

Synthèse

Projet de recherche sectorielle : effets en Suisse du règlement UE relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain

Rédigé par un consortium d'experts de l'Institut de droit européen et de droit international économique de l'université de Berne (IEW), du Centre du droit de la santé et management de la santé de l'université de Berne, de la chaire d'économie politique de l'université de Bayreuth et de l'entreprise INFRAS Forschung und Beratung, Zurich, sous la direction du Pr Michael Hahn (IEW)

Berne, le 14 février 2019

- En adoptant le règlement (UE) n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (règlement 536), l'Union européenne (UE) a consolidé les normes régissant ce type d'essai dans ses États membres.
- Le texte et son règlement d'exécution 2017/556 contiennent des clauses qui se rapportent aux pays tiers. Partant, ils déploient un effet extraterritorial indirect (légal en droit international) : les essais menés en Suisse doivent se conformer à des principes équivalents à ceux énoncés dans le règlement 536 dès lors qu'un lien est établi entre la recherche sur l'être humain menée en Suisse et celle visée par ledit règlement. Ainsi, la reconnaissance de l'équivalence détermine, entre autres, si des données collectées durant un essai effectué en Suisse peuvent être réutilisées dans un dossier de demande déposé dans l'UE pour réaliser un nouvel essai clinique, si des essais multicentriques transfrontaliers (Suisse-UE) peuvent être organisés ou si la mise sur le marché de médicaments dans l'UE peut être autorisée sur la base d'études helvétiques.
- Comme chacun sait, l'importance économique de la recherche clinique est considérable en Suisse : l'expertise estime que l'industrie pharmaceutique investit chaque année environ 6,9 milliards de francs dans la recherche en Suisse. Sur cette somme, près de 2,5 milliards de francs sont consacrés à la recherche clinique, qui est aussi menée dans de petites et moyennes entreprises [PME] ainsi que dans le cadre universitaire.
- Tous les organisateurs d'essais cliniques (entreprises multinationales [EMN], PME et chercheurs non soutenus par l'industrie) ayant fait l'objet de l'analyse sont concernés par le règlement 536, quoique dans des proportions différentes. Alors que les EMN sont, le plus souvent, largement impliquées dans les essais multicentriques transfrontaliers et, partant, directement soumises au droit de l'UE, les acteurs majoritairement actifs en Suisse sont indirectement touchés via les clauses qui se rapportent aux pays tiers.

- L'analyse de la situation juridique dans l'UE et en Suisse montre que le règlement 536, qui devrait être seul valable à partir de 2020, pose en partie des exigences plus strictes que la législation helvétique.
- Elle n'a révélé aucun conflit juridique proprement dit (en pareil cas, le droit suisse autoriserait les acteurs à mener une activité qui est interdite par le règlement 536 ou *vice versa*).
- L'équivalence exigée par le règlement 536 comporte toutefois des risques, car la législation suisse relative à la recherche sur l'être humain ne répond qu'en partie aux nouvelles exigences de ce règlement (en particulier s'agissant des droits et de la sécurité des participants ainsi que de la fiabilité et de la robustesse des données réunies lors de l'essai clinique).
- Si les autorités européennes devaient remettre en question l'équivalence d'une étude clinique réalisée conformément à la réglementation suisse, cette décision pourrait véritablement porter préjudice aux résultats similaires obtenus lors d'autres essais en Suisse et remettre indirectement en cause l'équivalence du droit relatif à la recherche sur l'être humain.
- L'équivalence requise par la législation européenne (comme condition d'accès au marché et de coopération) au niveau de la réglementation et de la pratique administrative à l'étranger représente une notion *juridique* qui a également une portée politique, comme en attestent les débats sur la reconnaissance de l'équivalence des réglementations suisses sur la bourse, le marché de l'électricité et la protection des données.
- Il est possible de réduire partiellement ces risques, voire de les écarter, pour autant que les chercheurs (vu le faible degré de différence) gèrent ce double obstacle, somme toute relatif, consistant à respecter deux régimes réglementaires. En informant ou en adaptant ses propres procédures, l'État peut les y aider ; il peut, par exemple, éditer des formulaires tenant déjà compte des exigences du règlement 536 (tout en précisant que leur non-respect n'est pas pertinent au regard des procédures suisses).
- L'adoption de modifications sur le plan réglementaire permet de limiter d'autres risques ; cela étant, le processus relatif à la reconnaissance de l'équivalence du régime légal des bourses suisses montre qu'une très large « reprise autonome » n'offre aucune garantie que la réglementation helvétique soit jugée équivalente. En effet, lorsqu'elle procède à son évaluation, l'UE ne tient parfois pas uniquement compte de la réglementation en soi (comparaison du règlement 536 et du droit suisse), mais également de l'exécution de ces dispositions au niveau administratif et judiciaire.
- Dans la mesure où il s'agit d'aplanir les différences réglementaires entre le cadre suisse et la nouvelle situation juridique dans l'UE, seules les ordonnances seront ponctuellement adaptées, et non la loi.

- Le sondage mené auprès des acteurs montre que la Suisse est jugée attrayante en tant que site de recherche. Sont mis en avant le haut niveau de compétence, le degré de spécialisation des instituts de recherche, la qualité exigée dans la réalisation des essais et les délais relativement brefs tout au long de la procédure d'autorisation.
- Les acteurs interrogés ne disposent pas tous des mêmes informations. Des mesures étatiques permettraient d'améliorer la situation. Ils considèrent que les changements induits par le règlement 536 ne sont pas problématiques et sous-estiment de fait les risques qui en découlent.
- Les acteurs interrogés partent largement du principe que les essais cliniques menés en Suisse continueront de bénéficier de l'équivalence. Si tel ne devait plus être le cas ou si l'on devait seulement nourrir l'impression que la reconnaissance de l'équivalence est réellement en danger, ils pensent que les essais cliniques menés en Suisse enregistraient un fort recul.
- La plupart des acteurs approuvent l'adaptation partielle du droit suisse à la législation européenne. De leur point de vue, il s'agit surtout d'harmoniser la procédure d'autorisation. Selon eux, les points forts de l'actuelle réglementation – délais courts, large champ d'application de la LRH (non seulement essais cliniques de médicaments, mais également de dispositifs médicaux, de transplants standardisés, de thérapie génique ou avec des organismes génétiquement modifiés, thérapies avec sources radioactives, essais sur des personnes vivantes ou décédées, sur des embryons et des foetus issus d'avortements spontanés, y compris des enfants mort-nés) – devraient être maintenus en Suisse.
- La Suisse en tant que site de recherche pourrait également être mise en valeur par d'autres mesures, telles qu'un meilleur réseau d'acteurs, un plus grand soutien des CTU aux hôpitaux ou une plus forte centralisation des commissions d'éthique.
- En fonction des différences observées, le rapport ci-après présente les options pour réduire les risques identifiés. Les mesures à prendre relèvent d'une décision purement politique, pour laquelle les mandataires ne disposent d'aucun mandat.

Options d'action de l'OFSP

Le nouveau régime applicable aux essais cliniques selon le droit de l'UE touche presque l'ensemble des gérants d'études cliniques, que ce soit parce qu'ils participent à des essais multicentriques dans l'UE ou parce que les essais cliniques effectués en Suisse pourraient potentiellement servir de base à l'autorisation de médicaments dans l'UE. La comparaison présentée au chapitre 4 a révélé que les différences réglementaires sont relativement minimales, comportant dans le même temps des risques non négligeables sur le plan juridique. Il est possible de limiter partiellement ces risques, voire de les éviter, pour autant que les chercheurs (vu le faible degré de différence) assument cet obstacle, somme toute surmontable, de la double réglementation. En informant ou en adaptant ses propres procédures, l'État peut les y aider ; il peut, par exemple, éditer des formulaires tenant déjà compte des exigences du règlement 536 (tout en précisant que leur non-respect n'est pas pertinent au regard des procédures suisses).

L'adoption de modifications sur le plan réglementaire permet de limiter d'autres risques ; cela étant, le processus relatif à la reconnaissance de l'équivalence, sur le plan juridique, du régime légal des bourses suisses montre qu'une très large « reprise autonome » n'offre aucune garantie de voir la réglementation helvétique jugée équivalente.

En fonction des différences observées, le rapport ci-après présente les options pour réduire les risques identifiés.

Bonnes pratiques cliniques : rôle du droit international de la santé et des lignes directrices de l'ICH relatives aux BPC

En complément des lignes directrices de l'ICH relatives aux bonnes pratiques cliniques (BPC), le règlement 536 comporte des normes propres qui réglementent les bonnes pratiques cliniques et qui sont, pour certaines, plus strictes que celles contenues dans la LRH. Il n'en résulte pas de conflit avec les dispositions suisses, mais il est impératif pour les chercheurs, les promoteurs et les investigateurs qui 1) souhaitent participer à un essai multicentrique transfrontalier, 2) entendent réutiliser des données collectées en Suisse et déposer un dossier de demande dans l'UE ou 3) visent une autorisation de mise sur le marché d'un médicament de respecter les règles plus strictes prévues dans le règlement 536. Celles-ci sont problématiques en particulier pour les acteurs qui exercent leur activité principalement ou exclusivement en Suisse et qui se conforment à la législation relative à la recherche sur l'être humain, et donc principalement pour les chercheurs suisses dont l'activité n'est pas financée par l'industrie.

Parmi les acteurs interrogés, plusieurs ont émis le souhait d'obtenir le soutien de l'État pour les aider à gérer les aléas juridiques et administratifs découlant de la double réglementation. Il serait, par exemple, possible d'intégrer expressément les exigences supplémentaires du

règlement 536 dans les formulaires et autres documents d'aide à disposition (notices, check-lists, autres lignes directrices concernant p. ex. le dossier permanent ou le protocole de l'essai). D'autres acteurs pensent, à tort, que les essais cliniques conduits conformément aux lignes directrices ICH sur les BPC remplissent les exigences du règlement 536 et que les aspects qui pourraient ne pas être jugés équivalents (les règles en matière de responsabilité ou la composition des commissions d'éthique, par exemple) ne sont pas pertinents pour l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Ces deux idées ne correspondent pas à l'analyse juridique, ce qui est source de risque ; pour y remédier, il suffirait d'informer ou de procéder aux adaptations réglementaires qui s'imposent. Les participants au sondage estiment que la non-équivalence de la réglementation helvétique nuirait de toute évidence à la Suisse en tant que site de recherche.

On a pu observer récemment que l'équivalence de la réglementation suisse reposant sur des normes internationales (en l'occurrence, les règles ICH sur les BPC) pouvait être refusée par l'UE alors qu'elle l'avait reconnue pour d'autres États tiers dont la réglementation reposait sur les mêmes normes internationales. En collaboration avec l'Agence européenne des médicaments, les autorités européennes peuvent, au cas par cas, décider de réaliser des inspections pour vérifier que les acteurs des États tiers respectent les principes de l'UE.

Les résultats du sondage mettent en exergue l'élément suivant : il faut communiquer davantage sur le degré de sévérité des exigences contenues dans le règlement 536 et sur la possibilité que l'équivalence puisse être explicitement refusée.

Domaines d'application différents

Concernant la délimitation entre les essais cliniques en général, les essais cliniques à faible niveau d'intervention au sens du règlement 536 et ceux de la catégorie A au sens de l'ordonnance suisse sur les essais cliniques (OClin), les conditions et les conséquences juridiques ne concordent pas. Il n'en résulte aucun conflit sur le plan juridique ; toutefois, les promoteurs et les investigateurs doivent tenir compte de cet état de fait s'ils souhaitent prendre part à un essai multicentrique transfrontalier.

Conception, protocole et autres documents relatifs à l'essai

Par rapport au droit suisse, le règlement 536 exige des données plus détaillées dans le dossier de demande à déposer auprès des autorités en vue de l'autorisation. S'agissant des documents qui n'entrent pas dans le champ d'application de l'Accord de reconnaissance mutuelle Suisse-UE, les chercheurs suisses qui souhaitent faire de la recherche sur des sites européens doivent les compléter, en particulier les protocoles et les dossiers permanents, ou y renoncer en connaissance de cause ; autrement dit, en ayant conscience que les résultats de l'étude pourraient ne pas être reconnus équivalents dans le cadre d'une demande

d'autorisation d'un médicament, pour être utilisés ultérieurement en vue du dépôt d'un dossier de demande dans l'UE ou dans le cadre d'une inspection de l'UE.

Protection des participants et consentement éclairé

Les différences entre le règlement 536 et la législation relative à la recherche sur l'être humain s'observent notamment dans les modalités relatives à l'obligation d'informer. Le règlement 536 prévoit des exigences plus élevées pour la participation de personnes vulnérables ; appartiennent à ce groupe, entre autres, les personnes incapables, les mineurs, les femmes enceintes ou qui allaitent et les patients en situation d'urgence.

Selon le règlement 536, le participant en personne ou son représentant légal doit être informé et donner son consentement. Dans le droit suisse, ce n'est pas le critère de la majorité mais celui de la capacité de discernement qui est déterminant pour le consentement. Pour réduire le risque que les consentements validés en vertu du droit suisse ne soient pas reconnus équivalents à ceux obtenus conformément au règlement 536, il est suggéré que les personnes majeures incapables de discernement soient placées sous curatelle au sens du code civil en vue de leur participation à un essai clinique afin que le curateur puisse consentir à l'éventualité d'utiliser les résultats de cet essai.

Du point de vue de l'indemnisation financière des participants, le règlement 536 fixe des garde-fous stricts en interdisant que toute contrainte soit exercée sur les participants. En outre, il interdit expressément l'octroi de tout encouragement ou avantage financier aux personnes vulnérables hormis une compensation pour les frais et pertes de revenus directement liés à la participation à l'essai clinique. Inversement, la LRH interdit le versement d'une rémunération ou de tout autre avantage matériel aux participants à un projet de recherche permettant d'escompter un bénéfice direct, mais prévoit que la participation à un projet de recherche sans bénéfice direct escompté peut donner lieu à une rémunération « équitable ». Le règlement 536 ne comporte aucune disposition sur l'indemnisation *justifiée* des personnes non vulnérables.

Cela étant, les écarts entre le règlement 536 et la législation relative à la recherche sur l'être humain concernant les modalités d'information et d'obtention du consentement restent limités. Il serait tout à fait possible d'adapter l'OClin pour les supprimer.

Comme le dévoile le sondage, les acteurs suisses savent que le règlement 536 relève le niveau de protection jusqu'alors fixé dans la directive européenne, particulièrement pour les personnes vulnérables comme les mineurs, par exemple. Cela étant, ils n'ont pas toujours conscience des éventuelles retombées juridiques résultant du non-respect du niveau de protection exigé dans le règlement 536 (alors qu'ils se sont conformés au droit suisse relatif à la recherche sur l'être humain) ou ne les considèrent pas comme étant problématiques. Pour remédier à cette situation, il est recommandé de procéder aux adaptations de l'OClin mentionnées et de vérifier à temps la conformité de la législation suisse relative à la recherche

sur l'être humain et du règlement 536 avec les dispositions légales concernant la protection de l'adulte.

Bases de données

La base de données de l'UE sert à la fois à recenser les essais cliniques (et donc à assurer une certaine transparence) et à simplifier la réutilisation des données collectées dans les procédures d'autorisation de mise sur le marché de médicaments ou dans le cadre de dossiers de demande visant à réaliser de futures études cliniques dans l'UE. Les formats et les volumes d'enregistrement prescrits par le droit suisse diffèrent de ceux prévus pour la base de données européenne ; partant, la documentation transmise et sauvegardée conformément aux dispositions helvétiques ne peut être utilisée par l'UE dans le cadre d'une mise sur le marché ultérieure ou du dépôt d'une demande dans l'UE sans avoir été préalablement traitée. Ainsi, les chercheurs en Suisse qui souhaitent déposer une demande dans l'UE sont confrontés à un surcroît de travail administratif. Le cas échéant, il est possible d'éviter ce travail supplémentaire en reprenant de manière autonome les volumes et les formats d'enregistrement applicables à la base de données européenne.

Transparence

Les informations réunies au cours d'un essai clinique conformément au droit suisse ne suivent pas les mêmes règles de transparence que celles qui alimentent la base de données de l'UE. Dès lors que l'UE considère que l'accès aux données et aux informations recueillies au cours d'une étude clinique (dossier de demande d'autorisation, demandes, informations et notifications) contribue de manière fondamentale à la robustesse des données ou à la protection de la santé publique, l'absence en Suisse d'un outil présentant un degré de transparence équivalent pourrait déjà compromettre la reconnaissance de l'équivalence des essais ayant permis de recenser les données en question. L'UE pourrait se rallier à l'idée que les prescriptions en matière de transparence ne doivent pas être considérées comme telles, qu'elles s'inscrivent dans les bonnes pratiques cliniques au sens du règlement 536 et qu'elles ne sont pas essentielles pour garantir la robustesse des données obtenues dans le cadre d'essais cliniques, levant ainsi les doutes quant à l'équivalence. Mais comme il ne peut être exclu que la première hypothèse l'emporte, il faut prendre des mesures pour garantir l'équivalence dans ce domaine et écarter tout risque de divergence entre les deux réglementations.

Pour les essais cliniques réalisés en Suisse qui s'inscrivent dans le cadre d'une étude multicentrique dont le promoteur a son siège ou son représentant dans l'UE, le promoteur enregistre l'ensemble des documents helvétiques, y compris les dossiers permanents, dans la base de données de l'UE via le portail prévu à cet effet, conformément au règlement 536. Si les essais cliniques en Suisse se déroulent suivant le même protocole mais séparément sur

le plan organisationnel, l'écart par rapport à la réglementation européenne aura des répercussions négatives : la législation suisse est moins exigeante pour ce qui est de la disponibilité des données. Si le promoteur en Suisse ne s'est pas assuré que les exigences du droit européen sont remplies et que les informations correspondantes ont bien été collectées et sont disponibles, la reconnaissance de l'équivalence dépendra, au cas par cas, du niveau d'accès à ces données.

L'obligation de publication prescrite par le règlement 536 peut s'avérer problématique si les entreprises et les chercheurs suisses se conforment aux directives helvétiques plus limitées en la matière. Il est possible de contourner ce problème en adaptant les dispositions suisses relatives à la transparence.

Protection des données

Tant la LRH que le règlement 536 contiennent des dispositions spéciales sur la protection des données et renvoient au droit de référence (respectivement loi sur la protection des données [LPD] et règlement général sur la protection des données [RGPD]) ; la protection des données fait partie intégrante de la protection des participants. Interrogés sur les exigences de l'UE à ce sujet, les acteurs ne relèvent pas de problème majeur. Par ailleurs, les entreprises pharmaceutiques sont libres de s'adapter à la législation européenne plus stricte en matière de transparence ; il s'agit de la norme pour les entreprises pharmaceutiques d'envergure internationale.

Pour déterminer si des exigences supplémentaires découlent du règlement 536 pour les acteurs pratiquant leurs activités sur le territoire suisse, il faudrait procéder à une comparaison (qui dépasse, par ailleurs, le cadre du présent rapport) entre le régime européen de la protection des données et la législation relative à la recherche sur l'être humain ainsi que la législation générale sur la protection des données en Suisse, incluant la révision de la loi. Ce projet vise, entre autres, à reprendre les évolutions intervenues dans l'UE afin que la transmission des informations entre les entreprises suisses et celles de l'UE reste possible.

Responsabilité, garantie et dommages et intérêts

L'OClin prévoit des allègements pour les essais cliniques de catégorie A présentant des risques et contraintes minimaux (ne sont pas soumis à l'autorisation de Swissmedic et sont exclus, à certaines conditions, de l'obligation de responsabilité et de garantie). Ces exigences ne s'opposent pas à celles du règlement 536. Rien n'empêche donc l'investigateur ou le promoteur en Suisse de suivre les dispositions du règlement 536.

Le règlement 536 se limite à exiger des États membres qu'ils veillent à ce que des procédures de compensation de tout dommage que subirait une personne en raison de sa participation à un essai clinique soient en place, que la compensation soit garantie et que les participants soient informés. Les exceptions à l'obligation de responsabilité et de garantie prévues dans

l'OClin et non dans le règlement 536 pourraient soulever certaines questions au sujet de l'équivalence ; ces exceptions abaissent le niveau de protection des participants de sorte à remettre en cause l'équivalence de la réglementation suisse si l'on s'en tient à une interprétation au sens tactique et restrictif.

Organisation et procédure

Enfin, des différences d'ordre organisationnel et procédural sont observables dans les domaines suivants : composition des commissions d'éthique (participation obligatoire de personnes profanes), indépendance des personnes chargées de valider et d'évaluer les demandes (exigences plus étendues et plus strictes), obligation pour le promoteur d'informer – dans les délais impartis – les États membres concernés de l'avancement de l'essai clinique, établissement, à l'intention de l'agence européenne, d'un rapport général sur la sécurité et d'un rapport annuel sur la sécurité de chaque préparation expérimentale utilisée dans le cadre de l'essai. Ces écarts n'entraînent aucun conflit normatif. Ils ne peuvent menacer la reconnaissance de l'équivalence que si les conditions pour l'équivalence sont interprétées de manière tactiquement restrictive : c'est-à-dire si les autorités des États membres ou la Commission européenne s'en tiennent à l'idée que ces différences influencent la protection ou les droits des participants aux essais cliniques ou se répercutent sur la fiabilité et la robustesse des données collectées.

Il convient de clarifier que les dispositions suisses satisfont de manière comparable aux exigences européennes.

L'absence de subdivision des demandes d'autorisation en parties I et II correspondant à celles prévues dans le règlement 536 et les différences dans la répartition des tâches entre la commission directrice et les autres commissions d'éthique impliquées en Suisse et dans celle prévue entre l'État membre rapporteur et les États membres concernés selon le règlement 536 ne sont pas problématiques sous l'angle de l'équivalence pour autant que l'essai soit équivalent *dans l'ensemble*, autrement dit au regard des droits et de la sécurité des participants ainsi que de la fiabilité et de la robustesse des données recueillies. De même, il n'existe pas, en Suisse, de point de contact national pour gérer le déroulement des procédures visées aux chap. II et III (procédure d'autorisation d'essai clinique et procédure d'autorisation de modification substantielle d'un essai clinique) ni d'organisme de paiement unique ; ces deux éléments ne sont pas non plus problématiques.

L'évolution du nombre d'études cliniques en Suisse depuis 2014 ne permet pas, en termes d'économie de la santé, de déterminer de manière probante si, et dans quelle mesure, la coexistence de différentes réglementations organisationnelles et procédurales dans l'UE et en Suisse influe sur ces chiffres. Le traitement centralisé des demandes pourrait certes rendre l'UE plus attrayante, mais la Suisse présente toujours de nombreux avantages si l'on considère

la qualité dans l'exécution des études, les compétences des chercheurs et les délais comparativement courts. La crainte exprimée par les acteurs selon laquelle la Suisse aurait déjà perdu de son attrait ces dernières années en tant que site de recherche clinique sur les médicaments, entraînant par là même une baisse continue du nombre d'essais, n'a pas pu être confirmée par l'analyse des informations à disposition.

Ponctuellement, les acteurs interrogés évoquent le manque de clarté quant à la possibilité pour un promoteur en Suisse de déposer une demande pour réaliser un essai clinique dans l'UE et ainsi d'accéder au portail européen. De même, ils ignorent s'ils peuvent sauvegarder des documents du BASEC (*Business Administration System for Ethics Committees*) via le nouveau portail de l'UE. Il faut donc informer sur le terrain, en particulier parce que les chercheurs craignent que la Suisse perde de son attrait pour la recherche clinique si elle ne peut accéder au portail européen. À cet égard, certaines personnes ayant participé au sondage souhaitent qu'un portail commun soit mis en place pour les commissions d'éthique et Swissmedic. Il serait au moins souhaitable que Swissmedic puisse avoir accès au portail des commissions d'éthique dans la mesure où l'institut doit inspecter le déroulement de tous les essais cliniques, y compris ceux qui ne requièrent pas son autorisation. La solution qui consisterait à fournir un accès direct au portail de l'UE semble peu probable car elle impliquerait la signature d'une convention internationale.