire des aspects relatifs au «clean data», que l'on peut facilement documenter de manière objective, il est difficile de contrôler lors d'une demande d'AMM un aspect tel que le consentement éclairé ou la contrainte¹⁹⁴ subie par un participant qui voit dans une étude clinique la seule possibilité d'accéder à certains soins. Il est certes possible de regarder si les documents d'information ont été rédigés de manière compréhensible et dans la bonne langue, et s'ils ont bien été signés, mais il est difficile de se convaincre de la bonne (ou mauvaise) compréhension du participant.

Définir les critères

Avant de pouvoir imaginer les contrôler, il faudrait au moins spécifier les critères éthiques de manière objective et détaillée, soulève Valérie Junod.¹⁹⁵ Même le principe d'accès au traitement après l'essai clinique pour les populations vulnérables est décrit de manière peu opérationnelle dans la DoH (voir 3.4.2. *Accès au traitement après l'étude*).

Intérêt manquant en Suisse

Les autorités suisses et Swissmedic semblent peu s'inquiéter du manque de compréhension des participants à des essais cliniques en Suisse.¹⁹⁶ On peut se demander si l'Institut serait prêt à s'intéresser aux participants d'études réalisées à l'étranger.

Difficultés de la FDA

Malgré son budget de 4,4 milliards de dollars et ses 9'300 employés, la FDA elle-même n'effectue vraisemblablement pas le genre de contrôles suggérés ci-dessus.¹⁹⁷ Comment donc espérer que Swissmedic et ses quelque 400 employés puissent être en mesure de les mener?

Nouvelle loi LRH

La nouvelle Loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH) risque de réduire les compétences de Swissmedic en matière d'éthique (voir aussi 3.3.1. *Une nouvelle législation : la LRH*).¹⁹⁸ Mais Swissmedic continuera à être la porte d'entrée pour ces essais menés à l'étranger et servant à une demande d'AMM en Suisse. Un mécanisme de contrôle éthique (ou au minimum de mise en attente en cas de suspicion de violation éthique) reste donc nécessaire au niveau de l'Institut. Avec la mise en place de nouveaux mécanismes sous la LRH, dont un probable organe de coordination au niveau de l'OFSP, la nouvelle coexistence

LPT/ LRH peut aussi ouvrir de nouveaux champs de collaboration entre les institutions concernées.

4.6.3. Recommandations

Malgré ces difficultés, une série d'actions pourraient permettre aux agences des médicaments de s'assurer du respect des normes éthiques lors de la réalisation d'essais cliniques qui seront ultérieurement présentés dans une demande d'AMM.

L'idée n'est bien entendu pas d'effectuer des contrôles systématiques de tous les essais cliniques, mais davantage de mettre au point les moyens d'identifier ceux qui, potentiellement, pourraient avoir été accompagnés de violations éthiques et d'effectuer des contrôles ponctuels qui auraient un effet dissuasif.

Recommandations :	
1	Les agences des médicaments des pays industrialisés, les gouvernements et les organisations internationales soutiennent la création, le maintien, l'essor et la formation des commissions d'éthique dans les pays en développement. Les commissions d'éthique du Nord partagent leurs connaissances avec leurs homologues locaux.
2	Les agences des médicaments des pays industrialisés encouragent de manière systématique les agences du médicament locales à effectuer des inspections des essais cliniques pour contrôler les critères éthiques, en enquêtant auprès des hôpitaux, des médecins, du personnel administratif et des participants eux-mêmes.
3	Lors de l'AMM, les agences des médicaments des pays industrialisés contrôlent des documents fournis sur les questions éthiques avec une attention au moins aussi grande que celle accordée aux questions de «propreté» des données («clean data»).
4	Les agences abordent les questions éthiques non pas (seulement) auprès du promoteur, mais aussi avec les agences des médicaments locales qui ont autorisé les essais cliniques. Si nécessaire, elles leur demandent de se renseigner auprès des CROs, de la commission d'éthique ayant autorisé les essais, du centre de recherche où s'est effectué l'essai, voire même auprès des participants eux-mêmes. Si nécessaire, l'agence nationale ou un autre organe compétent prend directement contact avec la commission d'éthique locale.

5	Justifiées pour s'assurer du respect des normes éthiques internationales, des enquêtes supplémentaires pourraient retarder la mise sur le marché d'un médicament, ce qui constitue une pression économique importante pour les entreprises pharmaceutiques.
6	Les agences augmentent la pression afin de motiver les promoteurs (et ainsi les CROs) à accorder autant d'importance aux aspects éthiques qu'au «clean data». En plus des contrôles sur le «clean data», les CROs effectueront alors également des contrôles des questions éthiques.
7	Les autorités encouragent des recherches sur le consentement éclairé des participants afin d'établir si les moyens de communication généralement utilisés (documents écrits et formulaires) sont efficaces et permettent aux participants de donner un consentement qui soit vraiment «éclairé».

5. Conflits d'intérêts et transparence

5.1. Introduction

Le public s'attend à ce que l'ensemble des choix de l'administration soit guidé par l'intérêt public prépondérant, les décisions devant être le fruit de la pesée attentive des différents intérêts légitimes en jeu. Pour que cette pesée soit faite de manière objective, il est indispensable que l'administration soit – et apparaisse – indépendante.

Les conflits d'intérêts dans l'administration, en particulier à l'OFSP¹⁹⁹

L'indépendance de Swissmedic dans ses décisions (autorisation de mise sur le marché, d'un essai clinique ou de production) est un aspect crucial pour assurer que les activités de l'industrie pharmaceutique respectent les intérêts de la population de manière adéquate. Mais quatre risques de conflits aisément identifiables peuvent affaiblir cette indépendance et ternir son image:

1. Le mandat de Swissmedic consiste à servir deux maîtres: l'industrie que l'Institut doit réguler de manière efficace et légère ainsi que la population qu'il doit protéger.
2. La contribution financière importante de l'industrie au financement de Swissmedic crée une situation de dépendance.
3. Le personnel de Swissmedic entretient des rapports étroits avec l'industrie (problème des «portes tournantes»).
4. Les membres des comités d'experts entretiennent souvent des rapports étroits avec l'industrie.

5.2. Une industrie régulée ou cliente?

Les émoluments provenant de l'industrie couvrent 80% du budget de Swissmedic et placent l'autorité de surveillance dans une situation de dépendance financière importante. S'il paraît sensé de faire payer à l'industrie les frais occasionnés par les procédures nécessaires pour assurer sa régulation, cette pratique peut brouiller les frontières entre une industrie régulée et un client qui paie pour un service.

Ce mode de financement peut susciter des conflits d'intérêts. Tout d'abord, il crée l'impression – aussi bien dans le public et chez les fonctionnaires qu'après des entreprises soumises à l'émolument – que celui qui paie, ici l'industrie, doit être traité comme le client. Or, l'industrie n'est pas le client, mais au contraire le secteur régulé en raison des

risques pour la sécurité qu'impliquent ses produits. Néanmoins, Swissmedic commet parfois cette erreur: plusieurs de ses rapports annuels évoquent l'industrie pharmaceutique comme un client, voire même comme un «client prioritaire». Le financement par émoluments présente également le risque d'un budget fluctuant d'année en année, puisque dépendant du nombre de dossiers sujets à émoluments. Enfin, pour maintenir son équilibre budgétaire, il peut amener l'Institut à économiser sur certaines prestations importantes, mais insuffisamment dotées.

Les conflits d'intérêts dans l'administration, en particulier à l'OFSP²⁰⁰

Il existe un conflit d'intérêts potentiel en relation avec le mode de financement de Swissmedic qui repose en grande partie sur les émoluments payés par l'industrie, notamment en lien avec les autorisations de mise sur le marché. Cela crée un risque de dépendance de l'administration vis-à-vis des administrés qu'il a pour tâche de surveiller. Alors que les frais de Swissmedic sont principalement liés au personnel, nombreux et hautement qualifié, sa marge de manœuvre par rapport à l'industrie s'avère partiellement réduite. Ce phénomène est encore accru par le fait qu'un pourcentage important des collaborateurs de Swissmedic provient de l'industrie, respectivement retourne travailler dans le secteur privé après un passage à Swissmedic.

Dominique Sprumont²⁰¹

5.2.1. Situation en Europe

La situation européenne est similaire à la Suisse: les émoluments reçus par l'EMA correspondent à 76% de ses revenus.²⁰²

Les agences de régulation nationales des différents pays européens peuvent se trouver en compétition et être tentées d'assouplir leurs critères afin d'éviter qu'une entreprise pharmaceutique (un «client») ne soit tenté de changer de pays afin de trouver une agence moins exigeante qui lui ouvrirait, au final, également le marché européen.²⁰³ Le nouveau règlement européen sur les essais cliniques, actuellement en discussion au Parlement européen, vise à harmoniser les procédures pour aborder le problème. L'EMA (l'autorité de régulation des médicaments) est également en train de prendre le pas sur les agences du médicament nationales; la plupart des AMM passent

maintenant par l'EMA qui avec une seule procédure donne accès à l'ensemble du marché européen.

5.2.2. Situation aux Etats-Unis

En comparaison avec Swissmedic, les émoluments de l'industrie ne contribuaient qu'à un tiers du budget de la FDA depuis 2007 (Barack Obama a déclaré en 2012 vouloir augmenter cette part à 45%).²⁰⁴

Ce problème est clairement reconnu aux Etats-Unis, comme le dénonçait par exemple l'ONG Public Citizen en 2007.²⁰⁵

So in many ways, the FDA started looking upon the industry as their client, instead of the public and the public health, which should be the client.

Sydney Wolfe (Public Citizen)²⁰⁶

Ceci bien que la contribution de l'industrie au budget de la FDA soit deux fois moindre que dans le cas de Swissmedic.

5.2.3. Une plus grande indépendance financière?

Swissmedic dit désirer augmenter le prix des émoluments afin de disposer des ressources supplémentaires nécessaires pour être en mesure d'exécuter ses tâches, en particulier améliorer sa collaboration avec l'UE et l'Agence européenne des médicaments (EMA). Cette évolution augmenterait encore la part du budget de Swissmedic couverte par l'industrie.

Mais une séparation plus claire entre l'industrie et Swissmedic pourrait être achevée en découplant davantage la dépendance financière directe de l'Institut. Au niveau politique, une décision pourrait être prise pour augmenter la part du financement public de Swissmedic et renforcer ainsi son indépendance.

Cependant, il paraît également normal de faire supporter par l'industrie les coûts de sa régulation, et non pas de la reporter sur les citoyens via l'impôt. Une possibilité serait de découpler le paiement de l'industrie des services rendus par Swissmedic, en établissant, par exemple, une contribution proportionnelle au chiffre d'affaires réalisé en Suisse et non pas aux demandes d'autorisation déposées auprès de l'agence de régulation.

5.3. Le problème du «pantouflage» (revolving doors)

Une deuxième question générée par la proximité des rapports entre industrie régulée et instance régulatrice est celui de «pantouflage» («revolving doors» ou «portes-tournantes»): des anciens cadres des agences des médicaments vont travailler directement ou indirectement (via des services de conseil) pour l'industrie régulée. La situation inverse peut également se présenter («reverse revolving doors»): des employés de l'industrie

pharmaceutique sont recrutés pour venir travailler dans une agence régulatrice.

Le caractère quasi commercial des relations entre Swissmedic et l'industrie relevé plus haut (section 5.2) encourage des rencontres privilégiées entre des personnes actives dans les deux domaines et facilite le passage professionnel de l'un à l'autre.

Swissmedic souffre des mêmes défauts que la plupart des agences de contrôle des médicaments dans le monde. Swissmedic se trouve confronté à une législation qui lui impose un mandat avec une structure de financement qui fait qu'elle se retrouve assez souvent à devoir fonctionner avec un système de portes-tournantes (revolving doors), où les experts qui travaillent pour Swissmedic proviennent de l'industrie et dans laquelle il est fréquent qu'ils retournent travailler après quelques mois ou quelques années passées dans l'administration.

Dominique Sprumont²⁰⁷

Le pantouflage crée des situations de conflits d'intérêts. Une fois dans l'industrie, des anciens responsables d'administrations publiques ou d'autorités régulatrices sont en mesure de faire bénéficier (consciemment ou inconsciemment) leur nouvel employeur de leur connaissance des rouages de l'administration voire même de secrets industriels liés aux procédures concernant des entreprises concurrentes. Il crée également le risque qu'un officiel encore en fonction dans une agence de régulation et qui vise un nouvel emploi dans une entreprise agisse de manière plus complaisante avec elle.

Such job moves create conflicts of interest, and allow officials to potentially abuse their inside knowledge of European decision-making and their access to former colleagues for the benefit of their new corporate employers or clients. There is also risk that the prospect of going through the revolving door could influence officials while in public office, leading them to act, not in the public interest, but in the interest of future employers or clients.

Block the revolving door²⁰⁸

Dans le cas inverse (reverse revolving doors), une personne active dans l'industrie régulée prend une position dans une autorité régulatrice. Cette situation génère le risque qu'un sentiment de loyauté envers l'ancien employeur n'influence les décisions prises lors de ses activités pour l'autorité de régulation.

5.3.1. Les portes-tournantes chez Swissmedic

Les cas de portes-tournantes sont fréquents chez Swissmedic:

1. Après avoir démissionné suite au scandale VanTX (voir Annexe I), quatre juristes de Swissmedic ont fondé Pharmalex, une entreprise de conseil sur le droit des produits thérapeutiques qui représentent souvent les parties en litige avec Swissmedic.²⁰⁹
2. Après sa démission en 2003, le premier directeur de Swissmedic, Hans Stocker a travaillé pour Cytos Biotherapeutics, une entreprise active dans le domaine de la fabrication et des licences pharmaceutiques, avant de devenir consultant indépendant.²¹⁰
3. Avant de devenir le troisième directeur de Swissmedic, Franz Schneller était directeur de la filiale suisse du groupe pharmaceutique Lundbeck.²¹¹ Après sa démission en 2006, il est devenu consultant dans la branche de la santé.
4. Avant d'être recruté, l'actuel directeur Jürg Schnetzer travaillait comme spécialiste du droit de la santé et des technologies médicales pour l'entreprise de conseil Markwalder & Partner.²¹²

5.3.2. Situation en Europe, aux Etats-Unis et en Suisse

Autant l'UE²¹³ que les Etats-Unis²¹⁴ ont mis en place des règles strictes afin d'aborder la question des «revolving doors». Des règlements interdisent par exemple le passage entre industrie et administration pendant une certaine durée ou exigent d'informer ses supérieurs et de leur demander une autorisation avant de prendre une fonction dans le privé.

Au contraire, la Suisse n'a mis en place aucune législation pour aborder ces questions.

Ainsi, la Suisse a choisi de ne pas légiférer sur l'embauche comme fonctionnaire d'une partie qui a été employée dans le privé, ni sur la situation inverse – et souvent plus problématique – de l'embauche dans le privé d'une personne qui a été employée dans la fonction publique (en anglais "revolving door policies"). Les clauses d'interdiction concurrence (limitée dans le temps), fréquentes dans le secteur privé, sont inconnues du secteur public. Les règles sur le secret permettent seulement de sanctionner les abus les plus sérieux. Elles n'interdisent pas forcément l'exploitation du réseau de contacts (notamment le lobbying). Au demeurant, ce genre de conduite n'est pas forcément perçu négativement.

Les conflits d'intérêts dans l'administration, en particulier à l'OFSP²¹⁵

Exemples européens

Même lorsque les règlements contre les portes-tournantes existent, ils ne sont pas toujours respectés ou appliqués de manière stricte. Malgré des règlements européens très clairs²¹⁶, l'ONG ALTER-EU (qui mène une campagne pour mettre fin aux cas de «revolving doors») donne 16 exemples.²¹⁷ La pression exercée par la société civile peut s'avérer efficace pour assurer leur application, comme le montre le cas de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) en 2011, dans lequel le Médiateur européen avait donné suite à une réclamation d'une ONG pour demander un renforcement des procédures.²¹⁸

L'un des cas ayant fait le plus de bruit est celui de l'ancien directeur de l'EMA, Thomas Lonngren.

Peu après avoir quitté son poste de directeur de l'EMA, qu'il avait occupé pendant dix ans, Thomas Lonngren annonce à l'EMA fin 2010 qu'il travaillerait comme consultant indépendant pour la pharma dès le 1^{er} janvier 2011. L'EMA répond qu'elle n'a «aucune objection à ces activités en regard de [son] assurance qu'elles ne génèrent aucun conflit d'intérêt et respectent le code de conduite».

Des ONG, deux membres du parlement européen et la presse expriment alors leur inquiétude que l'EMA n'aurait pas correctement suivi les procédures qui régulent les activités des employés de l'UE. Après avoir mené une enquête sur les activités de Thomas Lonngren, l'EMA déclare en février 2011 que les activités de Thomas Lonngren ne posent pas de risques de conflit d'intérêt mais qu'elle restreindrait ses activités pendant une période de deux ans et interdirait en particulier toute position de consultant ou de manager dans lesquelles il pourrait conseiller sur des domaines liés aux activités de l'EMA.

Adapté de Pharmatimes, 2011²¹⁹

Pour l'ONG ALTER-EU, l'EMA aurait dû mener une enquête approfondie des activités envisagées par Thomas Lonngren dès sa première demande, et non pas uniquement ultérieurement et sur pression des médias.²²⁰ Pour ALTER-EU, le ton d'un email envoyé à Thomas Lonngren par le nouveau directeur de l'EMA Andreas Pott est inapproprié et démontre des rapports trop collégiaux.²²¹ De la même manière que des rapports proches entre l'industrie régulée et son régulateur peuvent ternir l'image d'indépendance, un rapport trop proche entre une personne demandant une autorisation (ici, l'ancien directeur) et celle qui doit juger sa

requête (ici, le nouveau directeur) peut également poser problème.

5.4. L'indépendance du comité d'experts

Comme toute autorité de surveillance ou de décision, Swissmedic se doit d'avoir une image d'indépendance irréprochable pour éviter tout soupçon que ses décisions puissent être biaisées. L'indépendance du comité d'experts – dont l'avis joue un rôle très important dans les autorisations de mise sur le marché – revêt une importance cruciale.

5.4.1. Enquête de la RTS en 2011 et réaction de Swissmedic

En juin 2011, une enquête de la RTS²²² dénonce des intérêts croisés entre les experts externes faisant partie des Swissmedic Medicines Expert Committees et l'industrie pharmaceutique. Elle affirme que «plus des deux tiers des experts consultés par Swissmedic lors de l'introduction de nouveaux médicaments sur le marché suisse ont des liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique»²²³. En ayant analysé les déclarations des conflits d'intérêts obtenus grâce à la Loi sur la transparence, les journalistes concluent:

1. 25 des 38 experts ayant rempli leur déclaration d'intérêts (sur les 40 experts du HMEC) mentionnent des liens avec l'industrie pharmaceutique (66%).
2. Les liens consistent principalement en des mandats d'expertise, de conseil ou d'administrateur auprès d'entreprises pharmaceutiques ainsi que le financement de recherches par le secteur privé.
3. Dans sept cas au moins (23%), des experts déclarent posséder des actions de firmes pharmaceutiques dont Novartis, Roche, GSK ou encore Merck.

Une autre critique concerne la lisibilité des déclarations (souvent écrites à la main) ainsi que leur manque de clarté (les montants des liens financiers ne figurent pas).

Cette enquête a déclenché des réactions dans la sphère politique.²²⁴ Le 2 janvier 2012, Swissmedic a annoncé un remaniement du code des membres des SMEC.²²⁵ Les nouveautés concernent principalement les points suivants:

1. Les déclarations d'intérêts sont rendues publiques sur le site internet.²²⁶
2. Elles ne sont plus remplies à la main ou à la machine à écrire mais par ordinateur.
3. Les formulaires sont légèrement clarifiés.²²⁷

5.4.2. Le règlement des conflits d'intérêts

Les intérêts devant obligatoirement être déclarés sont:²²⁸

1. les investissements dans l'industrie pharmaceutique;²²⁹
2. les activités pour l'industrie pharmaceutique (dans les cinq années précédentes);²³⁰
3. le financement par l'industrie pharmaceutique de recherches, de postes d'assistants, de bourses ainsi que des activités de sponsoring (dans les cinq années précédentes).

Certains intérêts sont jugés incompatibles avec la fonction de membre ordinaire des SMEC (pour les membres extraordinaires, seulement les points 4. et 5.):

4. les contrats de travail conclus ou envisagés avec une entreprise pharmaceutique;
5. toute participation effective ou envisagée dans un organe de direction ou de surveillance, en particulier un conseil d'administration;
6. des activités de consultant avec des entreprises, notamment en qualité de membre d'un comité consultatif ou d'un organe similaire;
7. des intérêts financiers importants (participation d'une valeur fiscale > 50'000 CHF et/ou parts >3% des droits de vote) dans des placements financiers dans des entreprises détenus par un membre.

Se rajoutent encore des interdictions ponctuelles liées à l'évaluation d'un produit thérapeutique:

8. être employé chez le requérant;
9. avoir des intérêts financiers importants dans l'entreprise du requérant (voir point 7. ci-dessus);
10. posséder des droits de brevets sur le produit;
11. être ou avoir été «principal investigator» (PI) dans une étude portant sur le produit.

5.4.3. Cas notables

Françoise Brunner-Ferber

L'experte du HMEC Françoise Brunner-Ferber est directrice de Brunner Naga Life Science Consulting (Pfaeffikon, ZH). Fondée en 2001, la société offre des conseils stratégiques dans le domaine du développement de médicaments et d'approches thérapeutiques – en particulier des conseils pour les protocoles et les rapports d'études cliniques en phase I et IIa²³¹. L'entreprise aide également à l'évaluation des dossiers de licence²³². Françoise Brunner-Ferber déclare avoir effectué des mandats de consulting pour 9 entreprises (plus un centre de recherche

universitaire) depuis 2006. A fin 2011, trois mandats encore en cours portaient sur les activités suivantes:

1. «Consulting» pour Advicenne Pharma (France), depuis juin 2007;
2. «Non-clinical strategy and logistics» pour Chiesi Farmaceutici (Italie), depuis novembre 2009;
3. «Scientific Coordinator for analytics, non-clinical programme and Phase I. Non-clinical and clinical strategy. Logistics for non-clinical programme and Phase I.» Mylan (Suisse), depuis février 2010.

Depuis octobre 2008, Françoise Brunner-Ferber siège également dans le Advisory Board de Advicenne Pharma pour l'activité «formulation and development strategy», et détient des actions dépassant CHF 50'000 ou 3% de droits de votes.

Jürg Messerli

L'expert Jürg Messerli (Leitender Arzt Augenklinik, Universitätsspital Basel) indiquait, sur sa déclaration du 26 août 2009 dévoilée par l'émission Temps Présent, posséder des actions Roche valant CHF 316'688 et Novartis valant CHF 109'710, ce qui n'apparaît plus dans les nouveaux formulaires qui pourtant exigent d'indiquer des intérêts financiers dépassant CHF 50'000. Nous ne savons pas si Jürg Messerli a simplement vendu ses actions ou non.

5.5. Transparence

5.5.1. Information du public et rapport de confiance

L'information envers l'extérieur (public, politiciens, journalistes) constitue un aspect crucial des tâches de Swissmedic, qui doit pouvoir convaincre de son indépendance et de son professionnalisme. Elle figure d'ailleurs parmi ses tâches.²³³

Swissmedic informe déjà le public via son site internet et ses newsletters sur:

1. les autorisations d'exploitation pour les fabricants de produits thérapeutiques et ses éventuelles suspensions;
2. les AMM délivrées et retirées;
3. les modifications des indications ou de dosage;
4. les retraits de produit thérapeutiques ou de lots de médicaments (p.ex. annoncés par un fabricant);
5. les directives de Swissmedic concernant la publicité de produits thérapeutiques;
6. les informations générales sur la sécurité des produits thérapeutiques;
7. les déclarations de conflits d'intérêt du SMEC (depuis 2012).

Cependant, des informations importantes manquent encore pour pouvoir s'assurer de la qualité du travail de Swissmedic et du respect des lois en vigueur:

8. les chiffres sur les demandes d'autorisation d'essais cliniques en Suisse, y compris le nombre de refus;
9. les raisons d'un éventuel refus;
10. les chiffres sur les demandes d'autorisation de mise sur le marché y compris le nombre de refus;
11. les raisons avancées par les comités d'experts pour accepter ou refuser une AMM, y compris les aspects éthiques;
12. des procès verbaux des séances des comités d'experts;
13. les essais cliniques qui ont servi de base à la demande d'AMM.

5.5.2. L'importance des registres d'essais cliniques

Tenir un registre des essais clinique est un pas crucial pour faciliter le travail de chercheurs indépendants qui veulent effectuer leurs propres méta-analyses sur l'efficacité ou la sécurité d'un médicament. Cette information est également importante pour des ONG et des journalistes pour informer le public sur les recherches qui se font en Suisse et ailleurs.

Il est crucial de connaître tous les essais réalisés pour juger de l'efficacité d'un médicament, car les articles scientifiques publiés dans des revues de recherche ne relatent le plus souvent que des résultats positifs, les données négatives pouvant simplement être laissées de côté (biais de publication). Cet effet est bien connu, mais rend une évaluation objective de l'efficacité et de la sûreté d'un médicament impossible pour les chercheurs.

Des promesses non tenues

Même les agences des médicaments sont confrontées à ce problème. Si, en principe, une entreprise pharmaceutique n'a pas le droit de cacher des résultats, il est difficile de le contrôler – à moins que tout essai clinique doive au préalable avoir été notifié dans un registre. Et malgré des efforts et des promesses, la situation reste peu satisfaisante.

Les grands journaux médicaux s'étaient engagés à ne publier que des articles basés sur des essais cliniques déclarés, mais n'ont pas tenu parole.²³⁴ Les agences des médicaments comme la FDA s'étaient engagées à n'autoriser que des médicaments basés sur des essais cliniques déclarés, mais les registres n'ont pas toujours été correctement utilisés.²³⁵ Certaines compagnies pharmaceutiques ont elles-mêmes déclaré annoncer de manière systématique leurs essais cliniques dans des registres de type Clinicaltrials.gov²³⁶, mais refusent d'ouvrir leurs données.²³⁷

Un registre complet

Un registre complet ne contiendrait pas seulement les essais cliniques réalisés en Suisse (avant le début d'une recherche), mais également tous les essais (effectués en partie à l'étranger) dont les résultats sont utilisés pour déposer une AMM une fois la recherche terminée. Ce dernier point est crucial pour pouvoir faire le lien entre une AMM jugée en Suisse et un essai clinique effectué à l'étranger, et pour revenir, a posteriori, sur les questions éthiques soulevées par l'essai clinique.

Des registres internationaux existent²³⁸ et Swissmedic se réfère à eux, mais leur utilisation s'avère en pratique très difficile. Par exemple, retrouver les essais cliniques qui ont été utilisés lors de l'examen d'une AMM est un exercice laborieux.

Swissmedic avait développé un projet de registre des essais cliniques, sans rencontrer d'opposition majeure ou essentielle de la part de l'industrie pharmaceutique, mais ce projet n'a pas été poursuivi à cause de l'effort en temps et en personnel qu'il exigerait.²³⁹ L'agence déclare²⁴⁰ que l'OFSP tiendra dès 2014 un registre de toutes les études réalisées en Suisse – ce qui ne résout pas la question des essais cliniques effectués à l'étranger et utilisés dans une demande d'AMM déposée en Suisse. La LRH (en vigueur dès 2014) prévoit effectivement la mise en place d'un tel registre en Suisse²⁴¹; les premières versions des ordonnances relatives, qui ont fait l'objet d'une procédure d'audition en 2012, laissent cependant penser que les données qui seront rendues publiques dans le registre seront limitées.²⁴²

Plusieurs campagnes²⁴³ à l'échelle européenne exigent que toutes les données des essais cliniques – et pas seulement un résumé comme c'est le cas actuellement sur les différents registres publics existants – deviennent accessibles. De telles informations comprennent ainsi le rapport d'essai clinique ainsi que toutes les données anonymisées des patients (qu'on appelle communément «raw data»). De son côté l'EMA a annoncé vouloir rendre public, une fois la décision d'AMM tombée, toutes les données à sa disposition.^{244,245} Des compagnies pharmaceutiques ont récemment déclaré vouloir élargir l'accès à leurs données – mais à des conditions restrictives.²⁴⁶

Autorisation de mise sur le marché

Publier les raisons avancées par les experts lors des examens d'une AMM (comme le fait l'EMA avec les European Public Assessment Reports ou EPAR²⁴⁷) augmenterait la confiance du public envers Swissmedic et permettrait de

mieux contrôler si des aspects éthiques (par exemple liés à des essais cliniques effectués à l'étranger) ont été pris en compte ou contrôlés.

Publier des résumés des séances des experts, comme le fait déjà l'EMA²⁴⁸, faciliterait la lutte contre les risques de conflit d'intérêts et faciliterait une dynamique de groupe plus propice à des discussions critiques.

5.5.3. Secrets industriels et loi sur la transparence

La loi protège les secrets industriels et n'autorise vraisemblablement pas Swissmedic à communiquer certaines informations.²⁴⁹ Pourtant, la loi sur la transparence de 2004 (LTrans) devrait permettre aux citoyens de prendre connaissance des raisons derrière les décisions administratives.

Swissmedic se trouve ainsi confrontée à deux exigences contradictoires: informer les citoyens et protéger les secrets industriels. Selon Dominique Sprumont, seule une décision judiciaire pourrait débloquer cette situation, en tranchant clairement quel devoir est supérieur.²⁵⁰

On peut noter que la situation a évolué dans l'Union européenne. Suite au refus de l'EMA d'accéder à une demande d'information détaillée sur les effets indésirables graves suspectés du Roacutane (un médicament anti-acné de Roche controversé) déposée par un citoyen, le Médiateur européen a recommandé à l'EMA de divulguer ces informations, ce que l'Agence a fait.²⁵¹ Dans un autre cas similaire concernant un médicament contre l'obésité, le Médiateur européen a estimé que l'EMA n'avait pas lieu d'invoquer un quelconque secret commercial pour refuser l'accès aux données.²⁵²

La situation pourrait évoluer en Suisse. Une demande appuyée sur la loi sur la transparence a été envoyée à Swissmedic pour dévoiler des détails concernant une décision d'autorisation de mise sur le marché. Swissmedic l'a partiellement refusée et des recours aux tribunaux ont été déposés. Cette procédure judiciaire dure depuis des années, mais pourrait aboutir au constat que les données requises relatives aux essais cliniques ne sont pas secrètes (c'est-à-dire protégées par un secret d'affaires au sens de la LTrans).²⁵³

Commissions d'éthique

Les commissions d'éthique ne publient pas non plus d'informations détaillées sur les essais qu'elles ont autorisés ou refusés²⁵⁴, ce qui accentue encore l'opacité entourant la manière dont s'effectue la recherche médicale.

5.6. Recommandations

Recommandations :	
1	Le problème du pantouflage («revolving doors») ne concerne pas que Swissmedic, mais l'ensemble de la fonction publique. Une adaptation de la Loi sur le personnel de la Confédération (LPers) serait nécessaire pour que la Suisse se dote d'instruments capables d'agir sur cette question, à l'instar de l'UE et des Etats-Unis.
2	Une plus grande transparence serait souhaitable pour décrire les raisons amenant Swissmedic à refuser ou accepter une demande d'essai clinique ou d'AMM. Elle permettrait à la société civile de juger la rigueur avec laquelle les règles sont appliquées et se rendre compte si des abus éthiques pourraient avoir pris place lors d'essais cliniques utilisés pour une AMM helvétique.
3	Cette transparence aiderait également à renforcer l'image d'indépendance de l'agence de régulation et pousserait les experts à tout faire pour être perçus comme indépendants.
4	La tenue d'un registre des essais cliniques par les autorités ²⁵⁵ sur toutes les études réalisées en Suisse ainsi que toutes les études (en Suisse ou à l'étranger) accompagnant une demande d'AMM sera nécessaire afin de garantir la possibilité d'une vérification de l'efficacité du traitement et des effets secondaires par la communauté scientifique ainsi que le contrôle des aspects éthiques par la société civile. L'information ne devra pas se limiter à un résumé de l'essai, mais comprendre l'ensemble de la documentation (protocoles de recherche, rapports d'essais cliniques, données anonymisées des patients) – comme cela est actuellement en discussion au sein de l'UE.
5	Une décision d'un tribunal administratif est nécessaire pour faire pencher la balance du côté de la loi sur la transparence face au secret industriel. Sinon, une intervention au niveau politique serait nécessaire. ²⁵⁶

Conclusions

Tout comme les autres agences des médicaments des pays industrialisés, Swissmedic ne peut pas ignorer les violations éthiques pouvant survenir, et qui surviennent, lors des essais cliniques effectués dans d'autres pays et qui servent à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché helvétique. La loi est claire à ce sujet.

Pourtant, les contrôles effectués par Swissmedic apparaissent insuffisants, voire même inexistantes. En cas de doute, Swissmedic ne se tourne que vers le promoteur du médicament, qui n'a bien entendu aucun intérêt à enquêter sur les éventuels manquements aux règles éthiques survenus durant ses propres essais cliniques. Swissmedic n'entretient strictement aucun contact avec ses homologues indiens ou chinois. Selon ses responsables, l'Institut «ne saurait même pas où commencer» pour les contacter.

L'Union européenne travaille sur ces questions, en particulier l'EMA, qui mentionne explicitement les aspects éthiques et propose d'intégrer des normes équivalentes à celles de la Déclaration d'Helsinki dans sa version de 2008, en particulier afin de réguler les questions des populations vulnérables, de l'accès au traitement après-essai ainsi que l'utilisation d'études contre placebo. A l'opposé, Swissmedic fait preuve d'une passivité étonnante et semble peu enclin à empoigner le problème.

L'entrée en vigueur de la LRH début 2014 ne semble pas pouvoir régler ces problèmes et soulève d'autres inquiétudes. En particulier, elle dissocie aspects éthiques et scientifiques, ce qui fait craindre qu'elle puisse encore éloigner davantage de Swissmedic la responsabilité de contrôler les aspects éthiques des essais cliniques servant à l'AMM de médicaments en Suisse.

Qui aurait alors la responsabilité, en Suisse, de contrôler le respect de ces normes éthiques? On peut imaginer que Swissmedic notifie les cas suspects à un organe extérieur chargé d'analyser la présence de violations éthiques et leur gravité. Cet organe pourrait fonctionner de manière similaire aux Swissmedic Medicines Expert Committees, qui jugent de l'efficacité des nouveaux produits thérapeutiques, et se composer par exemple de membres de commissions d'éthique helvétiques.

Ce rapport a esquissé un certain nombre de recommandations pour améliorer la situation. Au final, la pression économique est sans doute la plus efficace. Une plus grande attention aux aspects éthiques débouchant sur le refus de prendre en considération des essais cliniques douteux exercerait une pression financière très importante pour les pharmas, qui verraient alors l'intérêt de soigner les aspects éthiques dès le début. Même des contrôles supplémentaires justifiés lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché retarderaient probablement cette dernière avec des conséquences financières importantes pour les entreprises pharmaceutiques. Ce type de pression a fonctionné pour l'intégrité des données («clean data») et on peine à imaginer pourquoi il ne fonctionnerait pas aussi pour les aspects éthiques.

Bien entendu, effectuer des contrôles sur place semble difficile à mettre en place. Mais Swissmedic pourrait au moins évoquer ces problèmes publiquement et commencer un dialogue à ce sujet avec ses homologues afin de montrer que la Suisse prend les violations éthiques au sérieux. Il est vrai que des pays comme l'Inde et le Brésil veulent se profiler comme des centres où mener des essais cliniques et désirent en profiter économiquement, ce qui pourrait les rendre peu enclins à accepter de mener des contrôles plus stricts des règles éthiques qui pourraient faire fuir les entreprises pharmaceutiques. Mais la situation pourrait changer si les agences des médicaments du Nord indiquaient clairement l'importance du respect des normes éthiques internationales et les faisaient respecter. En effectuant des contrôles stricts et en réagissant aux cas de violations éthiques, Swissmedic a un rôle important à jouer pour assurer le respect de ces normes.

Si rien n'est entrepris, des scandales éthiques viendront très certainement entacher la réputation des autorités suisses. De nombreux abus ont déjà été documentés, et il n'existe aucune raison objective pour que la Suisse soit épargnée. Le risque de voir la réputation de la Suisse éclaboussée par un scandale semble trop important pour être négligé.

Annexe I : Cas de violations éthiques en Suisse

L'affaire VanTx

L'affaire VanTx représente l'un des cas les plus graves de violation éthique lors d'essais cliniques effectués en Suisse. Le scandale a éclaté au printemps 1999: pendant plusieurs années, la CRO (Contract Research Organisation) VanTx de Bâle a recruté des volontaires des pays Baltes et de l'Europe de l'Est, en particulier d'Estonie, pour participer à des essais cliniques en Suisse.

Les essais s'effectuaient très rapidement et se déroulaient dans des conditions douteuses.^{257,258} Les participants étaient très mal informés par des explications lacunaires et données en anglais ou en allemand. L'importante rémunération qui leur était promise les plaçait sous une forte pression. Le suivi médical en cas d'effets secondaires était mal assuré une fois les participants retournés dans leur pays. L'opération a été menée sans consulter les autorités estoniennes comme l'exigeait la loi estonienne, pour laquelle un essai clinique débute dès le recrutement.

VanTx comptait parmi ses clients la majorité des grands groupes pharmaceutiques internationaux (dont les plus grandes firmes helvétiques).²⁵⁹ C'était le principal CRO de Suisse et il a organisé près d'un tiers de tous les essais cliniques de phase I menés en Suisse à cette époque.²⁶⁰

Or, les essais cliniques organisés par VanTx avaient tous été approuvés par une commission d'éthique privée, la Freiburger Ethik Kommission International (FEKI). Il s'est par la suite avéré que celle-ci comprenait parmi ses administrateurs le chercheur principal de VanTx.²⁶⁰

Après l'éclatement du scandale, les agences de médicament européennes ont exigé de nouveaux essais cliniques conformes, sous peine d'annuler les résultats obtenus lors des essais organisés par VanTx.²⁵⁷ Mais en Suisse, Swissmedic n'a pas réagi.

L'affaire VanTx a démontré non seulement la possibilité de voir des essais cliniques se dérouler en Suisse dans des conditions scandaleuses, mais aussi le manque de contrôle de la composition et du travail des commissions d'éthique. Depuis, les activités de ces dernières ont été formalisées

avec, en particulier, la création en 2005 de la Kobek («Koordination der Beurteilung klinischer Versuche»).

Les efforts des entreprises pharmaceutiques suisses fortement impliquées auraient permis de garder l'affaire VanTx en grande partie sous silence au parlement pendant toute la consultation de la nouvelle Loi sur la recherche sur les êtres humains, qui n'aurait pas tiré les bonnes conséquences de l'affaire.²⁶¹

Les anneaux cardiaques de Genève

Fin 2008, l'émission «Temps présent»²⁶² mentionne le cas des anneaux cardiaques développés par un chirurgien²⁶³ des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG).

Le chirurgien dépose une demande de recherche impliquant adultes et enfants en provenance de pays en développement à la Commission d'éthique des HUG. Celle-ci la refuse pour trois raisons: les anneaux ne peuvent pas être d'abord testés sur des adultes, le chirurgien est le fondateur de l'entreprise finançant les recherches (mais plus son administrateur) et les parents des enfants prévus pour la recherche sont trop éloignés de Genève pour pouvoir donner un consentement éclairé.

Le chirurgien organise d'autres essais ailleurs et obtient deux ans plus tard la certification européenne à Paris. En vertu des accords bilatéraux, Swissmedic autorise les anneaux cardiaques en 2005, sans réexaminer la demande.

Il reste impossible de savoir dans quelles circonstances les essais ont été effectués, car aussi bien le chirurgien que l'entreprise ainsi que la société (privée) d'homologation à Paris refusent de livrer des détails.

Cette affaire illustre le problème de l'accréditation des dispositifs médicaux, effectuée par des organismes privés qui peuvent refuser de livrer des informations protégées par le secret industriel. Et a montré comment un essai clinique refusé pour des questions éthiques en Suisse peut tout de même être utilisé pour faire accréditer un produit à l'étranger, qui sera finalement autorisé en Suisse.

Annexe II : Standards éthiques de ICH-GCP

Les principes éthiques devant être respectés lors des essais cliniques selon ICH-GCP sont les suivants:

2.1. Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with GCP and the applicable regulatory requirement(s).

*2.2. Before a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. **A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks.***

*2.3. **The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.***

2.4. The available nonclinical and clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial.

2.5. Clinical trials should be scientifically sound, and described in a clear, detailed protocol.

*2.6. **A trial should be conducted in compliance with the protocol that has received prior institutional review board (IRB)/independent ethics committee (IEC) approval/favourable opinion.***

2.7. The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician or, when appropriate, of a qualified dentist.

2.8. Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s).

*2.9. **Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to clinical trial participation.***

2.10. All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.

2.11. The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).

2.12. Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable good manufacturing practice (GMP). They should be used in accordance with the approved protocol.

2.13. Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.

ICH-GCP, The principles of ICH-GCP, p. 8-9

Annexe III : Correspondance Swissmedic – Déclaration de Berne**1^{ère} correspondance, avril-mai 2012**

De: Patrick Durisch
Envoyé: mardi, 24. avril 2012 15:39
À: 'petra.doerr@swissmedic.ch'; 'roland.zwahlen@swissmedic.ch'
Objet: Demande de rencontre Swissmedic-DB

Chère Dr Dörr, Cher Dr. Zwahlen,

La Déclaration de Berne (DB, Erklärung von Bern en allemand, www.ladb.ch) est une organisation non-gouvernementale suisse forte de plus de 23'000 membres et qui s'engage depuis plus de quarante ans pour des relations équitables entre la Suisse et les pays en voie de développement / émergents dans des secteurs variés comme les banques/finances internationales, le commerce international, le négoce des matières premières, l'agriculture, l'industrie du textile et la santé.

Dans ce dernier domaine, la DB s'engage pour le droit à la santé et l'accès aux médicaments vitaux pour tous. Elle demande une recherche pharmaceutique orientée sur les besoins de santé publique, au Nord comme au Sud, et non sur les seules opportunités de profit, et s'inquiète des conséquences du renforcement des droits de propriété intellectuelle sur les médicaments pour la santé des populations défavorisées.

Dans ce cadre, nous nous intéressons aux essais cliniques de médicaments menés en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Suisse, en particulier ceux menés dans les pays en développement et/ou émergents. Selon les chiffres à notre disposition, cette délocalisation (offshoring) des tests cliniques hors de l'Europe occidentale (Suisse incluse), des Etats-Unis et du Japon est en constante augmentation, couplé ou non à une sous-traitance (outsourcing) de leur conduite vers des organismes tiers (Contract Research Organizations). Selon nos analyses, ces phénomènes entraînent un risque accru de violations des standards éthiques, les essais cliniques étant menés dans des contextes où les législations et les règles en vigueur varient considérablement d'un pays à l'autre, sans même parler du problème de la traçabilité en cas d'externalisation.

En tant qu'Institut autorisant ou non la mise sur le marché en Suisse de médicaments testés dans des conditions diverses, nous estimons que Swissmedic doit jouer un rôle central en matière de vérification du respect des règles éthiques. Dès lors, nous aurions souhaité vous rencontrer afin de mieux comprendre si et comment Swissmedic s'y prend pour évaluer le respect des standards éthiques universels dans le cas de tests de médicaments menés dans les pays en développement et émergents.

Nous sommes conscients que le Dr Esa Heinonen, nouveau chef du secteur Mise sur le marché de Swissmedic, ne prendra ses fonctions qu'à partir du 1er mai. Nous nous permettons de vous adresser cette demande en tant que responsable ad interim du secteur, afin que nous puissions sans tarder commencer à planifier une date de rencontre dans vos locaux à Berne.

Je me tiens à votre entière disposition pour tout renseignement complémentaire que vous pourriez souhaiter.

Dans l'attente de votre réponse, nous vous adressons, Madame, Monsieur, nos meilleures salutations

Patrick Durisch

=====

SWISSMEDIC

Berne, le 31 mai 2012

Monsieur,

Par la présente, nous vous remercions pour vos questions et vous prions de nous excuser pour notre réponse tardive.

Vous avez contacté Swissmedic pour requérir un entretien en vue de discuter de questions sur le thème du transfert de la réalisation d'essais cliniques de pays industrialisés vers des pays émergents, ainsi que sur les exigences applicables aux essais cliniques soumis dans le cadre de procédures d'autorisation de mise sur le marché. Vous vous êtes déclaré particulièrement intéressé par la procédure appliquée par Swissmedic lors du contrôle des aspects éthiques des essais cliniques réalisés dans des pays émergents.

Pour ce qui est l'objet principal de votre question, à savoir la délocalisation d'essais cliniques, Swissmedic ne saurait être votre interlocuteur principal. C'est en effet plutôt aux entreprises de l'industrie pharmaceutique qu'il faudrait vous adresser, puisque ce sont elles qui décident, sur la base des conditions générales qui prévalent à ce moment-là, de l'endroit où elles veulent effectuer leurs études.

Dans ce contexte, nous considérons que l'entretien que vous appelez de vos vœux n'est pas pertinent. Nous prenons cependant volontiers position sur les aspects partiels entrant dans notre champ de compétence (les critères éthiques qui sont contrôlés lors de l'examen d'essais cliniques). Vous trouverez nos commentaires ci-dessous.

En guise d'introduction, nous souhaiterions souligner que les exigences relatives aux aspects éthiques d'essais cliniques qui sont réalisés en Suisse sont contrôlées et examinées par les commissions d'éthique cantonales (voir aussi sous <http://www.baq.admin.ch/nekne/index.html?lanq=fr>), ainsi que par la division Essais cliniques de Swissmedic.

Quant aux essais cliniques présentés dans les documents d'autorisation, ils sont le plus souvent réalisés au plan international, c'est-à-dire dans plusieurs pays. Ils ont pour objet d'attester de la sécurité et de l'efficacité d'un médicament et doivent à la fois satisfaire aux exigences internationales en vigueur et être conformes à l'état des dernières connaissances scientifiques et techniques acquises.

En ce qui concerne les exigences éthiques à remplir par les essais cliniques, il convient de respecter tout particulièrement la Déclaration d'Helsinki¹ et ses diverses révisions et directives, telles que celles de l'ICH-GCP (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Vous trouverez les directives ICH-GCP en cliquant sur le lien suivant: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> Eu égard à ces directives, une importance particulière est accordée au respect des principes éthiques applicables à la recherche médicale sur l'être humain et ce, indépendamment du fait que ces essais cliniques soient effectués dans des pays industrialisés ou dans des pays émergents. Concrètement, Swissmedic examine la documentation soumise par le requérant de la manière suivante:

Lors de l'examen des données provenant d'essais cliniques, Swissmedic examine si ces études ont été réalisées conformément aux BPC, à savoir aux directives de «Bonnes pratiques cliniques», en répondant principalement à des questions telles que:

- Tous les patients étaient-ils suffisamment assurés pour garantir leur protection pendant l'étude?
- Tous les patients ont-ils déclaré par écrit leur consentement (sur la base d'informations suffisamment compréhensibles) avant leur participation à l'étude?
- L'étude a-t-elle été notifiée officiellement avant son démarrage?
- La composition du comité d'éthique local était-elle judicieuse et y a-t-il eu votes pour chacun des centres de recherche impliqués?
- Comment s'est-on assuré pendant l'étude d'un diagnostic correct et du meilleur traitement possible, et comment a-t-on défini ensuite le traitement relais?

- Le design -c'est-à-dire la conception -de l'essai clinique était-il conforme aux aspects éthiques et aux dernières avancées scientifiques?

Du fait d'une possible influence génétique sur le métabolisme -qui peut s'avérer pertinente p. ex. pour la dégradation du médicament -, on vérifie en particulier aussi si les patients choisis pour l'étude permettent de formuler des indications représentatives pour la Suisse. Tous ces documents sont examinés avec soin par nos spécialistes de la division «Clinical Review». Si des questions ou des doutes se font jour pendant l'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, ils donnent lieu à l'envoi de ce que l'on appelle une «liste de questions». Cette dernière peut notamment contenir des «major objections» (objections majeures) susceptibles d'entraîner un rejet de la demande d'autorisation. Des questions relatives à l'observation des principes éthiques des essais cliniques peuvent être envoyées à cette occasion aux promoteurs des études.

Dans ce domaine aussi, Swissmedic collabore étroitement avec des partenaires internationaux. L'institut a ainsi participé à un séminaire de l'Agence européenne des médicaments (EMA) sur le thème des aspects éthiques et des BPC lors de la réalisation d'essais cliniques sur des médicaments à usage humain dans des pays tiers. Vous pouvez consulter le document *Draft Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing-authorisation applications to the EMA* en cliquant sur le lien suivant: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/05/news_detail_001255.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1.

Nous espérons que ces informations auront permis de répondre à vos questions.

Veillez recevoir, Monsieur, nos salutations distinguées.

Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques

Responsable secteur Autorisation de mise sur le marché
Dr. Esa Heinonen

Responsable Regulatory Management
PD Dr. Roland Zwahlen

=====

DECLARATION DE BERNE

Lausanne, le 21 juin 2012

Contrôle du respect des standards éthiques d'essais cliniques réalisés dans des pays en développement/émergents

Cher Dr. Heinonen, Cher Dr. Zwahlen,

Nous avons bien reçu votre courrier du 31 mai dernier en réponse à notre demande de rencontre et vous en remercions.

L'objet principal de l'entretien que nous sollicitons n'est pas d'analyser ensemble le phénomène de délocalisation des essais cliniques, mais bel et bien de mieux comprendre et d'échanger sur le rôle que peut jouer Swissmedic en matière de contrôle des aspects éthiques lors de tests menés dans les pays en développement et émergents. Nous pensons donc avoir frappé à la bonne porte et estimons cette rencontre tout à fait pertinente et opportune.

Dans votre lettre, vous faites référence au processus en cours au niveau européen concernant le renforcement du rôle de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et de ses instruments en matière de protection des droits, de la sécurité et du bien-être des patient-es enrôlé-es dans des essais cliniques partout dans le monde. Le processus de consultation, auquel a participé Swissmedic, a abouti récemment à la finalisation [*Reflection paper on ethica/ and GCP aspects of ciinica/ trials of mediôna/ products for human use conducted outside of the EU/EEA and submitted in marketing autorisation applications ta the EU Regulatory Authorities, European Medicines Agency, 16 April 2012*] du document de travail auquel vous nous avez renvoyé. Dans celui-ci, les multiples défis en matière de supervision des essais cliniques menés dans des pays tiers auxquels doivent faire face les Agences de régulation des médicaments sont clairement mis en avant, que ce soit en matière de coopération internationale, de renforcement des capacités, de transparence ou de consolidation des instruments de contrôle. Les organisations de la société civile ont en outre été pleinement associées au processus et sont considérées comme des acteurs à part entière.

Nous réitérons dès lors notre demande de rencontre dans les meilleurs délais, afin de comprendre précisément le rôle que Swissmedic joue actuellement et pourra jouer à l'avenir en matière de protection des sujets de recherche, notamment dans des pays tiers. Cette rencontre permettra d'aborder également des cas concrets que nous avons compilés concernant des produits testés dans des pays dits non-traditionnels et autorisés sur le marché en Suisse.

Dans le mandat de prestation 2011-2014 entre la Confédération et Swissmedic, il est stipulé que l'Institut s'attache à «accomplir ses tâches de manière transparente" et à «se positionner comme autorité digne de confiance sur le plan national". Nous estimons que recevoir des représentants de la société civile répond à ces objectifs stratégiques.

Dans l'attente de vos nouvelles, nous vous prions de croire, Messieurs, à l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Patrick Durish
Responsable Programme Santé
Déclaration de Berne

Cc: Christine Beerli, Présidente de l'Institut

=====

SWISSMEDIC

Berne, le 28 juillet 2012

Monsieur,

Nous avons bien reçu votre courrier du 21 juin 2012 et vous en remercions.

Nous serions heureux de vous recevoir, avec nos experts, à un entretien personnel et vous proposons de débattre à cette occasion des thèmes suivants:

- Exigences posées en matière d'essais cliniques en Suisse (p.ex. Bonnes pratiques cliniques (BPC), rôle et tâches de Swissmedic, rôle et tâches des commissions d'éthique)
- Acceptation des essais menés à l'étranger dans les dossiers de demande d'autorisation remis à Swissmedic
- Collaboration de Swissmedic avec l'OMS

Voici des propositions de date de réunion dans nos locaux:

- Mardi 14 août 2012, de 9h à 10h
- Mercredi 15 août 2012, de 16h à 17h

Nous vous serions reconnaissants de bien vouloir nous informer rapidement si l'une de ces dates vous convient.

Dans l'attente de vos nouvelles, nous vous prions de recevoir, Monsieur, nos salutations distinguées.

Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques

La cheffe de l'Etat-major
Dr Petra Doerr

2^e correspondance, octobre - décembre 2012

Subject: 2^{ème} rencontre Swissmedic-DB
Date: Tue, 30 Oct 2012 16:04:54 +0100
From: Patrick Durisch <durisch@ladb.ch>
To: <Petra.Doerr@swissmedic.ch>
CC: <Roland.Zwahlen@swissmedic.ch>, <esa.heinonen@swissmedic.ch>, <Cordula.Landgraf@swissmedic.ch>

Chère Dr. Dörr,

Nous vous remercions encore une fois, vous et vos collègues, pour notre rencontre du 15 août dernier dans vos locaux.

Nous avons depuis poursuivi nos travaux concernant le rôle joué par les agences des médicaments – notamment Swissmedic – sur les questions relatives au contrôle des aspects éthiques lors d'essais cliniques menés dans des pays tiers, en particulier dans les pays en développement ou émergents.

M. Saraga et moi-même souhaiterions venir à Berne éclaircir avec vous les quelques points encore en suspens sur les procédures de contrôle et vous offrir l'occasion de prendre connaissance de nos premiers constats.

Serait-il possible de se rencontrer à nouveau à partir de la mi-novembre? Pour votre information, je serai absent du 3 au 15 décembre.

Dans l'attente de votre réponse, meilleures salutations

Patrick Durisch

=====

De: Cordula.Landgraf@swissmedic.ch [mailto:Cordula.Landgraf@swissmedic.ch]
Envoyé: jeudi 1 novembre 2012 16:08
À: Patrick Durisch
Cc: Petra.Doerr@swissmedic.ch; anna.sieg@swissmedic.ch
Objet: AW: 2^{ème} rencontre Swissmedic-DB

Cher Monsieur Durisch

Merci bien de votre message.

Nous avons regardé pour une date possible à partir du mi-novembre. Malheureusement, nos calendriers se complètent de plus en plus, mais ce que je pourrais encore vous proposer c'est le mardi, 20 novembre 2012, de 15.00 à 16.00 p.ex.

Si cette date ne vous convient pas, on pourrait aussi regarder après le 15 décembre, p.ex. mercredi, 19 décembre 2012, le matin de 10.00 à 11.00.

Serait-il possible que vous nous envoyez les questions/points que vous avez en avance pour qu'on puisse voir avec nos experts qui nous accompagneraient pour la rencontre?

Dans l'attente de votre réponse, je vous envoie mes meilleures salutations

Cordula Landgraf
Swissmedic, Institut Suisse des Produits Thérapeutiques
Responsable Networking

=====

Von: Patrick Durisch [mailto:durisch@ladb.ch]
Gesendet: Sonntag, 4. November 2012 12:49
An: Landgraf Cordula Swissmedic
Cc: Dörr Petra Swissmedic; Sieg Anna Swissmedic
Betreff: RE: 2ème rencontre Swissmedic-DB

Chère Madame Landgraf,

Merci pour votre réponse rapide avec les propositions de dates.

Nous souhaiterions opter pour le mercredi 19 décembre à 10h. Nous vous enverrons volontiers plus d'informations sur les points que nous voudrions aborder d'ici à la fin novembre.

Nous vous remercions pour votre collaboration et vous adressons nos meilleures salutations.

Patrick Durisch

=====

De: Cordula.Landgraf@swissmedic.ch [mailto:Cordula.Landgraf@swissmedic.ch]
Envoyé: lundi 5 novembre 2012 10:37
À: Patrick Durisch
Cc: Petra.Doerr@swissmedic.ch; anna.sieg@swissmedic.ch
Objet: AW: 2ème rencontre Swissmedic-DB

Cher Monsieur Durisch

Je vous remercie de votre réponse.

Nous avons réservé le mercredi, 19 décembre 2012, de 10.00 à 11.00, pour notre rencontre.

En attendant les informations sur les points que vous voudrez aborder je vous envoie mes meilleures salutations,

Cordula Landgraf

=====

De: Cordula.Landgraf@swissmedic.ch [mailto:Cordula.Landgraf@swissmedic.ch]
Envoyé: vendredi 7 décembre 2012 09:12
À: Patrick Durisch
Cc: Petra.Doerr@swissmedic.ch; anna.sieg@swissmedic.ch; Francoise.Jaquet@swissmedic.ch;
claus.bolte@swissmedic.ch
Objet: AW: 2ème rencontre Swissmedic-DB

Cher Monsieur Durisch

Nous nous avons réservé le 19 décembre 2012, 10.00 à 11.00, pour notre deuxième rencontre. Je vous serais très reconnaissante si vous pourriez nous envoyer vos questions le plus vite possible pour que nous puissions nous préparer.

Merci d'avance et avec mes meilleures salutations

Cordula Landgraf

=====
Von: Patrick Durisch [mailto:durisch@ladb.ch]
Gesendet: Montag, 10. Dezember 2012 17:32
An: Landgraf Cordula Swissmedic
Cc: Dörr Petra Swissmedic; Sieg Anna Swissmedic; Jaquet Françoise Swissmedic; Bolte Claus Swissmedic
Betreff: RE: 2ème rencontre Swissmedic-DB

Chère Madame Landgraf,

Comme convenu, voici notre proposition de déroulement de la réunion, si vous êtes d'accord.

Nous souhaiterions, dans une première partie, pouvoir vous exposer en 10-15 minutes notre point de vue sur la question du contrôle des aspects éthiques d'essais cliniques menés dans des pays émergents / en développement dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. Suite à notre utile rencontre d'août dernier, nous avons en effet poursuivi nos réflexions sur le sujet et souhaiterions pouvoir échanger sur cette nouvelle base avec vos experts.

Dans un deuxième temps, nous aurions souhaité savoir si et comment Swissmedic entendait mettre en œuvre concrètement et à son niveau des mesures similaires que celles décidées par l'Agence européenne des médicaments telles que reflétées dans le document attaché (Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA and submitted in marketing authorisation applications to the EU Regulatory Authorities, April 2012). Swissmedic a d'ailleurs participé à la consultation à l'origine de ces décisions.

Compte tenu du temps limité à disposition lors de notre réunion, nous souhaiterions vous entendre en particulier sur les questions suivantes:

1. Est-ce que Swissmedic a prévu d'établir un document similaire en vue de décisions à prendre, tenant compte de ses propres spécificités et celui du contexte suisse? Si oui, dans quel horizon temporel?
2. Dans le document de l'EMA, il est beaucoup question de collaboration internationale et de formation (capacity building) pour renforcer les autorités de régulation ainsi que les comités d'éthique dans les pays où ceux-ci sont «insuffisamment développés». Quel rôle Swissmedic peut-il et veut-il jouer dans ce domaine? Un plan d'action concret est-il déjà en discussion? Il est notamment question de mettre en place un «service» ou «centre» d'échanges entre différents acteurs (p. 12): quelle est votre position sur ce sujet?
3. "EU Regulatory Authorities should identify those studies that may give rise to special ethical concern (e.g. arising from their design, the local regulatory framework within which they are conducted, the vulnerability of the study subjects) and where applicable seek additional assurance that the trials have been ethically conducted" (p. 18). L'EMA suggère de procéder de même en cas de doute sur le (non) respect de plusieurs autres aspects éthiques, tels que:
 - Consentement éclairé
 - Compensation
 - Vulnérabilité des participant(e)s
 - Utilisation de placebo
 - Accès au traitement après l'essai

Swissmedic compte-t-il également prendre des mesures similaires? Si oui, vers quelles institutions se tournerait-il afin de s'assurer que les essais cliniques en question ont bien été conduits de manière éthique?

4. L'EMA souhaite publier à partir de janvier 2014 l'ensemble des données d'essais cliniques à sa disposition, une fois l'AMM accordée. Selon leurs propres dires, la question n'est pas «si» mais «comment» publier ces données; des travaux ont encore lieu en 2013 à cette fin. Swissmedic pense-t-il suivre le mouvement et selon quel calendrier?

J'espère que cette proposition vous convient, et me réjouis de vous rencontrer accompagné de M. Daniel Saraga la semaine prochaine. D'ici-là, je reste bien entendu à votre entière disposition.

Meilleures salutations

Patrick Durisch

=====

De: Cordula.Landgraf@swissmedic.ch [mailto:Cordula.Landgraf@swissmedic.ch]
Envoyé: mercredi 12 décembre 2012 09:21
À: Patrick Durisch
Cc: Petra.Doerr@swissmedic.ch
Objet: AW: 2ème rencontre Swissmedic-DB

Sehr geehrter Herr Durisch

Besten Dank für die Zusendung Ihrer Information und Fragen.

Auf Grund eingeschränkter Ressourcen in der Vorweihnachtszeit kann ich die Fragen leider so kurzfristig nicht bis zum nächsten Mittwoch abklären und muss daher das Treffen nächste Woche mit Ihnen leider absagen.

Wir werden die von Ihnen eingereichten Fragen aber gerne prüfen und wenn es in die Zuständigkeit von Swissmedic fällt, Ihnen bis spätestens Ende Januar 2013 eine Antwort zukommen lassen. Falls Sie bereits eine ausgearbeitete Position von Ihrer Seite vorliegen haben, auch im Entwurf, können Sie uns diese selbstverständlich gerne noch zusenden und wir würde sie zusammen mit den Fragen anschauen.

Für mögliche Rückfragen stehe ich Ihnen selbstverständlich zur Verfügung.

Besten Dank vorab für Ihr Verständnis verbunden mit den besten Wünschen für die Adventszeit,

Cordula Landgraf

=====

De: Patrick Durisch
Envoyé: mercredi 12 décembre 2012 18:12
À: 'Cordula.Landgraf@swissmedic.ch'
Cc: Petra.Doerr@swissmedic.ch
Objet: RE: 2ème rencontre Swissmedic-DB

Chère Madame Landgraf,

Merci pour votre message.

Nous comprenons la situation, mais nous souhaiterions que cette réunion puisse être refixée dès que possible en janvier, lorsque toutes les personnes concernées seront à nouveau disponibles. Un échange direct comme celui que nous avons eu en août dernier dans vos locaux nous paraît en effet plus efficace et enrichissant qu'un échange de correspondance. Serait-il possible de nous proposer 1-2 dates courant janvier pour fixer une nouvelle réunion à Berne? Je suis absent jusqu'à la fin de

cette semaine mais vous pouvez sans problème me contacter par téléphone à partir de lundi prochain, si nécessaire, ou par email d'ici-là.

Avec mes meilleures salutations

Patrick Durisch

=====

Von: Patrick Durisch [mailto:durisch@ladb.ch]
Gesendet: Montag, 7. Januar 2013 17:02
An: Landgraf Cordula Swissmedic
Cc: Dörr Petra Swissmedic
Betreff: RE: 2ème rencontre Swissmedic-DB

Chère Madame,

Sans nouvelles de votre part, nous aurions souhaité savoir quelle suite vous pensiez donner à notre requête de pouvoir refixer la réunion annulée de décembre dernier d'ici à fin janvier.

J'en profite pour vous souhaiter, ainsi qu'à tous vos collègues, mes meilleurs vœux pour cette nouvelle année 2013.

Meilleures salutations

Patrick Durisch

=====

De: Cordula.Landgraf@swissmedic.ch [mailto:Cordula.Landgraf@swissmedic.ch]
Envoyé: lundi 14 janvier 2013 14:50
À: Patrick Durisch
Cc: Petra.Doerr@swissmedic.ch
Objet: AW: 2ème rencontre Swissmedic-DB

Cher Monsieur

Gerne möchte ich auf Ihre Anfrage in Zusammenhang mit dem unten erwähnten Reflection Paper der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zurück kommen und Ihnen wie angekündigt anbei unsere schriftlichen Antworten auf Ihre Fragen zukommen lassen.

Sie finden unsere Antworten im beigefügten pdf Dokument. Wir möchten Sie um Verständnis für unsere rein schriftliche Beantwortung Ihrer Fragen bitten, aber leider erlaubt es uns unsere derzeitige Ressourcen Situation nicht, ein weiteres Treffen zu organisieren.

Wir hoffen, dass unsere Antworten Ihnen weiterhelfen können und sind selbstverständlich gerne bereit, weitere Verständnisfragen zu klären.

Sie können uns auch gerne Ihre Überlegungen/Ihren Bericht (auch im Entwurf) für allfällige Kommentare/Fragen zukommen lassen.

Für Ihr Verständnis möchte ich mich vorab bedanken und stehe Ihnen für Rückfragen jederzeit zur Verfügung.

Freundliche Grüsse / Meilleures salutations

Cordula Landgraf

=====

3^e correspondance, janvier 2013

SWISSMEDIC

10 janvier 2013

Réponse de Swissmedic aux questions de la «Déclaration de Berne» concernant le document «*Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA and submitted in marketing authorisation applications to the EU Regulatory Authorities, April 2012*»

Question 1: Est-ce que Swissmedic a prévu d'établir un document similaire en vue de décisions à prendre, tenant compte de ses propres spécificités et celui du contexte suisse? Si oui, dans quel horizon temporel?

Swissmedic connaît le document que vous mentionnez (Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA and submitted in marketing authorisation applications to the EU Regulatory Authorities, April 2012) et en tient compte. Nous en avons d'ailleurs parlé avec vous lors de notre dernière rencontre et l'avons intégré dans nos présentations. Swissmedic ne prévoit pas actuellement d'élaborer un document similaire. Il est tout à fait courant que Swissmedic se réfère à des directives scientifiques internationales comme celles de l'EMA ou de la FDA pour l'application des dernières connaissances scientifiques et techniques acquises et qu'il ne rédige pas ses propres directives. Pour ce qui est des activités internationales de Swissmedic, veuillez vous reporter aux réponses à la question qui suit.

Question 2: Dans le document de l'EMA, il est beaucoup question de collaboration internationale et de formation (capacity building) pour renforcer les autorités de régulation ainsi que les comités d'éthique dans les pays où ceux-ci sont «insuffisamment développés». Quel rôle Swissmedic peut-il et veut-il jouer dans ce domaine? Un plan d'action concret est-il déjà en discussion? Il est notamment question de mettre en place un «service» ou «centre» d'échanges entre différents acteurs (p. 12): quelle est votre position sur ce sujet?

Conformément au Mandat de prestations 2011 – 2014, Swissmedic entretient des relations étroites avec des autorités étrangères et des organisations internationales et œuvre à la signature de contrats de coopération. Swissmedic s'est d'ailleurs notamment fixé comme axe stratégique de tirer parti et d'intensifier les collaborations existantes et d'en établir de nouvelles avec un objectif clair. Swissmedic collabore étroitement avec l'OMS et soutient cette organisation dans l'élaboration de lignes directrices, la création de matériel de formation et la réalisation de formations. L'institut a d'ailleurs accueilli en 2008 à Berne la conférence ICDRA (International Conference for Drug Regulatory Authorities), qui est une plate-forme essentielle d'échange d'expériences et d'expertises pour toutes les autorités de contrôle des médicaments des Etats membres de l'OMS, en particulier celles des pays émergents et en développement. Elle permet en effet à ces pays disposant d'autorités reconnues au plan international d'entrer en contact, de discuter d'initiatives et de projets communs et de mettre en œuvre des mesures d'harmonisation. La Conférence s'achève sur la rédaction de ce que l'on appelle un «Recommendation Paper». Les recommandations qui y figurent, ainsi que leur application, contribuent au «capacity building». Voici, à titre d'exemple, le lien vers les recommandations de la 15^{ème} Conférence ICDRA d'octobre 2012: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/en/. Par ailleurs, Swissmedic met à disposition des intervenants lors de sessions de formation de l'OMS et prend activement part à différents groupes de travail. Toutes ces mesures permettent à Swissmedic de contribuer au «capacity building».

Question 3: «EU Regulatory Authorities should identify those studies that may give rise to special ethical concern (e.g. arising from their design, the local regulatory framework within which they are conducted, the vulnerability of the study subjects)and

where applicable seek additional assurance that the trials have been ethically conducted» (p.18). L'EMA suggère de procéder de même en cas de doute sur le (non)respect de plusieurs autres aspects éthiques, tels que:

- Consentement éclairé
- Compensation
- Vulnérabilité des participant(e)s
- Utilisation de placebo
- Accès au traitement après l'essai

Swissmedic compte-t-il également prendre des mesures similaires? Si oui, vers quelles institutions se tournerait-il afin de s'assurer quels essais cliniques en question ont bien été conduits de manière éthique?

Lors de l'évaluation des données d'essais cliniques achevés soumis à Swissmedic dans le cadre de demandes d'autorisation, l'institut vérifie avec soin si les essais cliniques ont été réalisés en conformité avec les BPC, c'est-à-dire les directives de «Bonnes pratiques cliniques». Il se pose notamment les questions suivantes:

- Tous les patients étaient-ils suffisamment couverts par une assurance pour garantir leur protection pendant l'étude?
- Tous les patients ont-ils fourni, avant leur participation à l'étude, une déclaration de consentement écrite reposant sur des informations suffisamment compréhensibles?
- L'étude a-t-elle été officiellement notifiée avant de démarrer?
- La composition de la Commission d'éthique locale était-elle judicieuse et chaque centre d'étude participant a-t-il fait l'objet de votes de la Commission d'éthique?
- Comment s'est-on assuré de la justesse du diagnostic et du meilleur traitement possible dans le cadre de l'étude et comment le traitement relais a-t-il été réglé?
- Le design de l'essai clinique tenait-il compte des aspects éthiques et des dernières connaissances scientifiques acquises?

Dans cette dernière question, la présence d'un groupe de contrôle placebo ou le choix du dosage du groupe contrôle actif et l'effet sur le traitement de certains patients sont d'une importance capitale pour l'étude. Du fait d'une possible influence de la génétique sur le métabolisme (critère pertinent par exemple pour la diminution des doses du médicament), l'institut vérifie notamment aussi si la composition du groupe de participants à l'étude permet de tirer des conclusions représentatives pour la Suisse. Tous ces documents sont examinés par nos spécialistes de la division «Clinical Review». S'ils ont des doutes, ils posent des questions détaillées aux promoteurs des études et émettent au besoin de sérieuses réserves. Ce qui peut avoir des conséquences notables, notamment la remise en cause de l'autorisation d'un produit.

Les conditions générales qui sous-tendent les mesures précitées ont été énoncées dans la Déclaration d'Helsinki et ses diverses versions révisées ainsi que dans d'autres directives comme les règles de BPC susmentionnées ou les lignes directrices de l'ICH-GCP et du CHMP. Swissmedic ne réalise lui-même actuellement aucune inspection des BPC à l'étranger. Si le besoin s'en fait sentir et à titre de garantie supplémentaire, Swissmedic demande, comme dans d'autres domaines, des rapports d'autres autorités reconnues, et ce, en application de l'article 13 de la loi sur les produits thérapeutiques (<http://www.swissmedic.ch/rechtstexte/00201/00203/index.html?lang=fr>)

Question 4: L'EMA souhaite publier à partir de janvier 2014 l'ensemble des données d'essais cliniques à sa disposition, une fois l'AMM accordée. Selon leurs propres dires, la question n'est pas «si» mais «comment» publier ces données; des travaux ont encore lieu en 2013 à cette fin. Swissmedic pense-t-il suivre le mouvement et selon quel calendrier?

D'une façon générale, les essais cliniques peuvent être enregistrés et consultés dans la base Eudra-CT (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) ou sous [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>). Swissmedic ne publie à ce jour aucune liste des études soumises dans le cadre d'une demande d'autorisation. Toutefois, avec l'entrée en vigueur de la loi relative à la recherche sur l'être humain, un registre de toutes les études réalisées en Suisse sera mis en place à partir de janvier 2014, pour l'instant sans publication des résultats. Ce registre sera géré par l'OFSP, ce dernier étant chargé de la conduite des activités dans ce domaine.

=====

Subject: RE: 2ème rencontre Swissmedic-DB
Date: Mon, 28 Jan 2013 16:56:34 +0100
From: Patrick Durisch <durisch@ladb.ch>
To: <Cordula.Landgraf@swissmedic.ch>
CC: <Petra.Doerr@swissmedic.ch>

Chère Madame,

Je vous remercie pour ce document avec les prises de position de Swissmedic sur ces différents aspects et prend note, avec regret, de l'impossibilité pour vous d'organiser une nouvelle rencontre avec la Déclaration de Berne pour en discuter plus avant.

Je n'hésiterais pas à revenir ultérieurement vers vous en cas de besoin et vous adresse mes meilleures salutations.

Patrick Durisch

Annexe IV : Quelques sources

Lectures générales

- *The Body Hunters*, Sonia Shah (The New Press, 2006)
- *A Bitter Pill*, Wemos (2007)
- *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*, Ben Goldacre (Forth Estate, 2012).
- *Promoting ethical standards in globalized drug trials through market exclusion*, Fazal Khan, Popular Media, Paper 81 (2008). http://digitalcommons.law.uga.edu/fac_pm/8
- *Training and Resources in Research Ethics Evaluation*, programme de formation en ligne. <http://elearning.trree.org>

Personnes interrogées

Longs interviews

- Valérie Junod, spécialiste du droit de la santé et professeure associée au Département de droit des affaires et fiscalité de l'Université de Lausanne, interviews (9 mars 2012 et 28 janvier 2013) et email (7 janvier 2013 et 1 avril 2013).
- Dominique Sprumont, professeur en droit de la santé, Université de Neuchâtel, interview (21 mars 2012) et email (4 janvier 2013).
- Un ancien employé de Swissmedic, été 2012.

Entretien Swissmedic – Déclaration de Berne, 15 août 2012

- Cordula Landgraf, cheffe Networking
- Petra Dörr, cheffe Etat-major
- Françoise Jaquet, cheffe division Etudes cliniques
- Verena Henkel, cheffe adjointe division Clinical Review
- Claus Bolte, head Clinical Review

Entretiens téléphoniques

- Vicky Cann, Alliance for Lobbying Transparency & Ethics Regulation (Alter-EU), 29 mars 2012
- Annelies Den Boer, Wemos, 19 mars 2012

Entretiens informels

- Nathalie Wourgaft, Medical Director de DNDi, 18 mai 2012.
- Pierre-Henri Bertoye, adjoint au directeur chargé des essais, des dispositifs et de la pharmacovigilance de l'ANSM, 18 mai 2012.

¹ *The Body Hunters*, Sonia Shah (The New Press, 2006), p.7.

² *Promoting ethical standards in globalized drug trials through market exclusion*, Fazal Khan, Popular Media, Paper 81 (2008). http://digitalcommons.law.uga.edu/fac_pm/81

³ *Informed consent: Enforcing pharmaceutical companies' obligations abroad*, S.B. Lee, Health and Human Rights, Vol 12, No 1 (2010) p.15.

<http://www.hhrjournal.org/index.php/hhr/article/viewArticle/200/297>

⁴ Voir par exemple le scandale des essais de Tuskegee (Etats-Unis). Entre 1932 et 1972, une étude sur la syphilis avait enrôlé quelque 600 personnes – principalement des Afro-américains de faible revenu – sans informer de leur maladie les personnes atteintes et sans leur proposer de traitement efficace. Voir *The Body Hunters*, Sonia Shah (The New Press, 2006), p. 65 ainsi que *Tuskegee syphilis experiment* (Wikipedia)

http://en.wikipedia.org/wiki/Tuskegee_syphilis_experiment (consulté le 11 mars 2013).

⁵ “And yet, we are still seeing consistent violations of ethical standards.” *Promoting ethical standards in globalized drug trials through market exclusion*, Fazal Khan, Popular Media, Paper 81 (2008). http://digitalcommons.law.uga.edu/fac_pm/81

⁶ The Lancet dénonçait en 2012 l'inefficacité de la régulation des essais cliniques en Inde. Une enquête du gouvernement avait par exemple découvert 81 cas d'effets secondaires sérieux (dont 18 chez des enfants) lors de 73 essais cliniques effectués sur 3300 patients. *Regulation failing to keep up with India's trials boom*, The Lancet, Vol 379 No 9814, p.397 (4 February 2012).

⁷ *Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research*, New England Journal of Medicine vol 360, p.816 (February 19 2009)

⁸ *A Bitter Pill*, Wemos (2007).

⁹ *SOMO briefing paper on ethics in clinical trials #1: Examples of unethical trials*, F. Weyzig and I.Schipper, SOMO/WEMOS (February 2008).

¹⁰ *Is GlaxoSmithKline Behaving Badly in Argentina?*, ABC News (Sept. 23, 2008)

<http://abcnews.go.com/Health/story?id=5735276&page=1>.
GlaxoSmithKline fined over trials on the babies of Argentinian poor, The Telegraph (11 Jan 2012)
<http://www.telegraph.co.uk/science/science-news/9006614/GlaxoSmithKline-fined-over-trials-on-the-babies-of-Argentinian-poor.html>

¹¹ Voir *The Body Hunters*, Sonia Shah (The New Press, 2006), p. 144; *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*, Ben Goldacre (Forth Estate, 2012), p.117 ainsi que *Abdullahi v. Pfizer, Inc.* (Wikipedia)

http://en.wikipedia.org/wiki/Abdullahi_v._Pfizer,_Inc (consulté le 11 mars 2013.)

¹² *SOMO briefing paper on ethics in clinical trials #1: Examples of unethical trials*, F. Weyzig and I. Schipper, SOMO/WEMOS (February 2008).

¹³ *The Body Hunters*, Sonia Shah (The New Press, 2006), p.148.

¹⁴ *The Globalization of Clinical Trials: Testimonies from Human Subjects*, Wemos, 2010, p. 16.

¹⁵ *Ethics for Drug Testing in Low and Middle Income Countries, Considerations for European Market Authorisation*, I. Schipper and F. Weyzig, SOMO (Feb 2008), p. 64 et *AstraZeneca* (Wikipedia)

<http://en.wikipedia.org/wiki/AstraZeneca> (consulté le 11 mars 2013).

¹⁶ *A Bitter Pill*, Wemos (2007), p. 16.

¹⁷ *India plans to audit clinical trials*, G. Mudur, British Medical Journal 331(7524):1044 (2005) cité dans *A Bitter Pill*, Wemos (2007), p. 16.

¹⁸ *Clinical trials in sub-Saharan Africa and established standards of care: a systematic review of HIV, tuberculosis, and malaria trials*. D.M. Kent, D.M.Mwamburi, M.L. Bennish, B. Kupelnick, J.P. Ioannidis, JAMA 14;292(2):237-42 (14 July 2004).

¹⁹ *Putting Contract Research Organisations on the Radar: An exploratory study on outsourcing of clinical trials by pharmaceutical companies to contract research organisations in non-traditional trial regions*, M. van Huijstee and I. Schipper, SOMO/CSER/SALUD Y FARMACOS (February 2011).

²⁰ Voir *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*, Ben Goldacre (Forth Estate, 2012), en particulier p. 25.

²¹ En 2004, les plus grands journaux scientifiques médicaux s'étaient engagés à ne publier que des articles basés sur des essais cliniques déclarés, mais n'ont pas tenu cette promesse. Voir *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*, Ben Goldacre (Forth Estate, 2012), en particulier p. 51.

²² Les agences des médicaments ont instauré des registres d'essais cliniques, mais ceux-ci n'ont pas toujours été correctement utilisés. Voir *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*, Ben Goldacre (Forth Estate, 2012), en particulier p. 50.

²³ *GSK have promised to share all trial data: should we trust them?*, Bad Science, Ben Goldacre (11 October 2012).

<http://www.badsience.net/2012/10/gsk-have-promised-should-we-trust-them>

²⁴ Voir pour le cas du Seroquel d'AstraZeneca: *Ethics for Drug Testing in Low and Middle Income Countries, Considerations for European Market Authorisation*, I. Schipper and F. Weyzig, SOMO (Feb 2008), p. 59.

²⁵ Voir par exemple *Clinical Trials in Developing Countries*, Novartis (August 2011). <http://www.novartis.com/downloads/corporate-responsibility/resources/positions/clinical-trials-developing-markets.pdf>

²⁶ “This article suggests that, no matter how robust obligations appear, they will continue to fall short of providing meaningful protection [à propos du consentement éclairé] until they are accompanied by a substantive enforcement mechanism that holds multinational pharmaceutical companies accountable for their conduct.” *Informed consent: Enforcing pharmaceutical companies' obligations abroad*, S.B. Lee, Health and Human Rights, Vol 12, No 1 (2010), p.15.

²⁷ *Promoting ethical standards in globalized drug trials through market exclusion*, Fazal Khan, Popular Media, Paper 81 (2008). http://digitalcommons.law.uga.edu/fac_pm/81

²⁸ Voir *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*, Ben Goldacre (Forth Estate, 2012).

²⁹ *The Body Hunters*, par Sonia Shah (The New Press, 2006), p.3.

³⁰ *Le marché du médicament en Suisse*, Interpharma, 2011 et *Phases of clinical research* (Wikipedia).

http://en.wikipedia.org/wiki/Phases_of_clinical_research (consulté le 11 mars 2013).

³¹ Source: *Le marché du médicament en Suisse*, Interpharma, 2011.

³² LPT art. 54 al. 1c et al. 3. Dès l'entrée en vigueur de la LRH, cet article de la LPT sera modifié et renverra – pour ce qui est de la procédure d'autorisation par la commission d'éthique - vers des dispositions étendues contenues dans la LRH art. 45. Les principes évoqués ci-dessus sont fondamentalement, maintenus.

³³ LPT art. 54 al. 4, respectivement al. 1 et al. 5 après l'entrée en vigueur de la LRH.

³⁴ LRH art. 1 al. 1

³⁵ «Les caisses-maladie ne remboursent un médicament prescrit par un médecin dans le cadre de l'assurance-maladie obligatoire que s'il a été inscrit sur la liste des spécialités (LS) par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Avant que l'OFSP admette un médicament dans la LS, celui-ci est contrôlé portant sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité du produit. L'organisme compétent pour cela est Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques. Pour qu'un médicament soit admis dans la LS il s'ensuit l'évaluation de son efficacité, de sa valeur thérapeutique et de son caractère économique. C'est l'OFSP qui en décide sur proposition de la Commission fédérale des médicaments (CFM).» Interpharma, site internet.

<http://www.interpharma.ch/fr/politique/le-marche-pharmaceutique-suisse/Liste-des-specialites.asp>

³⁶ LPT art. 10.al. 1a

³⁷ Interview avec Valérie Junod (2012).

³⁸ OEMéd art. 5 al. 1

³⁹ OAMal art. 65.

⁴⁰ «Les coûts de recherche et de développement doivent être pris en compte de manière appropriée lors de l'évaluation du caractère économique d'une préparation originale. Il est tenu compte de ces coûts par une prime à l'innovation comprise dans le prix, si le médicament constitue un progrès pour le traitement médical.»

OAMal art. 65.al. b.

⁴¹ OAMal art. 71.

⁴² *Mandat de prestation 2011-2014*, Swissmedic.

<http://www.swissmedic.ch/org/00006/index.html?lang=fr>

⁴³ LPT art. 51.

⁴⁴ LRH art. 4 (en vigueur dès le 01.01.2014)

⁴⁵ «Tout essai clinique de produits thérapeutiques sur l'être humain doit se dérouler conformément aux règles reconnues des Bonnes pratiques des essais cliniques.» LPT art. 53 al.1. Une fois la LRH entrée en vigueur, cet article de la LPT sera modifié et renverra vers des dispositions plus étendues contenues dans la nouvelle loi.

⁴⁶ «Les médicaments doivent être fabriqués conformément aux règles reconnues des Bonnes pratiques de fabrication.» LPT art. 7.

⁴⁷ «Quiconque exporte des médicaments destinés à des essais cliniques doit exiger la preuve que les règles des Bonnes pratiques des essais cliniques seront appliquées.» LPT art. 22. «Quiconque fait le commerce de gros de médicaments doit respecter les règles reconnues des Bonnes pratiques du commerce de gros.» LPT art. 29.

⁴⁸ «Pour un grand nombre de dispositifs médicaux, comme les bandages, attelles et autres cannes, les risques restent limités et peuvent être maîtrisés par un système d'autocontrôle. Une procédure d'autorisation a priori, comme l'AMM pour les médicaments, pourrait s'avérer disproportionnée. Ceci dit, pour les dispositifs plus risqués, du style pace-makers ou implants mammaires, un contrôle plus accru peut devenir nécessaire. La tendance dans ce dernier cas est de renforcer les exigences ce qui pourrait aboutir à un système analogue à une AMM.» (Interview avec Dominique Sprumont (2012) et email (2013).

⁴⁹ Les dispositifs médicaux sont constitués par les instruments, substances et logiciels médico-techniques utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques tels qu'implants, appareils de mesures, tests, etc.

⁵⁰ *Mandat de prestations 2011-2014*, Swissmedic, § 9.1.

⁵¹ *Mandat de prestations 2011-2014*, Swissmedic et LPT art. 10 et art. 58

⁵² Le mandat de Swissmedic présente «un champ de tension généré par des intérêts potentiellement divergents». *Mandat de prestations 2011-2014*, Swissmedic.

⁵³ Swissmedic doit accomplir ses tâches «indépendamment des influences économiques et politiques» et doit prévenir «tout conflit d'intérêt qui pourrait survenir au sein de ses organes et commissions». En même temps, il doit respecter le principe «qu'une autorité agisse efficacement et évite tout excès normatif et formaliste dans l'accomplissement de sa mission» (*Mandat de prestations 2011-2014*, Swissmedic.)

⁵⁴ LPT art. 68.

⁵⁵ *Les conflits d'intérêts dans l'administration, en particulier à l'OFSP*, Valérie Junod, Ed. Olivier Guillod (IDS/Unine), 2009, p. 102.

⁵⁶ LPT art. 1.

⁵⁷ LPT art. 72.

⁵⁸ Illustration tirée de *Le marché du médicament en Suisse*, Interpharma, 2011.

⁵⁹ Selon Swissmedic, sont définis comme «novateurs» les médicaments contenant de nouveaux principes actifs ou auxquels des modifications essentielles sont apportées.

⁶⁰ *Rapport d'activité 2011*, Swissmedic, p. 20 et *Rapport d'activité 2010*, Swissmedic, p.41.

⁶¹ *Contrat de prestations 2011*, Swissmedic.

⁶² «Le montant de ces redevances dépend du nombre d'emballages de médicaments vendus en Suisse et de leur prix départ usine.» *Redevances de vente 2010*, Swissmedic, site internet.

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/01443/index.html?lang=fr>

⁶³ Il s'agit principalement d'autorisation de mise sur le marché, de modification de l'utilisation du médicament et d'autorisations pour effectuer des essais cliniques. Ordonnance sur les émoluments des produits thérapeutiques (OEPT) art. 1 et annexe.

⁶⁴ *Rapport d'activité 2010*, Swissmedic et *Rapport d'activité 2011*, Swissmedic, p.63.

⁶⁵ OEPT annexe A.

⁶⁶ «Les Swissmedic Medicines Expert Committees soutiennent Swissmedic en lui fournissant des prestations d'examen et de conseil lors de l'analyse scientifique de documentations soumises dans le cadre des autorisations de mise sur le marché, de la surveillance et des autorisations de médicaments. Ces prestations prennent la forme de réponses à des questions techniques spécifiques qui se posent aussi bien pendant qu'indépendamment de procédures en cours.» *Swissmedic Medicines Expert Committees*, Swissmedic, site internet.

⁶⁷ Il agit comme expert auprès de Swissmedic, de l'EMA ainsi que du Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (FfARM) en Allemagne. *Registre des membres nommés du Human Swissmedic Expert Committee (HMEC) et déclarations publiques d'intérêts*, Swissmedic (01.12.2011).

⁶⁸ Omal, art. 37 e.

⁶⁹ Réponse du Conseil fédéral du 7 novembre 2001 à l'interpellation de Caspar Baader (01.3410).

⁷⁰ *Les conflits d'intérêts dans l'administration, en particulier à l'OFSP*, Valérie Junod, Ed. Olivier Guillod (IDS/Unine), 2009, p. 115.

⁷¹ Bien qu'autorisé par Swissmedic, le Myozyme (un médicament contre la maladie de la Pompe) ne fut d'abord pas inscrit sur le Liste des spécialités, car son efficacité est limitée au vu de ses coûts extrêmement élevés (il y figure désormais). Voir *Rationnement des soins: Qu'implique l'arrêt «Myozyme»? J.-B. Wasserfallen, V. Junod*, Bulletin des médecins suisses, 2011;92: 45.

⁷² On peut parfois retrouver cette problématique dans certains comités d'éthique. Si la loi exige normalement une certaine diversité dans la composition de ses membres (médecins, infirmiers, non-médecins, un statisticien, un juriste, un bioéthicien), il peut arriver

que la «voix scientifique» domine les autres. Interview avec Valérie Junod (2012) et email (7 janvier 2013).

⁷³ Interview avec Valérie Junod (2012).

⁷⁴ Interview avec Valérie Junod (2012).

⁷⁵ *World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, 1964-2008. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Tous les articles cités dans ce rapport se réfèrent à cette dernière version, révisée en 2008.

⁷⁶ *ICH-GCP Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for good clinical practice E6*, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH-GCP). <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

⁷⁷ "Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects." ICH-GCP, Introduction.

⁷⁸ *Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials*, J. Kimmelman, C. Weijer, E.M. Meslin, *The Lancet*, Vol. 373, No 9657 (2009), p. 13-14.

⁷⁹ *Does the FDA have the authority to trump the Declaration of Helsinki?*, M.D. Goodyear, T. Lemmens, D. Sprumont, G.D. Tangwa, *BMJ*, 338:b1559 (2009).

⁸⁰ *Clinical trials in developing countries: how to protect people against unethical practices?* Directorate-General for External Policies of the Union/SOMO (mars 2009), p.34.

⁸¹ *Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials*, J. Kimmelman, C. Weijer, E.M. Meslin, *The Lancet*, Vol. 373, No 9657 (2009), p. 13-14.

⁸² "Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible." ICH-GCP, Introduction.

⁸³ "The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. (...)The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee." DoH art. 15.

⁸⁴ "A trial should be conducted in compliance with the protocol that has received prior institutional review board (IRB)/independent ethics committee (IEC) approval/favourable opinion." ICH-GCP art. 2.6.

⁸⁵ «Pour que des essais cliniques puissent être effectués, il faut notamment (...) que la commission d'éthique compétente ait donné un avis favorable» LPT art. 54 al. 1c et Oclin art. 9 sq.

⁸⁶ «La réalisation d'un projet de recherche [est soumise] à l'autorisation de la commission d'éthique compétente.» LRH art. 45. La LRH entrera en vigueur le 01.01.2014. Voir aussi art. 47 et art. 51, ainsi que les futures ordonnances liées à la LRH en cours de consultation.

⁸⁷ "Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject." DoH art. 19.

⁸⁸ «Les essais cliniques autorisés doivent être répertoriés dans un registre public.» LRH art. 56 (dès 2014). Après plusieurs années de tergiversations, il est prévu qu'un registre public soit mis en place qui répertorie les essais cliniques autorisés en Suisse. Le contenu et le moment de l'enregistrement sont encore en discussion. Voir aussi 5.5.2. *L'importance des registres d'essais cliniques*.

⁸⁹ "Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in

comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation." DoH art. 18.

⁹⁰ "Before a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks." ICH-GCP art. 2.2.

⁹¹ «Les risques et les contraintes prévisibles encourus par les personnes participant à un projet de recherche ne doivent pas être disproportionnés en regard de l'utilité attendue du projet.» LRH art. 12 (dès 2014).

⁹² "The health of my patient will be my first consideration." DoH art. 4.

⁹³ "The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society." ICH-GCP art. 2.3.

⁹⁴ «Les intérêts, la santé et le bien-être de l'être humain priment les intérêts de la science et de la société» LRH art. 4 (à partir de 2014).

⁹⁵ Autant la DoH et ICH-GCP ne font que mentionner la possibilité d'une compensation en cas de problème, sans l'exiger de manière explicite. Voir 3.4.3. *Compensation en cas de problème*

⁹⁶ «Une compensation pleine et entière des dommages subis dans le cadre de l'essai [doit être] garantie aux sujets de recherche.» LRH art. 54 al. 1b (dès 2014)..

⁹⁷ «Quiconque initie un projet de recherche sur des personnes répond des dommages que celles-ci subissent en relation avec le projet» LRH art. 19 al. 1 (dès 2014). Les articles 19 et 20 décrivent les futures modalités de compensation.

⁹⁸ "...each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given (...) to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing the non-written consent must be formally documented and witnessed." DoH art. 24.

⁹⁹ "Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to clinical trial participation." ICH-GCP art. 2.9.

¹⁰⁰ «... il faut notamment: a) que les sujets de recherche aient donné leur consentement libre, exprès et éclairé, par écrit ou attesté par écrit, après avoir été informés notamment sur: 1. la nature et le but de l'essai; 2. l'ensemble des actes et des analyses impliqués; 3. l'existence d'autres traitements que ceux prévus dans l'essai; 4. les risques, les inconforts et les bénéfices prévisibles; 5. leur droit à une compensation en cas de dommages imputables à l'essai; 6. leur liberté de retirer leur consentement à tout moment sans préjudice pour leur prise en charge thérapeutique.» LPT art. 54.

¹⁰¹ «La recherche sur l'être humain peut être pratiquée uniquement si la personne concernée a donné son consentement éclairé ou si elle n'a pas exercé son droit d'opposition après avoir été informée conformément à la présente loi.» et «Une personne ne peut être associée à un projet de recherche que si elle y a consenti après avoir été suffisamment informée (consentement éclairé).» LRH, art. 7 et 16 (dès 2014).

¹⁰² "Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence." DoH art. 9.

¹⁰³ "An IRB/IEC should safeguard the rights, safety, and well-being of all trial subjects. Special attention should be paid to trials that may include vulnerable subjects." ICH-GCP art. 3.1.1. "Vulnerable Subjects: Individuals whose willingness to volunteer in a clinical

trial may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation, or of a retaliatory response from senior members of a hierarchy in case of refusal to participate. Examples are members of a group with a hierarchical structure, such as medical, pharmacy, dental, and nursing students, subordinate hospital and laboratory personnel, employees of the pharmaceutical industry, members of the armed forces, and persons kept in detention. Other vulnerable subjects include patients with incurable diseases, persons in nursing homes, unemployed or impoverished persons, patients in emergency situations, ethnic minority groups, homeless persons, nomads, refugees, minors, and those incapable of giving consent." ICH-GCP art. 1.61.

¹⁰⁴ La LRH consacre son chapitre 3 aux exigences supplémentaires liées à la recherche sur des «personnes particulièrement vulnérables», mais ne fait aucune mention des populations pauvres des pays en développement ou émergents. Voir 3.4.1. *Populations vulnérables*).

¹⁰⁵ En principe, cette notion exclut d'effectuer sur des populations vulnérables «du Sud» des essais pour la commercialisation d'un médicament contre une maladie «du Nord ou pour des médicaments qui ne seraient vendus qu'au « Nord »

¹⁰⁶ "Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research." DoH art. 17.

¹⁰⁷ "The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits." DoH art. 14.

¹⁰⁸ "The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances: The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option." DoH art. 32.

¹⁰⁹ «Le recours à un placebo ou la renonciation à un traitement ne sont autorisés que si l'on ne s'attend à aucun risque supplémentaire de dommage sérieux ou irréversible pour la personne concernée» et seulement dans le cas où «aucun traitement conforme à l'état actuel de la science n'est disponible» ou si «l'utilisation d'un placebo est nécessaire pour des raisons méthodologiques impératives et scientifiques afin de constater l'efficacité ou la sécurité d'une méthode thérapeutique». LRH art. 13 (dès 2014). Voir section 3.4.4. *Placebo*.

¹¹⁰ «1. Tout essai clinique de produits thérapeutiques sur l'être humain doit se dérouler conformément aux règles reconnues des Bonnes pratiques des essais cliniques. 2. Le Conseil fédéral précise les règles des Bonnes pratiques des essais cliniques reconnues. Il fixe notamment les obligations auxquelles l'investigateur et le promoteur sont soumis et arrête des dispositions sur la procédure de contrôle. Ce faisant, il tient compte des normes et des directives reconnues sur le plan international.» LPT art. 53.

¹¹¹ *Org LRH, Ordonnance concernant l'organisation découlant de la LRH, Projet 23.07.2012* chap. 2 Organe de coordination, art. 9.

¹¹² Interview avec Valérie Junod (2013).

¹¹³ Interview avec Dominique Sprumont (2012) et email (2013).

¹¹⁴ «Avant-projet de loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain: Prise de position», D. Sprumont, 30 mai 2006.

¹¹⁵ «Exigences scientifiques. 1 La recherche sur l'être humain ne peut être pratiquée qu'aux conditions suivantes: a. elle respecte les normes reconnues en matière d'intégrité scientifique, notamment

concernant la gestion des conflits d'intérêt; b. elle remplit les critères de qualité scientifique; c. elle respecte les règles internationales de bonnes pratiques reconnues en matière de recherche sur l'être humain; d. les personnes responsables possèdent des qualifications professionnelles suffisantes. 2 Le Conseil fédéral précise les réglementations nationales et internationales qui doivent être respectées.» LRH, art. 10.

¹¹⁶ Interview avec Dominique Sprumont (2012) et email (2013).

¹¹⁷ *Avant-projet de loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain: Prise de position*, D. Sprumont, 30 mai 2006.

¹¹⁸ LRH art 51 2.

¹¹⁹ Interview avec Dominique Sprumont (2012) et email (2013).

¹²⁰ *Trials on trial: the Food and Drug Administration should rethink its rejection of the Declaration of Helsinki [editorial]*, Nature 453:427-8 (2008).

¹²¹ *Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials*, J. Kimmelman, C. Weijer, E.M. Meslin, The Lancet, Vol. 373, No 9657 (2009), p. 13-14; *The FDA and the Declaration of Helsinki: A New Rule Seems to Be More About Imperialism than Harmonisation*, M. Goodyear, T. Lemmens, D. Sprumont, G. B. Tangwa, British Medical Journal, Vol. 338, pp. 1157-1158, 2009.

¹²² *Does the FDA have the authority to trump the Declaration of Helsinki?*, M.D. Goodyear, T. Lemmens, D. Sprumont, G.D. Tangwa, BMJ, 338:b1559 (2009).

¹²³ *Commission directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products.*

¹²⁴ *Proposal for a regulation of the European parliament and of the council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, 2012/0192 (COD)* (17 July 2012).

¹²⁵ *Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA and submitted in marketing authorisation applications to the EU Regulatory Authorities*, EMA/121340/2011 (16 April 2012).

¹²⁶ *Ibid*, 4.5. *Vulnerable populations*, p. 25

¹²⁷ *Ibid*, 4.6 *Placebo and active comparator*, p. 26.

¹²⁸ *Ibid*, 4.7 *Access to treatment post trial*, p. 28.

¹²⁹ Valérie Junod est spécialisée dans le droit de la santé et professeure associée au Département de droit des affaires et fiscalité de l'Université de Lausanne.

¹³⁰ Valérie Junod, email (1 avril 2013).

¹³¹ Valérie Junod, interview (2013) et email (1 avril 2013).

¹³² *The Helsinki Declaration and the Law: An International and Comparative Analysis*, D. Sprumont, S. Girardin, T. Lemmens, in *History and Theory of Human Experimentation – the Declaration of Helsinki and Modern Medical Ethics*, Andreas Frewer, Ulf Schmidt, eds., (Franz Steiner Verlag, 2007), p. 234-237.

¹³³ «La recherche médicale impliquant une population ou une communauté défavorisée ou vulnérable se justifie uniquement si la recherche répond aux besoins et priorités sanitaires de cette population ou communauté et si, selon toute vraisemblance, les résultats de la recherche seront bénéfiques à cette population ou communauté» DoH art. 17. En anglais: "Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research." DoH art. 17.

¹³⁴ *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*, Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) avec la collaboration de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 2003.

¹³⁵ *Ibid*

¹³⁶ Par exemple, l'International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (qui représente les entreprises actives dans les secteurs de la recherche pharmaceutique,

biotechnologique et vaccinale) définit les sujets vulnérables ainsi: «Personnes dont le désir de participer à un essai clinique peut être indûment influencé par l'espoir, justifié ou non, de recevoir des avantages associés à leur participation ou la crainte de représailles de la part de membres plus influents d'une structure hiérarchique en cas de refus. Mentionnons, par exemple, les membres d'un groupe doté d'une structure hiérarchique tels que des étudiants en médecine, en pharmacologie, en médecine dentaire et en soins infirmiers, des employés subalternes d'un hôpital ou d'un laboratoire, des employés de l'industrie pharmaceutique, des membres des forces armées et des détenus. Les patients atteints d'une maladie incurable, les personnes vivant en centre d'hébergement, les personnes sans emploi ou pauvres, les patients confrontés à une situation d'urgence, les membres des minorités ethniques, les sans-abri, les nomades, les réfugiés, les mineurs ainsi que les personnes incapables de donner leur consentement sont aussi des sujets vulnérables.» *Glossaire*, IFPMA Clinical Trials Portal <http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fr/comment-chercher/glossaire/index.htm>

¹³⁷ *Does the FDA have the authority to trump the Declaration of Helsinki?*, M.D. Goodyear, T. Lemmens, D. Sprumont, G.D. Tangwa, *BMJ*, 338:b1559 (2009).

¹³⁸ *The battle of Helsinki: Two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furor over medical research ethics*, H. Wolinsky *EMBO Rep.* 2006 July; 7(7): 670–672.

¹³⁹ Valérie Junod relève que le caractère vague de ce principe le rend impraticable, car il ne spécifie aucunement la durée pendant laquelle un participant aurait, selon la DoH, droit au traitement après le fin de l'essai (un mois, un an, toute la vie)? Il ne résout pas non plus le cas où le traitement n'a pas encore été approuvé, mais semble prometteur. Faudrait-il continuer à l'octroyer gratuitement – en faisant courir un risque sanitaire – ou attendre une autorisation de mise sur le marché dans un pays (dans ce cas se pose la question de savoir de quel pays il faudrait tenir compte)? Valérie Junod, interview (2013).

¹⁴⁰ Résolutions du Conselho Nacional de Saúde 196/96, 251/97 et 404/08.

¹⁴¹ Voir *Pharmaceutical companies vs. the State: who is responsible for post-trial provision of drugs in Brazil?*, D.W. Wang, O.L. Ferraz, *J Law Med Ethics* 40(2):188-96 (2012).

¹⁴² *Ethical guidelines for biomedical research on human participants*, ICMR (2006). http://icmr.nic.in/ethical_guidelines.pdf

¹⁴³ Notamment les résolutions 1490/2007 et 1480/2011.

¹⁴⁴ *The battle of Helsinki: Two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furor over medical research ethics*, H. Wolinsky *EMBO Rep.* 2006 July; 7(7): 670–672.

¹⁴⁵ "Note of clarification on paragraph 29 of the WMA Declaration of Helsinki: The WMA hereby reaffirms its position that extreme care must be taken in making use of a placebo-controlled trial and that in general this methodology should only be used in the absence of existing proven therapy. However, a placebo-controlled trial may be ethically acceptable, even if proven therapy is available, under the following circumstances: - Where for compelling and scientifically sound methodological reasons its use is necessary to determine the efficacy or safety of a prophylactic, diagnostic or therapeutic method; or - Where a prophylactic, diagnostic or therapeutic method is being investigated for a minor condition and the patients who receive placebo will not be subject to any additional risk of serious or irreversible harm. All other provisions of the Declaration of Helsinki must be adhered to, especially the need for appropriate ethical and scientific review." Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002

¹⁴⁶ *ICH-GCP Topic E 10, Choice of Control Group in Clinical Trials, Step 5, Note for guidance on choice of control group in clinical trials (CPMP/ICH-GCP/364/96)* (January 2001). <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/036496en.pdf>

¹⁴⁷ *The Body Hunters*, par Sonia Shah (The New Press, 2006), p.33.

¹⁴⁸ *Clinical trials in developing countries: how to protect people against unethical practices?* Directorate-General for External Policies of the Union/SOMO (March 2009).

¹⁴⁹ Les bénéfiques, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux de la meilleure intervention courante avérée, sauf dans les circonstances suivantes: l'utilisation de placebo, ou le fait de ne pas administrer de traitement, est acceptable lorsqu'il n'existe pas d'intervention courante avérée; ou l'utilisation d'un placebo afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention est nécessaire pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées, et les patients recevant le placebo ou aucun traitement ne courent aucun risque de préjudices graves ou irréversibles. Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option.» DoH (2008) art. 32. «

¹⁵⁰ Un tiers des médicaments (nouvelles molécules) autorisés par la FDA entre 2001 et 2010 ont été uniquement testés contre placebo. *Availability of Comparative Efficacy Data at the Time of Drug Approval in the United States* N. H. Goldberg, S. Schneeweiss, M. K. Kowal, J. J. Gagne, *JAMA*. 2011; 305(17):1786-1789, cité dans *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*, Ben Goldacre (Forth Estate, 2012).

¹⁵¹ Interview avec Dominique Sprumont (2012).

¹⁵² Interview avec Dominique Sprumont (2012) et email (2013).

¹⁵³ Voir *The Body Hunters*, par Sonia Shah (The New Press, 2006), p.6-8.

¹⁵⁴ Voir par exemple *Regulation failing to keep up with India's trials boom*, *The Lancet*, Vol 379 No 9814, p.397 (4 February 2012).

¹⁵⁵ Interview avec Valérie Junod (2012).

¹⁵⁶ "This article suggests that, no matter how robust obligations appear, they will continue to fall short of providing meaningful protection [à propos du consentement éclairé] until they are accompanied by a substantive enforcement mechanism that holds multinational pharmaceutical companies accountable for their conduct." *Informed consent: Enforcing pharmaceutical companies' obligations abroad*, S.B. Lee, *Health and Human Rights*, Vol 12, No 1 (2010), p.15.

¹⁵⁷ Interview avec Dominique Sprumont (2012).

¹⁵⁸ Interview avec un ancien employé de Swissmedic, été 2012.

¹⁵⁹ "There seem to be well-founded reasons for concern with regard to the independence and quality of [Institutional Review Boards] in many foreign institutions." *Ethical Review and the Globalization of Clinical Trials: Defining Policy through Action*, WHO (2001). <http://www.nus.edu.sg/irb/Articles/WHO%20Defining%20Policy%20Through%20Action.pdf>

¹⁶⁰ Nous rappelons ici un passage de notre *Introduction*: «Selon une étude de 2004, un quart des essais cliniques se déroulant en Inde n'avaient pas obtenu l'approbation d'une commission d'éthique. Seul un quart des commissions d'éthiques indiennes suivait les lignes directrices prescrites et des conflits d'intérêt ne pouvaient être exclus pour la moitié d'entre elles, selon une autre étude de 2005. Seul 16% de 73 essais cliniques effectués en Afrique subsaharienne satisfaisaient les principes éthiques internationaux. Enfin, une recherche plus récente effectuée en Inde, au Brésil, en Argentine et au Pérou a confirmé les carences de contrôle des essais cliniques, aussi bien de la part des autorités de régulation que des commissions d'éthique dans les pays concernés.»

¹⁶¹ *The Body Hunters*, par Sonia Shah (The New Press, 2006), p.135, qui cite la *Letter Criticizing Draft Report on Ethics of Research in Developing Countries*, Public Citizen (6 December 2000), section I <http://www.citizen.org/hrg1550>

¹⁶² *Double évaluation éthique des projets de recherche menés à l'étranger, en particulier en partenariat Nord-Sud*, *Bulletin des médecins suisses* (2008); 89, p.511

¹⁶³ *Ethical international research on human subjects research in the absence of local institutional review boards*, S.B. Bhat, T.T. Hegde, *J Med Ethics* (Sep 2006);32(9):535-6.

¹⁶⁴ <http://www.who.int/sidcer>

¹⁶⁵ <http://www.feccis.net>

¹⁶⁶ <http://www.fercap-sidcer.org>

¹⁶⁷ <http://www.flaceis.org>

¹⁶⁸ Rassemblant experts occidentaux et des pays du Sud, l'initiative TRREE (Training and Resources in Research Ethics Evaluation) offre une formation en ligne et gratuite pour les personnes dont les activités sont concernées par les questions d'éthique liées à la recherche médicale. La formation met l'accent sur la situation en Afrique mais inclut également des modules sur l'évolution de la loi en Suisse. <http://www.trree.org>

¹⁶⁹ Discussion avec Pierre-Henri Bertoye (adjoint au directeur chargé des essais, des dispositifs et de la pharmacovigilance de l'ANSM), 18 mai 2012.

¹⁷⁰ «Une CE locale fait sa propre évaluation selon des critères [moraux, culturels] locaux.» Interview avec Dominique Sprumont (2012).

¹⁷¹ Discussion avec Nathalie Wourgaft, Medical Director de DNDi, 18 mai 2012.

¹⁷² Discussion avec Nathalie Wourgaft, 18 mai 2012.

¹⁷³ Interview avec Dominique Sprumont (2012).

¹⁷⁴ *Présentation du 15 août 2012* de Cordula Landgraf, Head of Networking, Swissmedic.

¹⁷⁵ Prequalification Programme, OMS <http://apps.who.int/prequal/>

¹⁷⁶ Cordula Landgraf, Head of Networking, Swissmedic. *Présentation du 15 août 2012*.

¹⁷⁷ Interview avec un ancien employé de Swissmedic (été 2012), qui affirme qu'à une occasion des responsables de Swissmedic ont interrogé des participants pour se rendre compte de ce qu'ils avaient compris sur le déroulement de l'essai clinique et de ses conséquences possibles.

¹⁷⁸ «A mon avis, Swissmedic n'effectue jamais de contrôle pour demander aux patients s'ils ont compris la nature de l'essai auquel ils participent. Mais je pense que cela n'arrive pratiquement jamais, ni en Suisse ni même aux Etats-Unis.» Interview avec Valérie Junod (2012).

¹⁷⁹ Interview avec Valérie Junod (2012).

¹⁸⁰ Voir par exemple *Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey*, Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC, *Lancet* 358(9295):1772-7 (2001 Nov 24) qui concluait: "74% of patients any did not recognise non-standard treatment, 63% the potential for incremental risk from participation, 70% the unproven nature of the treatment, 29% the uncertainty of benefits to self, 35% that trials are done mainly to benefit future patients."

¹⁸¹ Une étude effectuée aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) aurait démontré un manque de compréhension d'une grande partie des participants. Interview avec Valérie Junod (2012).

¹⁸² "All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification." ICH-GCP art. 2.10. "Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable good manufacturing practice (GMP). They should be used in accordance with the approved protocol." ICH-GCP art. 2.12.

¹⁸³ Interview avec Valérie Junod (2012).

¹⁸⁴ Interview avec Valérie Junod (2012).

¹⁸⁵ Interview avec Valérie Junod (2012).

¹⁸⁶ Interview avec Dominique Sprumont (2012) et email (2013).

¹⁸⁷ Interview avec Valérie Junod (2012).

¹⁸⁸ Interview avec Valérie Junod (2012).

¹⁸⁹ LRH, art. 60

¹⁹⁰ Entretien Swissmedic – Déclaration de Berne, le 15 août 2012.

¹⁹¹ Voir Annexe III, 3^e correspondance, janvier 2013.

¹⁹² Entretien Swissmedic – Déclaration de Berne, le 15 août 2012.

¹⁹³ «EU Regulatory Authorities should identify those studies that may give rise to special ethical concern (e.g. arising from their design, the local regulatory framework within which they are conducted, the vulnerability of the study subjects) and where applicable seek additional assurance that the trials have been ethically conducted», *Reflection paper on ethical and GCP aspects of*

clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA and submitted in marketing authorisation applications to the EU Regulatory Authorities, EMA (April 2012), p.18.

¹⁹⁴ Le consentement éclairé présuppose d'être en mesure de choisir, mais il existe une contrainte implicite par manque de choix pour les patients pauvres des pays en développement, qui peuvent être fortement tentés d'accepter un essai clinique dans l'espoir d'obtenir un traitement auquel sinon ils n'auraient pas accès. Interview avec Valérie Junod (2013).

¹⁹⁵ Interview avec Valérie Junod (2013).

¹⁹⁶ Interview avec Valérie Junod (2013).

¹⁹⁷ Interview avec Valérie Junod (2013).

¹⁹⁸ Interview avec Valérie Junod (2013).

¹⁹⁹ *Les conflits d'intérêts dans l'administration, en particulier à l'OFSP*, Valérie Junod, Ed. Olivier Guillod (IDS/Unine), 2009, p.91

²⁰⁰ *Les conflits d'intérêts dans l'administration, en particulier à l'OFSP*, Valérie Junod, Ed. Olivier Guillod (IDS/Unine), 2009, p.108.

²⁰¹ Interview avec Dominique Sprumont (2012) et email (2013).

²⁰² *Annual accounts, Financial year 2010*, EMA p. 12.

²⁰³ Discussion avec Annelies Den Boer, Wemos, 19 mars 2012.

²⁰⁴ *Obama asks for hike in industry funding for FDA*, Reuters, 13.02.2012

²⁰⁵ "User fees have created an untenable conflict of interest in which the Food and Drug Administration (FDA) is literally in hock to the industry it is supposed to be regulating. The result has been a decline in safety standards at the FDA, with a resultant record number of drug withdrawals for safety reasons. (...) The user fee program has demonstrably failed. In a recent open letter, 22 drug regulatory experts, including six former senior FDA staff and four authors of the Institute of Medicine's drug safety review, opposed the continuation of user fees and concluded that "User fees may appear to save taxpayers money, but at an unacceptable cost to public health."., *Letter Regarding Prescription Drug User Fee Act*, Public Citizen, 4 mai 2007.

²⁰⁶ Interview à la radio PBS,

<http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/prescription/interviews/wolfe.html>, publié le 13.11.2003

²⁰⁷ Interview avec Dominique Sprumont (2012) et email (2013).

²⁰⁸ *Block the revolving door: why we need to stop EU officials becoming lobbyists*, ALTER-EU, 2011.

²⁰⁹ «Le site Internet de leur société Pharmalex vante d'ailleurs leur réseau de contacts: "Until 2003, we were executive employees of the Swiss Drug Regulatory Authority, Swissmedic (formerly IKS). As part of the legal department our core function was the preparation of the new Federal Law on Therapeutic Products and its by-laws, including the authorship as well as taking care of all legal texts and lawsuits of Swissmedic/IKS. This experience enabled us to acquire an excellent knowledge about the federal legislative procedure and develop an excellent network of, contacts to the authorities, organisations and the pharmaceutical industry. Our firsthand knowledge of the new Law and its by-laws and our long experience within IKS and Swissmedic put us in an absolutely unique position – a valuable asset and advantage for you, for our clients."» *Les conflits d'intérêts dans l'administration, en particulier à l'OFSP*, Valérie Junod, Ed. Olivier Guillod (IDS/Unine), 2009, p. 147 et note 225.

²¹⁰ *Cytos Biotherapeutics*, site internet Moneyhouse.

http://www.moneyhouse.ch/en/u/cytos_biotherapeutics_ag_CH-170.3.032.950-3.htm

²¹¹ *Franz Schneller ab April 2005 neuer Direktor von Swissmedic*, Communiqué de l'administration fédérale,

http://www.admin.ch/cp/d/4123382e_2@fwsrvrg.html

²¹² *CV de Jürg H. Schnetzer*, Swissmedic,

<http://www.swissmedic.ch/org/00074/01135/02108/index.html?lang=en>

²¹³ *Staff Regulations of Officials of the European Communities*, art. 16, 2004.

²¹⁴ *Summary of Post-Employment Restrictions*, FDA, 2011, <http://www.fda.gov/AboutFDA/WorkingatFDA/Ethics/ucm071580.htm>

²¹⁵ *Les conflits d'intérêts dans l'administration, en particulier à l'OFSP*, Valérie Junod, Ed. Olivier Guillod (IDS/Unine), 2009, p.146.

²¹⁶ "Officials intending to engage in an occupational activity, whether gainful or not, within two years of leaving the service shall inform their institution thereof. If that activity is related to the work carried out by the official during the last three years of service and could lead to a conflict with the legitimate interests of the institution, the Appointing Authority may, having regard to the interests of the service, either forbid him from undertaking it or give its approval subject to any conditions it thinks fit. The institution shall, after consulting the Joint Committee, notify its decision within 30 working days of being so informed. If no such notification has been made by the end of that period, this shall be deemed to constitute implicit acceptance." *Staff Regulations of Officials of the European Communities*, 2004, art. 16 p. I-10.

²¹⁷ *Block the revolving door: why we need to stop EU officials becoming lobbyists*, ALTER-EU, 2011, p.18.

²¹⁸ Suite à une plainte d'une ONG allemande affirmant que l'EFSA n'a pas traité le cas d'un conflit d'intérêts résultant du passage d'un chef d'unité de l'EFSA vers une société de biotechnologie, le Médiateur européen Nikiforos Diamandouros a demandé en décembre 2011 à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) de renforcer ses règles et ses procédures afin d'éviter d'éventuels conflits d'intérêts dans des cas de portes tournantes. (*L'EFSA devrait renforcer ses procédures pour éviter les conflits d'intérêts potentiels des cas de portes tournantes*, Communiqué de l'Union européenne, 14 décembre 2011).

²¹⁹ *EMA puts curbs on new work by ex-chief Lonngren*, Pharmatimes, 22 mars 2011.

²²⁰ *The staff regulations at EMA, Open letter*, ALTER-EU, 19 décembre 2011.

²²¹ *Block the revolving door: why we need to stop EU officials becoming lobbyists*, ALTER-EU, 2011, p.18.

²²² *Faut-il avoir peur des médicaments?*, Temps Présent, Radio Télévision Suisse, 16 juin 2011.

²²³ *Intérêts croisés entre Swissmedic et les pharmas*, RTS, site internet. <http://www.rts.ch/info/3209982-interets-croises-entre-swissmedic-et-les-pharmas.html>

²²⁴ Le conseiller national Stéphane Rossini dépose le lendemain (le 17 juin 2011) l'initiative parlementaire *Totale indépendance des expertes et des experts de Swissmedic*.

²²⁵ *Remaniement du code des membres des Swissmedic Medicines Expert Committees et déclaration d'intérêts*, Swissmedic, site internet. <http://www.swissmedic.ch/zulassungen/00173/01887/index.html?lang=fr>

²²⁶ Disponibles comme liens dans les deux documents *Registre des membres du Human Medicines Expert Committee (HMEC)* et *Registre des membres du Veterinary Medicines Expert Committee (VMEC)* publiés sous <http://www.swissmedic.ch/zulassungen/01836/index.html?lang=fr>

²²⁷ Par exemple: "Financial Interests, including holding of shares in a pharmaceutical company (tax value > CHF 50'000 and/or voting rights of more than 3 %)".

²²⁸ *Code relatif à la gestion des conflits d'intérêts applicable aux SMEC*, Swissmedic, janvier 2012.

²²⁹ Par exemple: détention d'actions et de parts, d'options sur actions, de participations, d'obligations, de droits de propriété. Ne sont pas considérées comme un investissement les parts dans des fonds d'actions ou d'obligations dans lesquels le titulaire n'exerce aucune influence sur la stratégie de placement.

²³⁰ Par exemple: participer à des processus de décision d'une entreprise pharmaceutique, être membre du conseil d'administration, avoir un poste de direction opérationnelle, être

membre permanent ou temporaire au personnel, avoir une activité de conseil ou toute autre activité attribuée à l'extérieur par l'entreprise. Pour un proche: être membre du conseil d'administration ou de la direction opérationnelle d'une entreprise pharmaceutique.

²³¹ „Brunner Naga is a Health Science Consulting company dedicated to strategy, logistics, and innovative development of new drugs and new therapeutic concepts", <http://www.brunner-naga.com>

²³² Objet de l'entreprise: „Strategie- und Logistikberatung im Bereich der medizinischen und wissenschaftlichen Entwicklung von neuen Medikamenten, insbesondere präklinische und Phase I-IIa Studien sowie Auswertung von Lizenzdossiers und Durchführung von Inspektionen“, *Registre du commerce du canton de Zurich*.

²³³ «Swissmedic informe activement le public au sujet des médicaments afin de protéger la population; Swissmedic continue à se positionner comme autorité digne de confiance sur le plan national.» *Mandat de prestations 2011-2014*, Swissmedic.

²³⁴ *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*, Ben Goldacre (Forth Estate, 2012), p. 51.

²³⁵ *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*, Ben Goldacre (Forth Estate, 2012), p. 50.

²³⁶ Voir par exemple la déclaration *Position commune sur la divulgation d'informations relatives aux essais cliniques par l'intermédiaire de registres et de bases de données* co-signée en 2009 par l'International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (qui regroupe toutes les entreprises de l'industrie pharmaceutiques, y compris Novartis, GSK, Pfizer, etc.). http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/EN/November_10_2009_Updated_Joint_Position_on_the_Disclosure_of_Clinical_Trial_Information_via_Clinical_Trial_Registries_and_Databases.pdf

²³⁷ *GSK have promised to share all trial data: should we trust them?*, Bad Science, Ben Goldacre (11 October 2012).

<http://www.badscience.net/2012/10/gsk-have-promised-should-we-trust-them>

²³⁸ www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.who.int/ictrp.

²³⁹ Interview avec un ancien employé de Swissmedic, été 2012.

²⁴⁰ Voir Annexe III, *Correspondance Swissmedic – Déclaration de Berne*.

²⁴¹ LRH art. 56

²⁴² *ORH 1, Ordonnance sur les essais cliniques (Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain 1)*, Projet 23.07.2012 chap. 5 (*Enregistrement*), art. 72 à 75 et annexe 5 (*Contenu du registre*).

²⁴³ Voir notamment la campagne du *British Medical Journal* en collaboration avec *The Cochrane Collaboration* sur la question du Tamiflu (www.bmj.com/tamiflu) ainsi que la pétition *All Trials Registered, All Results Reported* (<http://www.alltrials.net>) soutenue par Sense About Science, Bad Science, BMJ, The James Lind Initiative et the Centre for Evidence-based Medicine. Une seule entreprise pharmaceutique l'a signée (GSK).

²⁴⁴ *Release of data from clinical trials*, site de l'EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000555.jsp&mid=WC0b01ac0580607bfa (consulté le 27.03.2013)

²⁴⁵ Selon Ben Goldacre, le registre EudraCT mis en place par l'UE ne contient pas toutes les données pour être qualifié de registres d'essais cliniques et reste inaccessible; voir *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*, Ben Goldacre (Forth Estate, 2012), en particulier p. 52.

²⁴⁶ *Glaxo Opens Door to Data on Research*, The New York Times (October 11, 2012). *GSK have promised to share all trial data: should we trust them?*, Bad Science, Ben Goldacre (11 October 2012)

<http://www.badscience.net/2012/10/gsk-have-promised-should-we-trust-them>. La déclaration récente de Roche de mettre en place un comité chargé d'évaluer les demandes d'accès à des données a été accueilli avec scepticisme; voir *Drug firm Roche pledges greater access to trials data*, BBC (26 February 2013)

<http://www.bbc.co.uk/news/health-21595895> (consulté le 12.03.2013).

²⁴⁷ *European public assessment reports*, site de l'EMA
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.

²⁴⁸ Voir par exemple *CHMP: Committee meeting reports on*
<http://www.ema.europa.eu>.

²⁴⁹ «Swissmedic est liée par le secret de fonction et le devoir de réserve. Il y a de plus des restrictions législatives par rapport à la protection du secret industriel». Interview avec Dominique Sprumont (2012).

²⁵⁰ Interview avec Dominique Sprumont (2012).

²⁵¹ Résumé de la décision sur la plainte 2493/2008/(BB)(TS)FOR contre l'Agence européenne des médicaments.
<http://www.ombudsman.europa.eu/en/cases/summary.faces/fr/11740/html.bookmark>

²⁵² Site du médiateur européen (Ombudsman), décision sur l'affaire 2560/2007/BEH. Pour un résumé, voir
<http://www.ombudsman.europa.eu/fr/cases/summary.faces/en/5646/html.bookmark>

²⁵³ Interview avec Valérie Junod (2012).

²⁵⁴ http://ethiquerecherche.hug-ge.ch/protocoles_actifs/chirurgie.html

²⁵⁵ Selon la LRH/ORH 1, c'est l'OFSP qui sera responsable d'assurer l'exploitation d'une banque de données complémentaire avec des entrées formulées dans l'une des langues nationales. Cette clause ne concernerait pour l'instant que les essais cliniques réalisés en Suisse sans inclure les essais étrangers présentés lors d'une demande d'AMM en Suisse.

²⁵⁶ Interview avec Dominique Sprumont (2012).

²⁵⁷ Interview avec Dominique Sprumont (2012).

²⁵⁸ *La Suisse importe des cobayes humains humains*, L'Hebdo 20 mai 1999 p. 18.

²⁵⁹ Interview avec Dominique Sprumont (2012).

²⁶⁰ *La nouvelle réglementation des essais cliniques de médicaments*, D. Sprumont et M.-L. Béguin, Bulletin des médecins suisses 83, 2002, p. 902.

²⁶¹ Interview avec Dominique Sprumont (2012).

²⁶² *Le grand marché des cobayes humains*, Temps Présent, RTS, 11 décembre 2008.

²⁶³ En recoupant ces informations avec l'article *Genève, fuites sur fond de controverse à l'hôpital* (Le Temps, 28 février 2009), on peut supposer qu'il puisse s'agir d'Afksendiyos Kalangos.